

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YOĞUN KEMOTERAPİ UYGULANAN AKUT LÖSEMİ
HASTALARINDA HEMOGLOBİN VE TROMBOSİT
DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Tuğba ÇOBAN

Trabzon 2021

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YOĞUN KEMOTERAPİ UYGULANAN AKUT LÖSEMİ
HASTALARINDA HEMOGLOBİN VE TROMBOSİT
DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÜZERİNE ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Tuğba ÇOBAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nergiz ERKUT

Trabzon 2021

ÖNSÖZ

Tez süreci boyunca değerli katkıları için tez danışmanım Doç. Dr. Nergiz Erkut'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yoluma ışık tutan tüm saygıdeğer hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Uzmanlık eğitimimde benimle birlikte yol alan değerli meslektaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve sağlık personeline,

Tezimin istatistik aşamasında yardımları için arkadaşım Uzm. Dr. Cevriye Ceyda Kolaylı'ya,

Her zaman tüm desteklerini ve sevgilerini yanımda ve arkamda hissettiğim canım annem, babam ve kardeşime,

Tanıdığım günden itibaren ailemin uzaklığını bana hiçbir zaman hissettirmeyen, gerçekten ailem olan eşimin anne, baba ve kardeşine,

Sabrı, özverisi ve büyük desteği ile her daim yanımda olan yol arkadaşım, şansım, değerli eşim Dr. Kadir Çoban'a sonsuz teşekkürlerimle...

Ve en büyük teşekkürüm, küçük yaşına rağmen gösterdiği büyük anlayış ve fedakarlığı için en büyük hazinem, bal oğlum Tuna'ma ve minik kelebeğime...

Dr. Tuğba ÇOBAN

Trabzon, 2021

ÖZET

Lösemi, kemik iliğindeki hematopoetik kök hücre ve/veya progenitör hücrelerin farklılaşmasında bozulma ve kontrolsüz çoğalması sonucu kemik iliği, periferik kan ve/veya dokularda immatür hücrelerin birikmesi ile karakterize olan klonal bir hastalıktır (1,2). İmmatür hücrelerin kemik iliği infiltrasyonuna ve kullanılan yüksek doz sitotoksik kemoterapiye bağlı olarak hematopoezin bozulması sonucu akut lösemilerde sitopeni gelişmektedir. Bu çalışmada akut lösemilerin takibi sırasında gelişen anemi ve trombositopeninin klinik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı'na 01.2008-12.2018 tarihleri arasında başvurmuş akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut promiyelositik lösemi (APL) tanılı 258 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), laboratuvar değerleri, yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP), hepatomegali (HM), splenomegali (SM), lenfadenopati (LAP) varlığı ve tüm takip süreci boyunca ekstramedüller hastalık varlığı incelendi. Hastaların tedavi süreci boyunca eritrosit süspansiyonu (ES), trombosit süspansiyonu (TS) ve taze donmuş plazma (TDP) ihtiyacı, trombosit refrakterliği, kanama, ciddi kanama ve kanamaya bağlı ölüm oranları tespit edildi. Ayrıca kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında demografik özellikler, tanı tipi, laboratuvar değerleri, YDP, HM, SM, LAP ve ekstramedüller hastalık, tedavi yanıtı ve sağkalım açısından karşılaştırma yapıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 110'u (%42.6) kadın, 148'i (%57.4) erkek idi. Hastaların 151'i (%58.5) AML, 66'sı (%25.6) ALL ve 41'i (%15.9) APL idi. Olguların tanı anındaki kan tetkiklerinde ortalama trombosit sayısı $71.4 \pm 74.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve ortalama hemoglobin düzeyi 9.6 ± 2.4 gr/dL olarak izlendi.

Tüm tedavi süresi boyunca TS ihtiyacı AML hastalarında 31.5 ± 23.1 ünite, ALL hastalarında 30 ± 22.3 ünite ve APL hastalarında 14.9 ± 11.6 ünite idi. TS ihtiyacı AML ve ALL hastaları arasında farklı değilken, ALL ve AML hastalarında APL hastalarına göre daha fazla idi (sırasıyla; $p=1.000$, $p<0.001$, $p<0.001$). ES

ihtiyacı AML hastalarında 19.6 ± 13.6 ünite, ALL hastalarında 20.1 ± 15.6 ünite ve APL hastalarında 9.4 ± 6.5 ünite idi. ES ihtiyacı AML ve ALL hastaları arasında farklı değilken, ALL ve AML hastalarında APL hastalarına göre daha fazla idi (sırasıyla; $p=1.000$, $p<0.001$, $p<0.001$). TDP ihtiyacı AML hastalarında 8.2 ± 9.3 ünite, ALL hastalarında 11.7 ± 14.7 ünite ve APL hastalarında 21.6 ± 20.6 ünite idi. TDP ihtiyacı AML ve ALL hastaları arasında farklı değilken, APL hastalarında ALL ve AML hastalarına göre daha fazla idi (sırasıyla; $p=0.618$, $p=0.031$, <0.001).

Hastaların tanı anı ortalama trombosit sayısı kanama olmayan hastalarda $88.2 \pm 85.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, kanama olan hastalarda $62.5 \pm 66.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken, hemoglobin düzeyi kanama olmayan hastalarda 10 ± 2.4 gr/dL, kanama olan hastalarda 9.4 ± 2.3 gr/dL olarak gözlemlendi. Kanama olan hastalarda kanama olmayan hastalara göre tanı anı trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olarak gözlemlendi ($p=0.015$). Kanama olan hastalarda olmayan hastalara göre tanı anı hemoglobin düzeyi daha düşük idi, ancak istatistiksel olarak anlamı sınırdıydı ($p=0.065$).

Kanama olan 169 hastanın 137'sinin (%81.1) remisyona girdiği, bu hastaların 77'sinin (%56.2) relaps olduğu gözlenirken, kanama olmayan 89 hastanın 71'inin (%79.8) remisyona girdiği, bu hastaların 20'sinin (%28.2) relaps olduğu gözlemlendi. Kanama varlığında remisyon oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($p=0.933$), kanama olan hastalarda kanama olmayan hastalara göre relaps oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($P<0.001$). Ciddi kanama olan 116 hastanın 89'unun (%76.7) remisyona girdiği, bu hastaların 56'sının (%62.9) relaps olduğu gözlenirken, ciddi kanama olmayan 53 hastanın 48'inin (%90.6) remisyona girdiği, bu hastaların 21'inin (%43.8) relaps olduğu gözlemlendi. Ciddi kanama varlığında remisyon oranı daha düşük olarak gözlenirken, istatistiksel olarak anlamı sınırdıydı ($p=0.055$). Ciddi kanama olan hastalarda ciddi kanama olmayan hastalara göre relaps oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.048$).

Hastaların ortalama genel sağkalım süresi 20 ay (%95CI, 15.4-24.6) olarak gözlemlendi. Ortanca genel sağkalım süresi kanama olan 169 hastada 18 ay (%95CI, 13.1-22.9), kanama olmayan 89 hastada 22 ay (%95CI, 7.3-36.7) olarak gözlenirken, kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.082$). Ortanca genel sağkalım süresi ciddi kanama olan 116 hastada 15 ay (%95CI, 10.7-19.3), ciddi kanama olmayan 53 hastada 30 ay (%95CI, 13.5-46.5) olarak gözlenirken, ciddi kanama olmayan hastalarda, ciddi kanama olan hastalara göre genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlendi ($p=0.001$).

Sonuç olarak, kan transfüzyon ihtiyacı akut lösemilerin tipine göre farklılıklar göstermektedir. Trombosit sayısı ve hemoglobin düzey düşüklüğü kanama ve relaps ile ilişkili olup, bu da hastaların sağkalımını olumsuz yönde etkileyebilmektedir.



SUMMARY

Leukemia is a clonal disease characterized by the accumulation of immature cells in the bone marrow, peripheral blood and/or tissues as a result of impaired differentiation and uncontrolled proliferation of hematopoietic stem cells and/or progenitor cells in the bone marrow (1,2). Cytopenia develops in acute leukemias as a result of disruption of hematopoiesis due to bone marrow infiltration of immature cells and high-dose cytotoxic chemotherapy used. In this study, it was aimed to evaluate the clinical effects of anemia and thrombocytopenia developing during the follow-up of acute leukemias.

258 patients diagnosed with acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute promyelocytic leukemia (APL) who applied to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Hematology between 01.2008-12.2018 were evaluated retrospectively. Demographic characteristics (age, gender), laboratory values, the presence of disseminated intravascular coagulation (DIC), hepatomegaly (HM), splenomegaly (SM), lymphadenopathy (LAP) at the time of diagnosis and presence of extramedullary disease during the whole follow-up period of the patients included in the study examined. During the treatment period of the patients, the need for erythrocyte suspension (ES), thrombocyte suspension (TS) and fresh frozen plasma (FFP), thrombocyte refractoriness, bleeding, severe bleeding and bleeding-related death rates were determined. In addition, demographic characteristics, diagnosis type, laboratory values, DIC, HM, SM, LAP and extramedullary disease, treatment response and survival were compared between patients with and without bleeding and severe bleeding.

Of the patients included in the study, 110 (42.6%) were female and 148 (57.4%) were male. Of the patients, 151 (58.5%) were AML, 66 (25.6%) ALL and 41 (15.9%) APL. In the blood tests at the time of diagnosis of cases, the mean platelet count was $71.4 \pm 74.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ and the mean hemoglobin level was 9.6 ± 2.4 gr/dL.

The TS requirement during the entire treatment period was 31.5 ± 23.1 units in AML patients, 30 ± 22.3 units in ALL patients and 14.9 ± 11.6 units in APL patients. While the need for TS was not different between AML and ALL patients, it was higher in AML and ALL patients than in APL patients ($p=1.000$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively). The ES requirement was 19.6 ± 13.6 units in AML patients, 20.1 ± 15.6 units in ALL patients and 9.4 ± 6.5 units in APL patients. While the need for ES was not different between AML and ALL patients, it was higher in AML and ALL patients than in APL patients ($p=1.000$, $p<0.001$, $p<0.001$, respectively). FFP requirement was 8.2 ± 9.3 units in AML patients, 11.7 ± 14.7 units in ALL patients and 21.6 ± 20.6 units in APL patients. While the need for FFP was not different between AML and ALL patients, it was higher in APL patients than in AML and ALL patients ($p=0.618$, $p=0.031$, <0.001 , respectively).

While the mean platelet count of the patients at the time of diagnosis was $88.2 \pm 85.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ in patients without bleeding, $62.5 \pm 66.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ in patients with bleeding, the hemoglobin level was 10 ± 2.4 g/dL in patients without bleeding and 9.4 ± 2.3 gr/dL in patients with bleeding. The platelet count at the time of diagnosis was statistically significantly lower in patients with bleeding compared to patients without bleeding ($p=0.015$). The hemoglobin level at the time of diagnosis was lower in patients with bleeding than in patients without bleeding, but it was statistically borderline significant ($p=0.065$).

While it was observed that 137 (81.1%) of 169 patients with bleeding entered remission and 77 (56.2%) of these patients relapsed, it was observed that 71 (79.8%) of 89 patients without bleeding were in remission and 20 (28.2%) of these patients had relapse. While no statistically significant difference was observed in remission rate in the presence of bleeding ($p=0.933$), the relapse rate was statistically significantly higher in patients with bleeding compared to patients without bleeding ($P<0.001$). While it was observed that 89 (76.7%) of 116 patients with severe bleeding were in remission and 56 (62.9%) of these patients were relapsed, it was observed that 48 (90.6%) of 53 patients without severe bleeding were in remission and 21 (43.8%) of these patients relapsed. In the presence of severe bleeding the remission rate was observed to be lower, but it was statistically borderline significant

($p=0.055$). The relapse rate was statistically significantly higher in patients with severe bleeding compared to patients without severe bleeding ($p=0.048$).

The median overall survival time of the patients was 20 months (95%CI, 15.4-24.6). While the median overall survival time was observed as 18 months (95%CI, 13.1-22.9) in 169 patients with bleeding and 22 months (95%CI, 7.3-36.7) in 89 patients without bleeding, there was no statistically significant difference in overall survival time between patients with and without bleeding ($p=0.082$). While the median overall survival time was observed as 15 months (95%CI, 10.7-19.3) in 116 patients with severe bleeding and 30 months (95%CI, 13.5-46.5) in 53 patients without severe bleeding, overall survival time was observed statistically significantly higher in patients without severe bleeding compared to patients with severe bleeding ($p=0.001$).

In conclusion, the need for blood transfusion varies according to the type of acute leukemia. Low platelet count and hemoglobin level are associated with bleeding and relapse which may adversely affect the survival of patients.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ	xiii
ŞEKİL LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Lösemiler.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Patofizyoloji.....	3
2.1.3. Sınıflama.....	3
2.1.4. Tanı	6
2.2. Akut Miyeloid Lösemi	6
2.2.1. Epidemiyoloji	6
2.2.2. Etiyoloji	6
2.2.3. Klinik	6
2.2.4. Tanı	7
2.2.5 Prognoz	7
2.2.6. Tedavi	8
2.3. Akut Promiyelositik Lösemi	9
2.3.1. Epidemiyoloji	9

2.3.2. Etiyoloji	10
2.3.3. Klinik	10
2.3.4. Tanı	10
2.3.5. Prognoz	10
2.3.6. Tedavi	11
2.4. Akut Lenfoblastik Lösemi.....	11
2.4.1. Epidemiyoloji	11
2.4.2. Etiyoloji	12
2.4.3. Klinik	12
2.4.4. Tanı	12
2.4.5. Prognoz	13
2.4.6. Tedavi	13
2.5. Akut Lösemi Tanılı Hastalarda Trombositopeni ve Kanama.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR	75
7. KAYNAKLAR	78

KISALTMALAR LİSTESİ

AHKHN	: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ALT	: Alanin aminotransferaz
AML	: Akut miyeloid lösemi
APL	: Akut promiyelositik lösemi
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ark.'ları	: Arkadaşları
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATO	: Arsenik trioksit
ATRA	: All-trans-retinoik asit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
CALGB	: Cancer and Leukemia Group B
DIC	: Disseminated intravascular coagulation
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	: European Leukemia Net
ES	: Eritrosit süspansiyonu
FAB	: French-American-British
FFP	: Fresh frozen plasma
FYÜ	: Fibrin yıkım ürünleri
Hb	: Hemoglobin
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HLA	: Human leukocyte antigen

HM	: Hepatomegali
Hyper-CVAD	: Siklofosfamid, vinkristin, adriamisin, deksametazon
INR	: İnternational normalized ratio
iAMP21	: 21. kromozomun intrakromozomal amplifikasyonu
KİA	: Kemik iliği aspirasyon
KİB	: Kemik iliği biyopsi
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MPAL	: Karışık fenotipli akut lösemi
MPN	: Miyeloproliferatif neoplazm
MPO	: Miyeloperoksidaz
MR	: Manyetik rezonans
NOS	: Sınıflandırılmayan
OHKHN	: Otolog hematopoetik kök hücre nakli
PETHEMA	: Siklofosfamid, vinkristin, prednizolon, daunorubisin, L-asparaginaz
PML	: Promiyelositik lösemi
POMP	: Prednizolon, vinkristin, metotreksat, 6-merkaptopürin
PT	: Protrombin zamanı
RARA	: Retinoik asit reseptör alfa
Rİ	: Remisyon indüksiyon
RT-PCR	: Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
SM	: Splenomegali
SSS	: Santral sinir sistemi

TDP	: Taze donmuş plazma
tdt	: Terminal deoksinükleotidil transferaz
TKİ	: Tirozin kinaz inhibitörü
TLS	: Tümör lizis sendromu
TS	: Trombosit süspansiyonu
TY	: Tam yanıt
VCSS	: Vena kava süperior sendromu
YDP	: Yaygın damar içi pıhtılaşma
YDT	: Yüksek doz tedavi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Akut Lösemi FAB Sınıflandırması	4
Tablo 2.	Akut Lösemi DSÖ Sınıflandırması	5
Tablo 3.	Akut Miyeloid Lösemi European Leukemia Net Risk Sınıflaması	8
Tablo 4.	Biyokimyasal Parametrelerin Kit İsimleri ve Normal Değer Aralığı ...	18
Tablo 5.	Akut Lösemili Hastaların Cinsiyet Dağılımı	21
Tablo 6.	Akut Lösemili Hastaların Tanı Dağılımı	21
Tablo 7.	Akut Lösemili Hastaların Tanı Anındaki Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri	22
Tablo 8.	Akut Lösemili Hastaların Tanı Anındaki YDP, Hepatomegali, Splenomegali, Lenfadenopati ve Ekstramedüller Hastalık Varlığı	23
Tablo 9.	Akut Lösemili Hastaların Yanıt Oranları	23
Tablo 10.	Akut Lösemili Hastaların Aldığı Tedavi Oranları	23
Tablo 11.	Akut Lösemili Hastaların Tedavi Esnasında Aldığı Kan Ürünleri	24
Tablo 12.	Akut Lösemili Hastaların Tüm Tedavi Esnasında Tanılara Göre Aldığı Kan Ürünleri	26
Tablo 13.	Akut Lösemili Hastaların Rİ Tedavisi Esnasında Tanılara Göre Aldığı Kan Ürünleri	27
Tablo 14.	Akut Lösemili Hastaların Tüm Tedavi Esnasında Ortalama Kan Ürünleri İhtiyacı ile Laboratuvar Düzeylerinin Karşılaştırılması	29
Tablo 15.	Akut Lösemili Hastaların Rİ Tedavisi Esnasında Ortalama Kan Ürünleri İhtiyacı ile Laboratuvar Düzeylerinin Karşılaştırılması	31
Tablo 16.	Akut Lösemili Hastaların Konsolidasyon Tedavisi Esnasında Ortalama Kan Ürünleri İhtiyacı ile Laboratuvar Düzeylerinin Karşılaştırılması .	33
Tablo 17.	Akut Lösemili Hastaların Yüksek Doz Tedavi Esnasında Ortalama Kan Ürünleri İhtiyacı ile Laboratuvar Düzeylerinin Karşılaştırılması	35
Tablo 18.	Akut Lösemili Hastaların AHKHN Esnasında Ortalama Kan Ürünleri İhtiyacı ile Laboratuvar Düzeylerinin Karşılaştırılması	37
Tablo 19.	Akut Lösemili Hastaların Trombosit Refrakterliği ve Kanama Oranları	40

Tablo 20.	Kanama İzlenen Akut Lösemili Hastaların Ciddi Kanama ve Ölüm Oranları	40
Tablo 21.	Akut Lösemili Hastaların Kanama Durumuna Göre Tanı Anı Laboratuvar Parametrelerinin ve Klinik Durumunun Karşılaştırılması.	46
Tablo 22.	Akut Lösemili Hastaların Kanama Durumuna Göre Remisyon ve Relaps Oranları	47
Tablo 23.	Akut Lösemili Hastaların Tüm Takip, Tanı Anı, Rİ Tedavisi, Konsolidasyon Tedavisi, YDT ve AHKHN Esnasında Kanama Olan-Olmayan ve Ciddi Kanama Olan-Olmayan Hastalar Arasında Genel Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması	64
Tablo 24.	Akut Lösemili Hastaların Tüm Takip ve Rİ Tedavisi Esnasında Kanama Olan-Olmayan ve Ciddi Kanama Olan-Olmayan Hastalar Arasında Genel Sağkalım Sürelerinin Tanılara Göre Karşılaştırılması	65

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	48
Şekil 2.	Tüm Tedavi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	49
Şekil 3.	Tüm Tedavi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan AML Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	50
Şekil 4.	Tüm Tedavi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan ALL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	50
Şekil 5.	Tüm Tedavi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan APL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	51
Şekil 6.	Tüm Tedavi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği	52
Şekil 7.	Tanı Anı Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	53
Şekil 8.	Tanı Anı Ciddi Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	53
Şekil 9.	Rİ Tedavisi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	54
Şekil 10.	Rİ Tedavisi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan AML Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	55
Şekil 11.	Rİ Tedavisi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan ALL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	55
Şekil 12.	Rİ Tedavisi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan APL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	56
Şekil 13.	Rİ Tedavisi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği	57
Şekil 14.	Rİ Tedavisi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan AML Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	57
Şekil 15.	Rİ Tedavisi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan ALL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	58
Şekil 16.	Rİ Tedavisi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan APL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	58

Şekil 17.	Konsolidasyon Tedavisi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	59
Şekil 18.	Konsolidasyon Tedavisi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	60
Şekil 19.	YDT Tedavisi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	61
Şekil 20.	YDT Tedavisi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği	61
Şekil 21.	AHKHN Esnasında Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	62
Şekil 22.	AHKHN Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği.....	63

1. GİRİŞ

Lösemi kemik iliğindeki hematopoetik kök hücre ve/veya progenitör hücrelerin farklılaşmasında bozulma ve kontrolsüz çoğalması sonucu kemik iliği, periferik kan ve/veya dokularda immatür hücrelerin birikmesi ile karakterize olan klonal bir hastalıktır (1,2). Akut lösemi tanısı periferik kan veya kemik iliğindeki tüm hücrelerin %20'si veya daha fazlası oranında morfolojik olarak immatür hücrelerin varlığı ile konulmaktadır (3,4). Akut lösemiler hücrelerin morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özelliklerine göre akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (5). AML erişkinlerde en sık görülen akut lösemi olup, bu gruptaki vakaların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (6). AML için ortalama tanı yaşı 67 yıl olup, erkeklerde daha sık izlenmektedir (7,8). AML'nin yıllık insidansı 100000 kişide 3-5 iken, yaş ile birlikte artış göstermektedir (6,8,9). APL bir AML varyantıdır ve AML vakalarının yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır (8,10). Ancak yapılan çalışmalar son yirmi yılda APL insidansında hafif bir artış olduğunu göstermektedir (11). APL'nin ortalama görülme yaşı 48 yıldır. Erkek ve kadınlarda benzer oranda izlenmektedir. APL yıllık insidansı 100000'de 0.18 kişidir (8,11). ALL daha çok çocukluk yaş grubunda, en sık olarak da 2-5 yaş arasında görülmektedir. Çocukluk çağı lösemilerinin dörtte üçünü oluşturmaktadır. ALL'nin yıllık insidansı 100.000 kişide 1-5'tir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (12,13). AML kimyasal maddeler, radyasyon, tütün, alkilleyici ajanlar ve topoizomeras inhibitörleri gibi kemoterapötik ilaçların hematopoetik hücrelerde oluşturduğu mutasyon sonucu ortaya çıkabilmektedir (14). Trizomi 21, CEBPA, RUNX1'in ailevi mutasyonları gibi genetik anormallikler de AML ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca miyelodisplastik sendrom (MDS) ve miyeloproliferatif neoplazmların (MPN) AML'ye dönüşebildiği gözlenmiştir (3). APL çoğunlukla de novo olarak gelişmektedir. Ayrıca meme kanseri, lenfoma ve diğer solid organ tümör tedavisinde kullanılan alkilleyici ajanlar ve antrasiklinler, mitoksantron, etoposid gibi topoizomeras-II inhibitörleri ve radyoterapi de APL gelişmesine neden olabilmektedir (15). ALL'nin etiyolojisi kesin olarak

bilinmemekle birlikte radyasyon, enfeksiyöz ajanlar, siklofosamid, melfalan, busulfan ve klorambusil gibi alkilleyici ajanlar, Down sendromu, Bloom sendromu, Ataksi telenjiyektazi, nörofibromatozis tip 1 gibi konjenital hastalıklar suçlanmaktadır (16,17).

Akut lösemilerde pluripotent kök hücre ve/veya progenitör hücrelerde olan genetik mutasyonlar sonucu, hücrelerde anormal farklılaşma ve kontrolsüz çoğalma gelişmektedir. Bu immatür hücrelerin kemik iliği infiltrasyonuna ve yüksek doz kemoterapiye bağlı hematopoezin bozulması sonucu anemi, nötropeni ve trombositopeni gelişmektedir (14). Sitopeni morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Anemi ve trombositopeninin morbidite ve mortalite üzerine en önemli etkilerinden biri de kanama ve kanamaya bağlı gelişen komplikasyonlardır (18). Akut lösemili hastalarda tedavideki gelişmeler sonucu uzun dönem sağkalım artmasına rağmen, kanama nedeniyle erken mortalite halen sorun oluşturmaktadır (19,20).

Bu çalışmada akut lösemilerin takibi sırasında gelişen anemi ve trombositopeninin klinik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lösemiler

2.1.1. Tanım

Lösemi kemik iliğindeki hematopoetik kök hücre ve/veya progenitör hücrelerin farklılaşmasında bozulma ve kontrolsüz çoğalması sonucu kemik iliği, periferik kan ve/veya dokularda immatür hücrelerin birikmesi ile karakterize olan klonal bir hastalıktır (1,2). Akut lösemiler hücrelerin morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özelliklerine göre iki gruba ayrılmaktadır (5).

1- Akut miyeloid lösemi (AML)

2- Akut lenfoblastik lösemi (ALL)

2.1.2. Patofizyoloji

Akut lösemilerin pluripotent kök hücre ve/veya progenitör hücrelerde olan genetik mutasyonlar sonucu geliştiğine inanılmaktadır. Bunun sonucunda hücrelerde anormal farklılaşma ve kontrolsüz çoğalma gelişmektedir. İmmatür hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu anemi, nötropeni ve trombositopeniye yol açmaktadır (14). Genellikle lösemi kemik iliğinden başlayıp diğer organlara yayılmaktadır, ancak nadiren ekstrasmedüller başlangıç gösterip, sonrasında kemik iliği tutulumu görülebilmektedir (21).

2.1.3. Sınıflama

Yakın zamana kadar akut lösemilerin sınıflandırmasında yaygın olarak hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine dayanan French-American-British (FAB) sınıflaması kullanılmaktaydı (Tablo 1) (22). Günümüzde ise klinik, immünofenotipik ve sitogenetik özelliklerine göre miyeloid neoplazmlar ve akut lösemilere ilişkin 2016 yılında revize edilen Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 2) (3).

Tablo 1. Akut Lösemi FAB Sınıflandırması

Akut lenfoblastik lösemi	
L1	Çocukluk tipi ALL
L2	Erişkin tipi ALL
L3	Burkitt tipi ALL
Akut miyeloid lösemi	
M0	Minimal farklılaşma gösteren AML
M1	Olgunlaşma göstermeyen AML
M2	Granülositik olgunlaşma gösteren AML
M3	Akut promiyelositer lösemi
M3V	Akut varyant promiyelositer lösemi (mikrogranüler)
M4	Akut miyelomonositer lösemi
M4Eo	Akut eozinofilik miyelomonositer lösemi
M5a	Akut monoblastik lösemi
M5b	Akut monositer lösemi
M6	Akut eritrolösemi
M7	Akut megakaryoblastik lösemi
<i>FAB: French-American-British, ALL: akut lenfoblastik lösemi, AML: akut miyeloid lösemi</i>	

Tablo 2. Akut Lösemi DSÖ Sınıflandırması

Akut miyeloid lösemi ve ilişkili neoplazmlar
Tekrarlayan genetik anormalliklerle seyreden AML
t(8;21)(q22;q22.1) ile AML; RUNX1-RUNX1T1
inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22) ile AML; CBFB-MYH11
t(15;17)(q24.1;q21.2) ile APL; PML-RARA
t(9;11)(p21.3;q23.3) ile AML; MLLT3-KMT2A
t(6;9)(p23;q34.1) ile AML; DEK-NUP214
inv(3)(q21.3;q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2) ile AML; GATA2, MECOM
t(1;22)(p13.3;q13.3) ile AML (megakaryoblastik); RBM15-MKL1
BCR-ABL1 ile AML
NPM1 mutasyonu ile AML
CEBPA biallel mutasyonları ile AML
RUNX1 mutasyonu ile AML
Miyelodisplastik değişikliklerle ilişkili AML
Tedavi ile ilişkili miyeloid neoplaziler
AML, NOS
Minimal diferansiyasyonlu AML
Maturasyonsuz AML
Maturasyonlu AML
Akut miyelomonositik lösemi
Akut monoblastik ve monositik lösemi
Saf eritroid lösemi
Akut megakaryoblastik lösemi
Akut bazofilik lösemi
Miyelofibrozis ile akut panmiyelozis
Miyeloid Sarkom
Down Sendromu ile ilgili miyeloid proliferasyonlar
Akut lenfoblastik lösemi
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, NOS
Tekrarlayan genetik anomaliler ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
t(9;22)(q34.1;q11.2) ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma; BCR-ABL1
t(v;11q23.3) ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma; yeniden düzenlenmiş KMT2A
t(12;21)(p13.2;q22.1) ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma; ETV6-RUNX1
Hiperdiploidi ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
Hipodiploidi ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
t(1;19)(q23;p13.3) ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma; TCF3-PBX1
BCR-ABL1 benzeri B lenfoblastik lösemi/lenfoma
iAMP21 ile B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
T-lenfoblastik lösemi/lenfoma
Erken T hücreli prekürsör lenfoblastik lösemi
Natural killer (NK) hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
Karışık fenotipli akut lösemi
Akut farklılaşmamış lösemi
t(9;22)(q34.1;q11.2) ile MPAL; BCR-ABL1
t(v;11q23.3) ile MPAL; yeniden düzenlenmiş KMT2A
MPAL; B/miyeloid, NOS
MPAL; T/miyeloid, NOS

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, AML: akut miyeloid lösemi, APL: akut promiyelositik lösemi, NOS: sınıflandırılmayan, MPAL: karışık fenotipli akut lösemi

2.1.4. Tanı

Akut lösemi tanısı periferik kan veya kemik iliğindeki tüm hücrelerin %20'si veya daha fazlası oranında morfolojik olarak immatür hücrelerin varlığı ile konulmaktadır (3,4). Akım sitometri ile hücre yüzey ve/veya sitoplazmik antijenler değerlendirilerek AML ve ALL ayırımı yapılmalıdır.

2.2. Akut Miyeloid Lösemi

2.2.1. Epidemiyoloji

AML erişkinlerde en sık görülen akut lösemi olup, bu gruptaki vakaların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (6). AML için ortalama tanı yaşı 67 yıl olup, erkeklerde daha sık izlenmektedir (7,8). AML'nin yıllık insidansı 100000 kişide 3-5 iken, yaş ile birlikte artış göstermektedir (6,8,9).

2.2.2. Etiyoloji

AML kimyasal maddeler, radyasyon, tütün, alkilleyici ajanlar ve topoizomerez inhibitörleri gibi kemoterapötik ilaçların hematopoetik hücrelerde oluşturduğu mutasyon sonucu ortaya çıkabilmektedir (14). Trizomi 21, CEBPA, RUNX1'in ailevi mutasyonları gibi genetik anormallikler de AML ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca MDS ve MPN'nin AML'ye dönüşebildiği gözlenmiştir (3).

2.2.3. Klinik

AML'de anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, taşikardi, nefes darlığı, nötropeniye bağlı ateş, enfeksiyon ve trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, kolay morarma, mukoza ve organ içi kanamalar izlenebilmektedir. Ayrıca immatür hücrelerin medüller kaviteyi genişletmesiyle kemik ve eklem ağrısı görülebilmektedir (14,23). Ekstramedüller organ tutulumu hepatomegali (HM), splenomegali (SM), lenfadenopati (LAP), deri, orbita, jinja, epidural tutulum ve nadiren de testiküler tutulum şeklinde karşımıza çıkmaktadır. AML tanılı hastaların %1'inden azında görülen miyeloid sarkom özellikle deri ve santral sinir sisteminde (SSS) görülmektedir (8,23,24). Hiperlökositozu olan hastalarda baş ağrısı, baş

dönmesi, konvülsiyon, konfüzyon, letarji gibi SSS bulguları, nefes darlığı, hipoksi gibi akciğer bulguları, yaygın damar içi pıhtılaşması (YDP) ve tümör lizis sendromu (TLS) izlenebilmektedir (23,25). APL ve akut monositik lösemide daha sık olmak üzere trombositopeni, hipofibrinojenemi, faktör V ve faktör VIII düzeylerinde azalma, YDP ve fibrinolizisin neden olduğu kanama ve trombozlarla seyreden koagülopati saptanabilmektedir (2,26). Tümör yükü fazla veya tedaviye yüksek hassasiyeti olan hastalarda, genelde sitotoksik kemoterapinin başlanmasından sonra hiperkalemi, hiperürisemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve akut böbrek yetmezliğinin izlendiği TLS gelişebilmektedir (27,28).

2.2.4. Tanı

Tam kan sayısında normositik anemi, retikülositopeni, trombositopeni, düşük, normal veya yüksek lökosit sayısı mevcuttur (23). Periferik yayma ve/veya kemik iliğinde ince kromatinli, yuvarlak veya düzensiz çekirdekli, 2-3 nükleoluslu, sitoplazmasında ince azurofilik granüller içerebilen immatür hücreler izlenmektedir. Pembe veya kırmızı çubuk benzeri granüler yapılar olan auer cisimcikleri ve/veya çubukları AML için patognomiktir (10).

Tanı için kemik iliğinde 500 hücre sayılmalıdır. Tüm çekirdekli hücrelerin %20 ve üzerindeki immatür hücre varlığı akut lösemi ile uyumludur. Ancak t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22) ve t(15;17)(q22;q12) gibi bazı genetik anormallikler ve miyeloid sarkom olması durumunda immatür hücre sayısından bağımsız olarak AML tanısı konulmaktadır (3,29).

AML tanısı için akım sitometri ile yapılan immünofenotiplemede, miyeloid markerlardan miyeloperoksidaz (MPO), CD13, CD33, CD117, CD14, CD64, CD41, CD61 ve glikoforin markerlarından bazılarının pozitifliği gereklidir (14,29).

2.2.5 Prognoz

AML hastalarının tedaviye yanıtı ve genel sağkalımı farklılık göstermektedir. Klinik olarak ileri yaş, kötü performans durumu, yüksek lökosit sayısı, öncesinde MDS veya MPN varlığı, kemoterapi veya radyoterapi öyküsü kötü risk faktörleridir. Fakat günümüzde prognozu belirlemek için sitogenetik ve

moleküler özelliklere göre yapılan European Leukemia Net (ELN) risk sınıflaması kullanılmaktadır (23,29) (Tablo 3).

Tablo 3. Akut Miyeloid Lösemi European Leukemia Net Risk Sınıflaması

İyi risk
t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
inv(16)(p13.1;q22) ya da t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
t(15;17)(q24.1;q21.2); PML-RARA
FLT3-ITD mutasyonu olmayan ya da düşük allel oranı (<0.5) olan NPM1 mutasyonu
Biallel CEBPA mutasyonu
Orta risk
FLT3-ITD yüksek allel oranı (>0.5) olan NPM1 mutasyonu
FLT3-ITD mutasyonu olmayan ya da düşük allel oranı (<0.5) olan wild-tip NPM1 mutasyonu
t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
İyi ya da kötü risk sınıflamasında olmayan sitogenetik anormallikler
Kötü risk
t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
t(v;11q23.3); KMT2A rearanjmanı
t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
inv(3)(q21.3;q26.2) ya da t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
Monozomi 5 ya da del (5q); monozomi 7; monozomi 17/abn(17p)
Kompleks karyotip, monozomal karyotip
FLT3-ITD yüksek allel oranı (>0.5) olan wild-tip NPM1 mutasyonu
RUNX1, ASXL1 ya da p53 mutasyonu

2.2.6. Tedavi

AML tedavisi remisyon indüksiyon (Rİ) ve konsolidasyon tedavisi olmak üzere ikiye ayrılır.

Rİ tedavisi genellikle lösemi hücrelerinin sayısını hızlı bir şekilde azaltarak ve normal kemik iliği fonksiyonunu geri kazandırarak tam bir remisyon elde etmek amacıyla verilen yoğun kombinasyon kemoterapisini içermektedir. AML'de tam remisyon için, kanda nötrofil sayısının $\geq 1 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit sayısının $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve kemik iliğindeki immatür hücrelerin $< 5\%$ olması, auer çubuklarını içeren immatür hücrelerin ve ekstramedüller hastalık olmaması gereklidir (29). İndüksiyon tedavisi 7 günlük sürekli sitozin-arabinozid infüzyonu ile birlikte 3 gün antrasiklin tedavisini içermektedir (7+3 rejimi) (10). Yaşa ve hasta seçimine bağlı olarak genç erişkinlerin %70-80'inde bu rejimlerle tam yanıt (TY) elde edilmektedir (30). Konsolidasyon tedavisi, TY sağlandıktan sonra morfolojik olarak saptanamayan hastalığı ortadan kaldırmayı amaçlayan yoğun tedavidir. Konsolidasyon tedavisinde genellikle 3 kür yüksek doz sitozin-arabinozid kemoterapisi, hedefe yönelik tedaviler ve/veya hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) tercih edilmektedir (10,30). Relaps olan hastalarda yüksek doz kemoterapi rejimlerini içeren yüksek doz tedavi (YDT) ile TY elde edildikten sonra allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) yapılması önerilmektedir (10,30).

2.3. Akut Promiyelositik Lösemi

APL bir AML varyantıdır. FAB sınıflandırma sisteminde AML-M3 olarak, DSÖ sınıflandırma sisteminde ise t(15;17)(q24.1;q21.2); promiyelositik lösemi geni (PML)-retinoik asit reseptör alfa (RARA) genetik anomalisi ile ilişkili APL olarak sınıflandırılmaktadır (3,22).

2.3.1. Epidemiyoloji

Coğrafik olarak değişiklikler göstermekle birlikte APL, AML vakalarının %5-10'unu oluşturmaktadır (8,10). Ancak yapılan çalışmalar son yirmi yılda APL insidansında hafif bir artış olduğunu göstermektedir (11). APL hastalarına diğer AML tiplerine göre daha genç yaşta tanı konulmaktadır. Yaşamın ilk yirmi yılında daha nadir görülürken, yirmi yaşından sonra insidansı artmaktadır ve ortalama görülme yaşı 48 yıldır. Erkek ve kadınlarda benzer oranda izlenmektedir. APL yıllık insidansı 100000'de 0.18 kişidir (8,11).

2.3.2. Etiyoloji

APL çoğunlukla de novo olarak gelişmektedir. Ayrıca meme kanseri, lenfoma ve diğer solid organ tümör tedavisinde kullanılan alkilleyici ajanlar ve antrasiklinler, mitoksantron, etoposid gibi topoizomeraaz-II inhibitörleri ve radyoterapi de APL gelişmesine neden olabilmektedir (15).

2.3.3. Klinik

APL hastalarında anemi, nötropeni ve trombositopeni ile ilişkili semptomlar izlenmektedir. Ayrıca primer hastalığa bağlı olarak ateş gözlemlenebilmektedir (31). APL hastalarında YDP ve primer hiperfibrinoliz ile ilişkili olarak retinal, SSS ve akciğer kanamaları gibi ciddi bulgular gelişebilmektedir (32). Koagülopati gelişiminin RARA'nın doku faktörünü aktive etmesi, lösemik hücrelerin ölümü sonucu trombin ve fibrin oluşumunun artması, lösemik promiyelositlerin yüzeyinde artan aneksin II'nin plazmin oluşumunu artırarak hiperfibrinolizise neden olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (32,33).

2.3.4. Tanı

Hastalarda sıklıkla pansitopeni izlenir, fakat hastaların %12'sinde lökosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ üzerinde seyredebilmektedir (34). APL'li hastaların periferik yayma ve kemik iliği aspirasyonunda çok sayıda granül içeren, sitoplazmasında auer cisimcikleri bulunan, genellikle çift loblu, böbrek şeklinde atipik promiyelositler ve immatür hücreler izlenmektedir (22). APL'de sitogenetik olarak sıklıkla t(15;17)(q24.1;q21.2) pozitifliği mevcuttur. Moleküler olarak ise 15. kromozom üzerindeki PML geni ile 17. kromozom üzerindeki RARA gen translokasyonu sonucu oluşan PML-RARA füzyon geni pozitifdir (35).

2.3.5. Prognoz

APL'li hastalarda sıklıkla kanama nedeniyle erken mortalite riski yüksekken, all-trans-retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) tedavisinden sonra sağkalımda belirgin düzelme gözlenmiştir (11,36). Risk sınıflandırılması lökosit ve trombosit sayısına göre yapılmakta olup, lökosit sayısı $<10 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit sayısı

$\geq 40 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan hastalar düşük riskli, lökosit sayısı $< 10 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit sayısı $< 40 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan hastalar orta riskli, lökosit sayısı $\geq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ olan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir (37).

2.3.6. Tedavi

APL tanısından şüphelenildiğinde moleküler ve sitogenetik tanının kesinleşmesini beklemeden günde iki doza bölünmüş olarak $45 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ ATRA tedavisine başlanmalıdır. APL tedavisi Rİ, konsolidasyon ve idame şeklindedir (36).

Rİ tedavisinde, ATRA ile kombine edilmiş kemoterapi (sıklıkla antrasiklin) bazlı rejimler verilmektedir. Yüksek risk varlığında bu rejime sitozin-arabinozid eklenmesi önerilmektedir. Antrasiklin ilacını tolere edemeyen ya da yüksek riskli hastalarda indüksiyon tedavisinde ATRA ve ATO kombinasyonu kullanılmaktadır. Bu rejimler ile TY oranı %80'in üzerinde izlenmektedir (36,37). Konsolidasyon tedavisi, indüksiyon tedavisi ile hematolojik yanıt elde edilen hastalara verilmektedir. İndüksiyon tedavisinde ATRA ve kemoterapi alan hastalara ATRA ve kemoterapi, ATRA ve ATO alan hastalara ise ATRA ve ATO ile konsolidasyon tedavisi verilmektedir (36). Konsolidasyon tedavisi sonrası gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile yanıt değerlendirilmesi yapılarak idame tedavisi planlanmaktadır. APL'de indüksiyon tedavisi olarak ATRA ve antrasiklin alan hastalara 2 yıl süre ile ATRA, metotreksat ve 6-merkaptopürin ile idame tedavisi verilmesi önerilmektedir (38). Konsolidasyon sonrası PML-RARA pozitifliği tespit edilen veya nüks gelişen hastalarda ATO sonrasında otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) ya da AHKHN seçeneğini değerlendirmek gerekir (36).

2.4. Akut Lenfoblastik Lösemi

2.4.1. Epidemiyoloji

ALL daha çok çocukluk yaş grubunda, en sık olarak da 2-5 yaş arasında görülmektedir. Çocukluk çağı lösemilerinin dörtte üçünü oluşturmaktadır. ALL'nin yıllık insidansı 100.000 kişide 1-5'tir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (12,13).

2.4.2. Etiyoloji

ALL'nin etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte radyasyon, enfeksiyöz ajanlar, siklofosfamid, melfalan, busulfan ve klorambusil gibi alkilleyici ajanlar, Down sendromu, Bloom sendromu, Ataksi telenjiyektazi, nörofibromatozis tip 1 gibi konjenital hastalıklar suçlanmaktadır (16,17). Ayrıca *PAX5*, *ETV6* ve *TP53* mutasyonları ile ilişkili ailesel B-ALL olguları da tanımlanmıştır (39–41).

2.4.3. Klinik

Anemi, nötropeni ve trombositopeni ile ilişkili semptomlar izlenmektedir. Ayrıca kas, kemik ve eklem ağrıları olabilmektedir. T-ALL hastalarında daha belirgin olmak üzere SM, HM, mediastinal kitle, LAP, SSS ve testis tutulumu görülebilmektedir (21,42). Anterior yerleşimli ve büyük olan mediastinal kitle yutkunma güçlüğü, nefes darlığı, boyun, yüz ve üst ekstremitelerde ödem ve morarma ile seyreden vena kava süperior sendromuna (VCSS) neden olabilmektedir. Ayrıca bu hastalarda solunum veya kalp yetmezliği, plevral ve perikardial efüzyon ve atrial trombüs gibi ciddi komplikasyonlar da gelişebilmektedir (21,43). SSS tutulumu olan hastalarda kafa içi basınç artışına bağlı olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, papilödem, paralizi, konvülsiyon, ataksi, denge bozuklukları ve davranış değişiklikleri olmaktadır. Spinal kord tutulumu olan hastalarda ise bel ağrısı, yürüme güçlüğü, kuvvet kaybı, idrar ve gaita inkontinansı izlenmektedir (21,42). Nadir olarak hastalarda cilt veya kemik tutulumu gibi ekstranodal tutulumlar görülebilmektedir (21).

2.4.4. Tanı

Tam kan sayısında normokrom normositer anemi, retikülositopeni, trombositopeni ve düşük, normal veya artmış lökosit sayısı mevcuttur (21). Periferik yayma ve/veya kemik iliği aspirasyonunda genellikle dar ve granülsüz sitoplazmalı, 2-3 nükleoluslu ve ince kromatinli immatür hücreler izlenmektedir (42).

Akım sitometride terminal deoksinnükleotidil transferaz (tdt) pozitifliği yanında, B-ALL'de CD10, CD19, sitoplazmik CD79a, T-ALL'de ise CD3, CD5, CD7 markerlarının varlığı tanı için gereklidir (4,44).

Sitogenetik ve moleküler tetkiklerde t(9;22); BCR-ABL1, t(v;11q23.3) yeniden düzenlenmesi ile ilişkili anormallikler, hiperdiploidi, hipodiploidi, t(4;11), t(5;14), t(1;19), t(12;21), 21. kromozomun intrakromozomal amplifikasyonu (iAMP21) gibi anormallikler B-ALL, t(1;14), t(10;14), t(11;14), NOTCH1 mutasyonu gibi anormallikler ise T-ALL tanısını desteklemektedir (4,42).

2.4.5. Prognoz

ALL' de en yararlı prognostik göstergeler yaş, lökosit sayısı, immüfenotip, karyotip ve tespit edilen minimal rezidüel hastalıktır. Risk sınıflandırmasında birçok varyasyon önerilmiş olsa da genellikle Hoelzer Risk Kriterlerinin bir modifikasyonu olan sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır (4). Aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip hastalar yüksek riskli hasta, bu özelliklere sahip olmayan hastalar ise standart riskli hasta olarak kabul edilir (4,45,46).

- Tanı anında lökosit sayı yüksekliği (B-ALL'de $>30 \times 10^3/\mu\text{L}$ veya T-ALL'de $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$)
- t(4;11), t(1;19), t(9;22), BCR-ABL veya MLL mutasyon pozitifliği
- Pro-B ALL (CD10 (-), CD19, cCD22, CD79a, tdt (+)), erken-T ALL (CD2, CD5 (+)) ve matür-T ALL (CD3 (+), CD1a(-))
- Rİ tedavisinin başlamasından TY elde edilene kadar geçen sürenin 4 haftadan uzun olması
- >60 yaş
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skoru >1
- Minimal rezidüel hastalık varlığı
- SSS tutulumu

2.4.6. Tedavi

ALL tedavisi çoklu ilaç kombinasyonlarının uygulandığı Rİ, pekiştirme ve idame tedavilerinden oluşmaktadır. ALL tedavisinin önemli bir parçası olan SSS profilaksisinde ise kranial intratekal kemoterapi uygulanmaktadır. Kranial

radoterapi nörobilişsel fonksiyonları bozması, endokrinolojik bozukluklara ve ikincil kanserlere yol açması nedeni ile profilakside tercih edilmez (47,48). t(9;22) ve/veya BCR-ABL1 pozitif olan hastalarda tirozin kinaz inhibitörünün (TKİ) (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib) tedaviye eklenmesi önerilmektedir (49).

Rİ tedavisinde siklofosfamid, vinkristin, kortikosteroid (prednizolon veya deksametazon), antrasiklin (daunorubisin veya doksorubisin) ve L-asparaginazı içeren kombinasyon rejimleri kullanılmaktadır. Genç yetişkin hastalarda en sık kullanılan tedavi rejimleri PETHEMA (siklofosfamid, vinkristin, prednizolon, daunorubisin, L-asparaginaz), Cancer and Leukemia Group B (CALGB) rejimi ve Hyper-CVAD (siklofosfamid, vinkristin, adriamisin, deksametazon) rejimidir (45,47,50,51). Bu tedaviler ile %80-90 oranında TY gözlemlenmektedir (52). Standart indüksiyon tedavisinde kullanılan ajanlar kan beyin bariyerini geçemediklerinden SSS profilaksisi (intratekal metotreksat veya sitozin-arabinozid) eklenmesi önerilmektedir (45). Rİ tedavisi ile remisyona giren hastalara konsolidasyon ve geç intensifikasyon aşamalarından oluşan pekiştirme tedavisi verilmektedir. Bu tedavide indüksiyon tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların farklı kombinasyonları kullanılmaktadır (47). Remisyona giren hastalara idame tedavisi önerilmektedir. En yaygın kullanılan idame rejimi 2 yıl süre ile uygulanan POMP (aylık prednizolon, aylık vinkristin, haftalık metotreksat ve günlük 6-merkaptopürin) tedavisidir (47,50). Remisyona girmeyen veya relaps olan hastalarda yüksek doz kemoterapi sonrası AHKHN önerilmektedir (50,53).

2.5. Akut Lösemi Tanılı Hastalarda Trombositopeni ve Kanama

Akut lösemili hastalarda trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu veya pıhtılaşma bozukluğuna bağlı olarak kanama görülebilmektedir. Kanamaya YDP varlığı, lökositoz, tedavi toksisitesi, cerrahi veya anatomik kusur, ateş, sepsis gibi nedenler de katkıda bulunmaktadır. Kanama, akut lösemili özellikle de APL tanılı hastalarda Rİ tedavi başarısızlığının ve erken ölümün başlıca nedenleri arasındadır (19,32). Kanama yerlerine göre kanama şiddeti farklı şekilde derecelendirilebilmektedir. Ancak DSÖ yapılan çalışmalara dayanarak 10 cm üzeri ekimotik lezyonlar, hematoma, 1 saatten uzun süren veya tamponlama gerektiren

epistaksis, retinal kanama, anormal vajinal kanama, gastrointestinal kanama, hemoptizi, hematüri, batin içi ve kas iskelet kanamaları, SSS kanamalarının klinik olarak önemli olduğunu varsaymaktadır (54).

Akut lösemilerde kemik iliği infiltrasyonunun ve yüksek doz kemoterapinin normal hematopoezi etkilemesinden dolayı sitopeni gelişmektedir. Akut lösemi ile tedavi edilen hastaların hemoglobin (Hb) düzeyi, trombosit sayısı, fibrinojen, D-dimer, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) değerleri dahil pıhtılaşma parametreleri günlük takip edilmeli ve gerekli durumlarda destek tedavisi verilmelidir. Anemisi olan hastalarda oksijen taşıma kapasitesini artırmak ve kanama eğilimini azaltmak amacıyla eritrosit transfüzyonu, trombositopenisi olan hastalarda da ciddi ve hayatı tehdit eden kanamaları önlemek amacıyla trombosit transfüzyonları kullanılmaktadır. Kan transfüzyonunun belirgin faydaları olduğu gibi transfüzyon ilişkili hemolitik reaksiyonlar, graft-versus-host hastalığı, akut akciğer hasarı, alerjik reaksiyonlar, alloimmünizasyon gibi immünolojik komplikasyonlar ve elektrolit bozuklukları, hipotermi, hacim yüklenmesi, non-immün hemoliz, demir yüklenmesi gibi immünolojik olmayan komplikasyonlar, viral ve bakteriyel enfeksiyon geçişi, transfüzyon maliyeti gibi risk ve dezanvantajları da vardır. Bu nedenle gereksiz transfüzyondan kaçınmak gereklidir (55). Anemi ve trombositopeniye bağlı komplikasyonların önüne geçmek ve bunu yaparken de aynı zamanda gereksiz kan transfüzyonunu önlemek adına 1960'lardan itibaren yapılan çalışmalar göz önüne alınarak, trombosit ve eritrosit transfüzyonu için kritik bir eşik değer belirleme yoluna gidilmiştir.

Yapılan çalışmalara dayanarak transfüzyon için hemoglobin eşik değeri, hemodinamik olarak stabil olan hastalarda 7-8 gr/dL, ortopedik cerrahi, kalp cerrahisi ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda 8 gr/dL, hemodinamik olarak stabil olsa bile hastanede yatan kritik hastalığı olan hastalarda 10 gr/dL, semptomatik anemi, kanama olan veya kanama riski yüksek olan ciddi trombositopenisi olan hastalarda 8-10 gr/dL olarak önerilmektedir. Eritrosit süspansiyonu (ES) hemolitik reaksiyonlardan kaçınmak için ABO ve Rh uyumlu olmalıdır (55–57).

İlk kez 1962 yılında kanama ile trombosit sayısı arasındaki lineer ilişki doğrulandıktan ve 1960-70 yıllarında yüksek doz kemoterapi alan hematoloji hastalarında profilaktik trombosit transfüzyonlarının ölümcül kanamalarda azalma sağladığının gösterilmesi üzerine profilaktik trombosit süspansiyonu (TS) replasmanı standart uygulama haline gelmiştir (58,59). Kanama anında verilen TS'nin transfüzyon ihtiyaç sıklığını azaltmanın ve etkili olmanın aksine daha yüksek dozda TS verilmesini gerektirdiği gösterilmiştir. Ayrıca profilaktik olarak verilen TS ise etkili bir şekilde kanamayı önlediği için daha düşük doz TS kullanılmasını sağlamaktadır ve bu durum maliyeti ve transfüzyon yan etki riskini de azaltmaktadır (60). Transfüzyon eşiği klinisyenler arasında değişebilmekle birlikte, profilaktik trombosit transfüzyonu için trombosit sayısı eşik değeri, genel olarak ateş, kanama ve invaziv girişim öyküsü olmayan hastalarda $10 \times 10^3/\mu\text{L}$, 38°C üzerinde ateş, enfeksiyon, lökositoz, kanama bulgusu, koagülasyon bozuklukları gibi kanama risk faktörlerinden biri olan hastalarda ise $20 \times 10^3/\mu\text{L}$, aktif kanama ve/veya YDP olan hastalarda $50 \times 10^3/\mu\text{L}$, SSS ve retinal kanama olan hastalarda ise $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak belirlenmelidir (55,61). Ayrıca venöz katater yerleştirme ve çıkarma, düşük kanama riski olan endoskopik işlemler, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi, kanama riski düşük olan diş tedavisinde $20 \times 10^3/\mu\text{L}$, bronkoalveolar lavaj yapılacak bronkoskopik işlemlerde $20-30 \times 10^3/\mu\text{L}$, transbronşial biyopsi, yüksek kanama riski olan endoskopik işlemler, perkütan karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon, majör cerrahi, spinal anestezide $50 \times 10^3/\mu\text{L}$, epidural anestezide $80 \times 10^3/\mu\text{L}$, SSS ve göz cerrahisinde $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olacak şekilde profilaktik TS verilmesi önerilmektedir (55). APL tanısı olan hastalarda trombosit sayısının $20-30 \times 10^3/\mu\text{L}$, plazma fibrinojen konsantrasyonunun da 150 mg/dL 'nin üzerinde olacak şekilde TS, kriyopresipitat veya taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonları verilmesi önerilmektedir (62). APL tanılı aşikar kanama ve YDP olan hastalarda kanamayı kontrol edebilmek için trombosit sayısının $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ üzerinde tutulması önerilmektedir (63). Sık TS transfüzyonuna gereksinim duyulan hastalarda, özellikle de AHKHN planlanan hastalarda fazla sayıda donöre maruziyet nedeniyle alloimmünizasyonu ve transfüzyon ile bulaşan enfeksiyonları önlemek için lökosit filtrasyonlu aferez TS verilmesi önerilmektedir. Graft-versus-host hastalığını önlemek için de kan ürünleri ışınlanmalıdır (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (10/05/2019 tarih ve 24237859-353 sayılı dosya numarası ile).

Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalına 01.2008-12.2018 yılları arasında başvurmuş ve tedavi almış AML, ALL ve APL tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların verilerine hastane elektronik kayıt sisteminden ulaşıldı. Bu tarihler arasında İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalına başvuran ve akut lösemi ICD'si girilen 674 hasta tarandı. Dosyasına ulaşılamayan veya epikrizlerinde eksiklik olan, ICD kodu yanlış girilen, düşük doz kemoterapi veya destek tedavi alan, bifenotipik lösemi tanısı olan, dış merkezde tanı ve tedavi olarak sonrasında merkezimizde tedavisi devam eden veya merkezimizde tanı olarak dış merkezde tedavisi devam eden ve belirlediğimiz tarihler arasında 18 yaş ve üzeri olup İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalında tedavi alan ancak daha öncesinde 18 yaş altı olduğu için tedavisi Çocuk Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalında başlayan 411 hasta çalışmadan dışlandı. Bu çalışmaya 263 akut lösemi tanılı hasta dahil edildi. 263 hastanın 5'i Rİ tedavisi başladıktan sonra remisyon değerlendirilmesi yapılamadan takip dışı kaldığı için değerlendirmeye alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı anındaki demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), trombosit ve lökosit sayısı, Hb düzeyi, serum laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin, kan üre azotu (BUN), ürik asit, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), total bilirubin düzeyleri, PT, aPTT, international normalized ratio (INR) değerleri, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri ve tanı tiplerine göre hasta sayıları kayıt edildi (Tablo 4).

Tablo 4. Biyokimyasal Parametrelerin Kit İsimleri ve Normal Değer Aralığı

Parametreler	Kullanılan kit	Referans değerleri
Trombosit	Beckman Coulter LH-780	130-400 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
Lökosit	Beckman Coulter LH-780	4.8-10.8 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
Hemoglobin	Beckman Coulter LH-780	12-17 (g/dL)
LDH	Beckman Coulter AU-5800	<248 (U/L)
Kreatinin	Beckman Coulter AU-5800	0.67-1.17 (mg/dL)
BUN	Beckman Coulter AU-5800	6-20 (mg/dL)
Ürik Asit	Beckman Coulter AU-5800	2.6-7.2 (mg/dL)
ALT	Beckman Coulter AU-5800	0-45 (U/L)
AST	Beckman Coulter AU-5800	0-35 (U/L)
Total bilirubin	Beckman Coulter AU-5800	0.3-1.2 (mg/dL)
PT	STAGO STA-R	11-15.5 (sn)
aPTT	STAGO STA-R	23.6-34.8 (sn)
INR	STAGO STA-R	0.8-1.25
Fibrinojen	STAGO STA-R	200-400 (mg/dL)
D-dimer	STAGO STA-R	0-0.5 ($\mu\text{g/mL}$)

LDH: laktat dehidrogenaz, BUN: kan üre azotu, ALT: alaninamino transferaz, AST: aspartat aminotransferaz, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: international normalized ratio

Hastaların tanı anı YDP, HM, SM, LAP varlığı ve tüm takip süreci boyunca ekstramedüller hastalık varlığı araştırıldı. YDP varlığı için hastaların trombosit sayısı, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri, PT, aPTT, INR değerleri, periferik yaymada şistosit varlığı değerlendirildi. HM, SM, LAP ve ekstramedüller hastalık varlığı için fizik muayene, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri kullanıldı.

Hastaların tanı tarihi kemik iliği aspirasyon (KİA) ve kemik iliği biyopsinin (KİB) alındığı tarih olarak kayıt edildi. Hastaların remisyon, primer refrakter, relaps durumları ve tarihleri kayıt edildi. Hastaların Rİ, konsolidasyon tedavisi, YDT ve AHKHN durumları ve tarihleri tespit edildi. KİA'da immatür hücre oranı $\leq 5\%$ olan, periferik kanda immatür hücre, ekstramedüller hastalık bulgu, HM, SM ve LAP olmayan, hematolojik olarak normal kan değerleri olan (nötrofiller $\geq 1 \times 10^3/\mu\text{L}$,

trombositler $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$) hastalar TY olarak değerlendirildi. İlk remisyon değerlendirilmesinde, remisyonla girmeyen hastalar primer refrakter hastalar olarak kabul edildi. Remisyon sonrası periferik kanda yeniden immatür hücre görülen ve/veya KİA'da immatür hücre oranı $>5\%$ olan hastalar relaps olarak değerlendirildi (21,29,49).

Hastaların tedavi süreci boyunca AML, ALL ve APL hasta gruplarına göre aldığı ES, TS ve TDP sayısı belirlendi. Hastaların tanı anı trombosit ve lökosit sayısı, Hb, LDH, kreatinin ve ürik asit düzeyleri ile alınan kan ürünleri karşılaştırıldı.

Hastaların tanı anında, tüm tedavi süreci boyunca, Rİ, konsolidasyon, YDT ve AHKHN tedavileri esnasında trombosit refrakterliği, kanama, ciddi kanama ve kanamaya bağlı ölüm oranları değerlendirildi. En az iki uygun transfüzyon sonrası düzeltilmiş sayı artışı (CCI) formülüne göre trombosit sayısında beklenen artışının olmaması trombosit refrakterliği olarak kabul edildi (64,65). SSS kanamaları, retinal kanama, gastrointestinal sistem kanamaları, pulmoner kanamalar, 10 cm üzeri ekimotik lezyonlar, hematoma, bati ve kas içi kanamalar, anormal vajinal kanama ciddi kanama olarak değerlendirildi (54). Kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan hastalar demografik özellikler, tanı tipi, trombosit ve lökosit sayısı, Hb, LDH, kreatinin, BUN, ürik asit, ALT, AST, total bilirubin düzeyleri, PT, aPTT, INR değerleri, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri, YDP, HM, SM, LAP ve ekstramedüller hastalık varlığına göre karşılaştırıldı. Ayrıca kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan hastalar remisyon ve relaps durumu ve sağkalım açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk durumları One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız gruplar arasında ölçümsel verilerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında ANOVA ve Student-t Test, sağlanmadığında ise Kruskal-vallis ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanıldı. Hastaların sağkalımı Kaplan–Meier

sağkalım analizi ile hesaplandı. Sağkalım sürelerinin ortanca değerleri %95 güven aralığı ile birlikte sunuldu. Genel sağkalım, tanı anından herhangi bir nedenle ölüm veya son takip süresine kadar geçen süre olarak belirlendi. Genel sağkalım süresini etkileyen faktörler log-rank testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalında 01.2008-12.2018 tarihleri arasında AML, ALL ve APL tanısı alan ve tedavi edilen 263 hasta dahil edildi. 263 hastanın 5'i Rİ tedavisi başladıktan sonra remisyon değerlendirilmesi yapılamadan takip dışı kaldığı için değerlendirmeye alınmadı.

Çalışmaya alınan 258 hastadan 110'u (%42.6) kadın, 148'i (%57.4) erkek idi (Tablo 5). Hastaların 151'i (%58.5) AML, 66'sı (%25.6) ALL ve 41'i (%15.9) APL idi (Tablo 6).

Tablo 5. Akut Lösemili Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	n	%
Kadın	110	42.6
Erkek	148	57.4

n:hasta sayısı

Tablo 6. Akut Lösemili Hastaların Tanı Dağılımı

Tanı	n	%
AML	151	58.5
ALL	66	25.6
APL	41	15.9

AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, APL: akut promiyelositik lösemi

Olguların tanı anında yaş ortalaması 42.8 ± 13.5 yıl (minimum-maksimum; 18-68 yıl) idi. Olguların tanı anındaki kan tetkiklerinde ortalama trombosit sayısı $71.4 \pm 74.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (minimum-maksimum; $4-462 \times 10^3/\mu\text{L}$), ortalama Hb düzeyi 9.6 ± 2.4 gr/dL (minimum-maksimum; 4.3-16.4 gr/dL), ortalama lökosit sayısı $42.2 \pm 70.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (minimum-maksimum; $0.3-385.3 \times 10^3/\mu\text{L}$), ortalama LDH düzeyi 826 ± 887 U/L (minimum-maksimum; 19-9509 U/L), ortalama kreatinin düzeyi 0.9 ± 0.5

mg/dL (minimum-maksimum; 0.5-7.3 mg/dL), ortalama BUN düzeyi 16.1 ± 8.5 mg/dL (minimum-maksimum; 6-79 mg/dL), ortalama ürik asit düzeyi 5.9 ± 2.5 mg/dL (minimum-maksimum; 1.6-15.8 mg/dL), ortalama ALT düzeyi 33 ± 38.9 U/L (minimum-maksimum; 4-325 U/L), ortalama AST düzeyi 35 ± 32.1 U/L (minimum-maksimum; 3-236 U/L), ortalama total bilirubin düzeyi 0.8 ± 1 mg/dL (minimum-maksimum; 0.2-14.7 mg/dL), ortalama PT değeri 15 ± 2.9 sn (minimum-maksimum; 10.4-47.2 sn), ortalama aPTT değeri 30.3 ± 5.8 sn (minimum-maksimum; 17.4-58.6 sn), ortalama INR değeri 1.3 ± 0.4 (minimum-maksimum; 0.9-5.6) idi. Tanı anındaki fibrinojen ve D-dimer düzeylerine bakılan 231 hastanın ortalama fibrinojen düzeyi 405.1 ± 184.3 mg/dL (minimum-maksimum; 60-1200 mg/dL), ortalama D-dimer düzeyi 8.3 ± 11.6 mg/dL (minimum-maksimum; 0.1-60.1 mg/dL) idi (Tablo 7).

Tanı anında değerlendirilen 231 hastanın 32'sinde (%13.9) YDP, 190 hastanın 136'sında (%71.6) HM, 187 hastanın 79'unda (%42.2) SM, 81 hastanın 50'sinde (%61.7) LAP gözlemlendi. Takip boyunca 258 hastanın 63'ünde (%24.4) ekstremiteler hastalık gözlemlendi (Tablo 8).

Tablo 7. Akut Lösemili Hastaların Tanı Anındaki Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri

Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ standart sapma
Yaş (yıl)	18	68	42.8 ± 13.5
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4	462	71.4 ± 74.5
Hemoglobin (gr/dL)	4.3	16.4	9.6 ± 2.4
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.3	385.3	42.2 ± 70.8
LDH (U/L)	19	9509	826 ± 887
Kreatinin (mg/dL)	0.5	7.3	0.9 ± 0.5
BUN (mg/dL)	6	79	16.1 ± 8.5
Ürik Asit (mg/dL)	1.6	15.8	5.9 ± 2.5
ALT (U/L)	4	325	33 ± 38.9
AST (U/L)	3	236	35 ± 32.1
Total bilirubin (mg/dL)	0.2	14.7	0.8 ± 1
PT (sn)	10.4	47.2	15 ± 2.9
aPTT (sn)	17.4	58.6	30.3 ± 5.8
INR	0.9	5.6	1.3 ± 0.4
Fibrinojen (mg/dL)	60	1200	405.1 ± 184.3
D-dimer (mg/L)	0.1	60.1	8.3 ± 11.6

LDH: laktat dehidrogenaz, BUN: kan üre azotu, ALT: alaninamino transferaz, AST: aspartat aminotransferaz, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: international normalized ratio

Tablo 8. Akut Lösemili Hastaların Tanı Anındaki YDP, Hepatomegali, Splenomegali, Lenfadenopati ve Ekstramedüller Hastalık Varlığı

Tutulum Alanları	n	%
YDP	32/231	13.9
Hepatomegali	136/190	71.6
Splenomegali	79/187	42.2
Lenfadenopati	50/81	61.7
Ekstramedüller hastalık	63/258	24.4

YDP: yaygın damar içi pıhtılaşma

Çalışmaya alınan 258 hastadan 31'inin Rİ tedavisi esnasında öldüğü gözlemlendi. Takip edilen 227 hastanın 208'inin (%91.6) remisyona girdiği, 19'unun (%8.4) primer refrakter olduğu, takiplerinde remisyonda olan 208 hastadan 97'sinin (%46.6) relaps olduğu gözlemlendi (Tablo 9). 258 hastanın (%100) Rİ tedavisi, 208 hastanın (%80.6) konsolidasyon tedavisi, 116 hastanın (%45) YDT aldığı ve 76 hastanın da (%29.5) AHKHN olduğu gözlemlendi (Tablo 10).

Tablo 9. Akut Lösemili Hastaların Yanıt Oranları

Yanıt	n	%
Remisyon	208/227	91.6
Primer refrakter	19/227	8.4
Relaps	97/208	46.6

Tablo 10. Akut Lösemili Hastaların Aldığı Tedavi Oranları

Tedavi	n	%
Rİ	258	100
Konsolidasyon	208	80.6
YDT	116	45
AHKHN	76	29.5

Rİ: remisyon indüksiyon, YDT: yüksek doz tedavi, AHKHN: allojenik hematopoetik kök hücre nakli

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 258 hastanın 256'sına (%99.2) ortalama 28.5 ± 22.2 ünite (minimum-maksimum; 1-119 ünite) TS, 255'ine (%98.8) ortalama 18.1 ± 13.7 ünite (minimum-maksimum; 1-85 ünite) ES, 153'üne (%59.3) ortalama 12.2 ± 15 ünite (minimum-maksimum; 1-86 ünite) TDP verildiği gözlemlendi. Rİ tedavisi esnasında 258 hastanın 245'ine (%95) ortalama 10.3 ± 8 ünite (minimum-maksimum; 1-45 ünite) TS, 246'sına (%95.3) ortalama 7.2 ± 4 ünite (minimum-maksimum; 1-27 ünite) ES, 112'sine (%43.4) ortalama 11.6 ± 14 ünite (minimum-maksimum; 1-85 ünite) TDP verildiği gözlemlendi. Konsolidasyon tedavisi alan 208 hastanın 179'una (%86.1) ortalama 8.2 ± 6.3 ünite (minimum-maksimum; 1-36 ünite) TS, 156'sına (%75) ortalama 6.2 ± 5.1 ünite (minimum-maksimum; 1-42 ünite) ES, 22'sine (%10.6) ortalama 3.8 ± 4.5 ünite (minimum-maksimum; 1-14 ünite) TDP verildiği gözlemlendi. YDT alan 116 hastanın 112'sine (%96.6) ortalama 25.7 ± 19.9 ünite (minimum-maksimum; 1-83 ünite) TS, 112'sine (%96.6) ortalama 14.8 ± 12.8 ünite (minimum-maksimum; 1-82 ünite) ES, 46'sına (%39.7) ortalama 8.4 ± 10 ünite (minimum-maksimum; 1-45 ünite) TDP verildiği gözlemlendi. AHKHN olan 76 hastanın 74'üne (%97.4) ortalama 5.9 ± 6.5 ünite (minimum-maksimum; 1-39 ünite) TS, 47'sine (%61.8) ortalama 4.6 ± 5.3 ünite (minimum-maksimum; 1-29 ünite) ES, 9'una (%11.8) ortalama 10.9 ± 14.2 ünite (minimum-maksimum; 1-47 ünite) TDP verildiği gözlemlendi (Tablo 11).

Tablo 11. Akut Lösemili Hastaların Tedavi Esnasında Aldığı Kan Ürünleri

Kan Ürünleri	Total (n=258) n / (%)	Rİ (n=258) n / (%)	Konsolidasyon (n=208) n / (%)	YDT (n=116) n / (%)	AHKHN (n=76) n / (%)
TS alan hasta sayısı	256 / (99.2)	245 / (95)	179 / (86.1)	112 / (96.6)	74 / (97.4)
TS miktarı $\pm$ SS (ünite)	28.5 ± 22.2	10.3 ± 8	8.2 ± 6.3	25.7 ± 19.9	5.9 ± 6.5
ES alan hasta sayısı	255 / (98.8)	246 / (95.3)	156 / (75)	112 / (96.6)	47 / (61.8)
ES miktarı $\pm$ SS (ünite)	18.1 ± 13.7	7.2 ± 4	6.2 ± 5.1	14.8 ± 12.8	4.6 ± 5.3
TDP alan hasta sayısı	153 / (59.3)	112 / (43.4)	22 / (10.6)	46 / (39.7)	9 / (11.8)
TDP miktarı $\pm$ SS (ünite)	12.2 ± 15	11.6 ± 14	3.8 ± 4.5	8.4 ± 10	10.9 ± 14.2

Rİ: remisyon indüksiyon, YDT: yüksek doz tedavi, AHKHN: allojenik hematopoetik kök hücre nakli, TS:trombosit süspansiyonu, ES: eritrosit süspansiyonu, TDP: taze donmuş plazma, SS: standart sapma

Tüm hastalar değerlendirildiğinde AML tanılı 151 hastanın 150'sine (%99.3) ortalama 31.5 ± 23.1 ünite (minimum-maksimum; 2-119 ünite) TS, 150'sine (%99.3) ortalama 19.6 ± 13.6 ünite (minimum-maksimum; 3-79 ünite) ES, 79'una (%52.3) ortalama 8.2 ± 9.3 ünite (minimum-maksimum; 1-47 ünite) TDP verildiği gözlemlendi. ALL tanılı 66 hastanın 66'sına (%100) ortalama 30 ± 22.3 ünite (minimum-maksimum; 1-81 ünite) TS, 64'üne (%97) ortalama 20.1 ± 15.6 ünite (minimum-maksimum; 2-85 ünite) ES, 38'ine (%57.6) ortalama 11.7 ± 14.7 ünite (minimum-maksimum; 1-79 ünite) TDP verildiği gözlemlendi. APL tanılı 41 hastanın 40'ına (%97.6) ortalama 14.9 ± 11.6 ünite (minimum-maksimum; 2-55 ünite) TS, 41'ine (%100) ortalama 9.4 ± 6.5 ünite (minimum-maksimum; 1-34 ünite) ES, 36'sına (%87.8) ortalama 21.6 ± 20.6 ünite (minimum-maksimum; 1-86 ünite) TDP verildiği gözlemlendi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde APL hastalarında AML ve ALL hastalarına göre TS ünite ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde az olarak gözlenirken (sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.001$), AML ve ALL hastaları arasında TS ünite ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p = 1.000$). APL hastalarında AML ve ALL hastalarına göre ES ünite ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde az olarak gözlenirken (sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.001$), AML ve ALL hastaları arasında ES ünite ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p = 1.000$). APL hastalarında AML ve ALL hastalarına göre TDP ünite ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlenirken (sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.031$), AML ve ALL hastaları arasında TDP ünite ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p = 0.618$) (Tablo 12).

Tablo 12. Akut Lösemili Hastaların Tüm Tedavi Esnasında Tanılara Göre Aldığı Kan Ürünleri

Kan Ürünleri	AML (n=151) n / (%)	ALL (n=66) n / (%)	APL (n=41) n / (%)	p		
				AML- ALL	ALL- APL	AML- APL
TS alan hasta sayısı	150 / (99.3)	66 / (100)	40 / (97.6)			
TS miktarı $\pm$ SS (ünite)	31.5 $\pm$ 23.1	30 $\pm$ 22.3	14.9 $\pm$ 11.6	1.000	<0.001	<0.001
ES alan hasta sayısı	150 / (99.3)	64 / (97)	41 / (100)			
ES miktarı $\pm$ SS (ünite)	19.6 $\pm$ 13.6	20.1 $\pm$ 15.6	9.4 $\pm$ 6.5	1.000	<0.001	<0.001
TDP alan hasta sayısı	79 / (52.3)	38 / (57.6)	36 / (87.8)			
TDP miktarı $\pm$ SS (ünite)	8.2 $\pm$ 9.3	11.7 $\pm$ 14.7	21.6 $\pm$ 20.6	0.618	0.031	<0.001

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, APL: akut promiyelositik lösemi,

TS: trombosit süspansiyonu, ES: eritrosit süspansiyonu, TDP: taze donmuş plazma, SS: standart sapma

Rİ tedavisi esnasında AML tanılı 151 hastanın 150'sine (%99.3) ortalama 11.6 ± 8.5 ünite (minimum-maksimum; 2-45 ünite) TS, 150'sine (%99.3) ortalama 8.1 ± 3.9 ünite (minimum-maksimum; 1-23 ünite) ES, 51'ine (%33.8) ortalama 7 ± 6.6 ünite (minimum-maksimum; 1-27 ünite) TDP verildiği gözlemlendi. ALL tanılı 66 hastanın 55'ine (%83.3) ortalama 6 ± 4.8 ünite (minimum-maksimum; 1-21 ünite) TS, 55'ine (%83.3) ortalama 4.7 ± 2.9 ünite (minimum-maksimum; 1-13 ünite) ES, 26'sına (%39.4) ortalama 10.3 ± 9.9 ünite (minimum-maksimum; 1-38 ünite) TDP verildiği gözlemlendi. APL tanılı 41 hastanın 40'ına (%97.6) ortalama 11.1 ± 7.8 ünite (minimum-maksimum; 2-38 ünite) TS, 41'ine (%100) ortalama 7.2 ± 4.4 ünite (minimum-maksimum; 1-27 ünite) ES, 35'ine (%85.4) ortalama 19.2 ± 20.3 ünite (minimum-maksimum; 1-85 ünite) TDP verildiği gözlemlendi. Rİ tedavisi esnasındaki hastalar değerlendirildiğinde ALL hastalarında AML ve APL hastalarına göre TS ünite ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde az olarak gözlenirken (sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.001$), AML ve APL hastaları arasında TS ünite ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p = 1.000$). ALL hastalarında AML ve APL hastalarına göre ES ünite ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde az olarak gözlenirken (sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.006$), AML ve APL hastaları arasında ES ünite ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p = 0.293$). APL hastalarında AML hastalarına göre TDP ünite ihtiyacı

istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlenirken ($p=0.001$), AML ve ALL hastaları, ALL ve APL hastaları arasında TDP ünite ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.775$, $p=0.136$) (Tablo 13).

Tablo 13. Akut Lösemili Hastaların Rİ Tedavisi Esnasında Tanılara Göre Aldığı Kan Ürünleri

Kan Ürünleri	AML (n=151) n / (%)	ALL (n=66) n / (%)	APL (n=41) n / (%)	p		
				AML- ALL	ALL- APL	AML- -APL
TS alan hasta sayısı	150 / (99.3)	55 / (83.3)	40 / (97.6)			
TS miktarı $\pm$ SS (ünite)	11.6 $\pm$ 8.5	6 $\pm$ 4.8	11.1 $\pm$ 7.8	<0.001	<0.001	1.000
ES alan hasta sayısı	150 / (99.3)	55 / (83.3)	41 / (100)			
ES miktarı $\pm$ SS (ünite)	8.1 $\pm$ 3.9	4.7 $\pm$ 2.9	7.2 $\pm$ 4.4	<0.001	0.006	0.293
TDP alan hasta sayısı	51 / (33.8)	26 / (39.4)	35 / (85.4)			
TDP miktarı $\pm$ SS (ünite)	7 $\pm$ 6.6	10.3 $\pm$ 9.9	19.2 $\pm$ 20.3	0.775	0.136	0.001

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Rİ: remisyon indüksiyon, AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, APL: akut promiyelositik lösemi, TS: trombosit süspansiyonu, ES: eritrosit süspansiyonu, TDP: taze donmuş plazma, SS: standart sapma

Akut lösemili hastaların tedavi esnasında kan ürünleri ihtiyacı hastaların tanı anındaki trombosit sayısı, Hb düzeyi, lökosit sayısı, LDH, kreatinin ve ürik asit düzeylerine göre karşılaştırıldı.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde, tedavi alan 258 hastadan tanı anı trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan 135 (%52.3) hastanın ortalama 31.5 ± 23.4 ünite TS, 19.6 ± 15.6 ünite ES, 12.4 ± 13.9 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan 123 (%47.7) hastanın ortalama 25.2 ± 20.4 ünite TS, 16.3 ± 11.1 ünite ES, 11.9 ± 16.3 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan hastalarda, $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan hastalara göre TS ünite ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlenirken ($p=0.017$), ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.209$, $p=0.201$).

Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL altında olan 67 (%26) hastanın ortalama 28.8 ± 21.9 ünite TS, 19.3 ± 11.7 ünite ES, 8.4 ± 7.6 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL ve üzerinde olan 191 (%74) hastanın ortalama 28.4 ± 22.3 ünite TS, 17.6 ± 14.4 ünite ES, 13.5 ± 16.6 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL altında olan hastalar ile 8 g/dL ve üzeri olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.761$, $p=0.062$, $p=0.324$).

Tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan 78 (%30.2) hastanın ortalama 23.3 ± 20.3 ünite TS, 14.8 ± 11.5 ünite ES, 12.7 ± 16.1 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan 180 (%68.8) hastanın ortalama 30.8 ± 22.6 ünite TS, 19.5 ± 14.4 ünite ES, 11.9 ± 14.5 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan hastalarda, $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan hastalara göre TS ve ES ünite ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlenirken (sırasıyla; $p=0.002$, $p=0.003$), TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.938$).

Tanı anı LDH düzeyi 300 U/L altında olan 51 (%19.8) hastanın ortalama 22.2 ± 21 ünite TS, 13.9 ± 11.1 ünite ES, 5.8 ± 5.2 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı LDH düzeyi 300 U/L ve üzerinde olan 207 (%80.2) hastanın ortalama 30.1 ± 22.2 ünite TS, 19.1 ± 14.2 ünite ES, 13.4 ± 15.9 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı LDH düzeyi 300 U/L ve üzerinde olan hastalar ile 300 U/L altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi (sırasıyla; $p=0.002$, $p=0.005$, $p=0.022$).

Tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL altında olan 230 (%89.1) hastanın ortalama 28.2 ± 22.4 ünite TS, 18 ± 13.9 ünite ES, 12.6 ± 15.7 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL ve üzerinde olan 28 (%10.9) hastanın ortalama 31.6 ± 20.8 ünite TS, 18.8 ± 12.3 ünite ES, 9.3 ± 8.4 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL ve üzerinde olan hastalar ile 1.2 mg/dL altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.200$, $p=0.407$, $p=0.807$).

Tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL altında olan 193 (%74.8) hastanın ortalama 27.6 ± 22.3 ünite TS, 17.3 ± 13.4 ünite ES, 12.7 ± 16.8 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL ve üzerinde olan 65 (%25.2) hastanın ortalama 31.2 ± 21.7 ünite TS, 20.4 ± 14.7 ünite ES, 10.8 ± 8.8 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL ve üzerinde olan hastalar ile 7 mg/dL altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; p=0.161, p=0.106, p=0.244) (Tablo 14).

Tablo 14. Akut Lösemili Hastaların Tüm Tedavi Esnasında Ortalama Kan Ürünleri İhtiyacı ile Laboratuvar Düzeylerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri	n=hasta (%)	TS ünite (Ort±SS)	p	ES ünite (Ort±SS)	p	TDP ünite (Ort±SS)	p
Trombosit							
<50x10 ³ /µL	135 (%52.3)	31.5 ± 23.4	0.017	19.6 ± 15.6	0.209	12.4 ± 13.9	0.201
≥50x10 ³ /µL	123 (%47.7)	25.2 ± 20.4		16.3 ± 11.1		11.9 ± 16.3	
Hemoglobin							
<8 gr/dL	67 (%26)	28.8 ± 21.9	0.761	19.3 ± 11.7	0.062	8.4 ± 7.6	0.324
≥8 gr/dL	191 (%74)	28.4 ± 22.3		17.6 ± 14.4		13.5 ± 16.6	
Lökosit							
<4x10 ³ /µL	78 (%30.2)	23.3 ± 20.3	0.002	14.8 ± 11.5	0.003	12.7 ± 16.1	0.938
≥4x10 ³ /µL	180 (%69.8)	30.8 ± 22.6		19.5 ± 14.4		11.9 ± 14.5	
LDH							
<300 U/L	51 (%19.8)	22.2 ± 21	0.002	13.9 ± 11.1	0.005	5.8 ± 5.2	0.022
≥300 U/L	207 (%80.2)	30.1 ± 22.2		19.1 ± 14.2		13.4 ± 15.9	
Kreatinin							
<1.2 mg/dL	230 (%89.1)	28.2 ± 22.4	0.200	18 ± 13.9	0.407	12.6 ± 15.7	0.807
≥1.2 mg/dL	28 (%10.9)	31.6 ± 20.8		18.8 ± 12.3		9.3 ± 8.4	
Ürik asit							
<7 mg/dL	193 (%74.8)	27.6 ± 22.3	0.161	17.3 ± 13.4	0.106	12.7 ± 16.8	0.244
≥7 mg/dL	65 (%25.2)	31.2 ± 21.7		20.4 ± 14.7		10.8 ± 8.8	

* p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

TS: trombosit süspansiyonu, ES: eritrosit süspansiyonu, TDP: taze donmuş plazma, Ort: ortalama, SS: standart sapma, LDH: laktat dehidrogenaz

Rİ tedavisi alan 258 hasta değerlendirildiğinde, tanı anı trombosit sayısı 50x10³/µL altında olan 135 (%52.3) hastanın ortalama 10.7 ± 7.5 ünite TS, 6.9 ± 3.5 ünite ES, 10.2 ± 10.3 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı trombosit sayısı 50x10³/µL ve üzerinde olan 123 (%47.7) hastanın ortalama 9.8 ± 8.6 ünite TS, 7.4 ± 4.5 ünite ES, 13.4 ± 17.7 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı trombosit sayısı 50x10³/µL altında olan hastalar ile 50x10³/µL ve üzerinde olan hastalar arasında TS,

ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.058$, $p=0.651$, $p=0.816$).

Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL altında olan 67 (%26) hastanın ortalama 11 ± 8.3 ünite TS, 8.8 ± 3.8 ünite ES, 8.7 ± 7.9 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL ve üzerinde olan 191 (%74) hastanın ortalama 10 ± 7.9 ünite TS, 6.5 ± 4 ünite ES, 12.4 ± 15.3 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL altında olan hastalarda, 8 g/dL ve üzerinde olan hastalara göre ES ünite ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlenirken ($p<0.001$), TS ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.206$, $p=0.534$).

Tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan 78 (%30.2) hastanın ortalama 10 ± 7.9 ünite TS, 6.7 ± 3.7 ünite ES, 12.9 ± 15.1 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan 180 (%68.8) hastanın ortalama 10.4 ± 8 ünite TS, 7.4 ± 4.2 ünite ES, 11.4 ± 13.5 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan hastalar ile $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.593$, $p=0.261$, $p=0.526$).

Tanı anı LDH düzeyi 300 U/L altında olan 51 (%19.8) hastanın ortalama 10.6 ± 9.3 ünite TS, 7.2 ± 4.3 ünite ES, 6.3 ± 5.1 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı LDH düzeyi 300 U/L ve üzerinde olan 207 (%80.2) hastanın ortalama 10.2 ± 7.7 ünite TS, 7.1 ± 4 ünite ES, 12.7 ± 15 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı LDH düzeyi 300 U/L altında olan hastalar ile 300 U/L ve üzerinde olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.521$, $p=0.976$, $p=0.111$).

Tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL altında olan 230 (%89.1) hastanın ortalama 9.9 ± 7.8 ünite TS, 7 ± 3.9 ünite ES, 11.7 ± 14.6 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL ve üzerinde olan 28 (%10.9) hastanın ortalama 13.2 ± 9 ünite TS, 8.5 ± 4.8 ünite ES, 10.6 ± 8.8 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL ve üzerinde olan hastalarda, 1.2 mg/dL altında olan hastalara göre TS ve ES ünite ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bir

şekilde yüksek olarak gözlenirken (sırasıyla; $p=0.013$, $p=0.046$), TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.637$).

Tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL altında olan 193 (%74.8) hastanın ortalama 10.5 ± 7.8 ünite TS, 7 ± 3.9 ünite ES, 12.5 ± 16 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL ve üzerinde olan 65 (%25.2) hastanın ortalama 9.6 ± 8.6 ünite TS, 7.6 ± 4.6 ünite ES, 9.3 ± 7.3 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL altında olan hastalar ile 7 mg/dL ve üzerinde olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.199$, $p=0.512$, $p=0.870$) (Tablo 15).

Tablo 15. Akut Lösemili Hastaların Rİ Tedavisi Esnasında Ortalama Kan Ürünleri İhtiyacı ile Laboratuvar Düzeylerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri	n=hasta (%)	TS ünite (Ort±SS)	p	ES ünite (Ort±SS)	P	TDP ünite (Ort±SS)	p
Trombosit							
<50x10 ³ /µL	135 (%52.3)	10.7 ± 7.5	0.058	6.9 ± 3.5	0.651	10.2 ± 10.3	0.816
≥50x10 ³ /µL	123 (%47.7)	9.8 ± 8.6		7.4 ± 4.5		13.4 ± 17.7	
Hemoglobin							
<8 gr/dL	67 (%26)	11 ± 8.3	0.206	8.8 ± 3.8	<0.001	8.7 ± 7.9	0.534
≥8 gr/dL	191 (%74)	10 ± 7.9		6.5 ± 4		12.4 ± 15.3	
Lökosit							
<4x10 ³ /µL	78 (%30.2)	10 ± 7.9	0.593	6.7 ± 3.7	0.261	12.9 ± 15.1	0.526
≥4x10 ³ /µL	180 (%69.8)	10.4 ± 8		7.4 ± 4.2		11.4 ± 13.5	
LDH							
<300 U/L	51 (%19.8)	10.6 ± 9.3	0.521	7.2 ± 4.3	0.976	6.3 ± 5.1	0.111
≥300 U/L	207 (%80.2)	10.2 ± 7.7		7.1 ± 4		12.7 ± 15	
Kreatinin							
<1.2 mg/dL	230 (%89.1)	9.9 ± 7.8	0.013	7 ± 3.9	0.046	11.7 ± 14.6	0.637
≥1.2 mg/dL	28 (%10.9)	13.2 ± 9		8.5 ± 4.8		10.6 ± 8.8	
Ürik asit							
<7 mg/dL	193 (%74.8)	10.5 ± 7.8	0.199	7 ± 3.9	0.512	12.5 ± 16	0.870
≥7 mg/dL	65 (%25.2)	9.6 ± 8.6		7.6 ± 4.6		9.3 ± 7.3	

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Rİ: remisyon indüksiyon, TS: trombosit süspansiyonu, ES: eritrosit süspansiyonu, TDP: taze donmuş plazma, Ort: ortalama, SS: standart sapma, LDH: laktat dehidrogenaz

Konsolidasyon tedavisi alan 208 hasta değerlendirildiğinde, tanı anı trombosit sayısı 50x10³/µL altında olan 113 (%54.3) hastanın ortalama 8.2 ± 6 ünite TS, 6.5 ± 5.8 ünite ES, 3.5 ± 4.2 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı trombosit sayısı

50x10³/μL ve üzerinde olan 95 (%45.7) hastanın ortalama 8.2 ± 6.6 ünite TS, 5.9 ± 4.1 ünite ES, 4.4 ± 5.2 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı trombosit sayısı 50x10³/μL ve üzerinde olan hastalar ile 50x10³/μL altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; p=0.799, p=0.886, p=0.654).

Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL altında olan 50 (%24) hastanın ortalama 8.7 ± 6.7 ünite TS, 5.6 ± 4.1 ünite ES, 3.6 ± 4.8 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı hemoglobin değeri 8 g/dL ve üzerinde olan 158 (%76) hastanın ortalama 8 ± 6.2 ünite TS, 6.5 ± 5.4 ünite ES, 3.9 ± 4.5 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL ve üzerinde olan hastalar ile 8 g/dL altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; p=0.567, p=0.345, p=0.864).

Tanı anı lökosit sayısı 4x10³/μL altında olan 65 (%31.2) hastanın ortalama 7.8 ± 5.9 ünite TS, 5.6 ± 4.2 ünite ES, 2.8 ± 4 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı lökosit sayısı 4x10³/μL ve üzerinde olan 143 (%68.8) hastanın ortalama 8.3 ± 6.4 ünite TS, 6.5 ± 5.4 ünite ES, 4.2 ± 4.7 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı lökosit sayısı 4x10³/μL ve üzerinde olan hastalar ile 4x10³/μL altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; p=0.473, p=0.333, p=0.374).

Tanı anı LDH düzeyi 300 U/L altında olan 40 (%19.2) hastanın ortalama 7.4 ± 6.3 ünite TS, 5.1 ± 3.6 ünite ES, 1 ± 0 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı LDH düzeyi 300 U/L ve üzerinde olan 168 (%80.8) hastanın ortalama 8.3 ± 6.3 ünite TS, 6.5 ± 5.3 ünite ES, 4.3 ± 4.7 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı LDH düzeyi 300 U/L ve üzerinde olan hastalar ile 300 U/L altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; p=0.252, p=0.248, p=0.116).

Tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL altında olan 187 (%89.9) hastanın ortalama 8.3 ± 6.4 ünite TS, 6.3 ± 5.3 ünite ES, 4.3 ± 4.7 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL ve üzerinde olan 21 (%10.1) hastanın ortalama 7.5 ± 5.6 ünite TS, 5.8 ± 3.9 ünite ES, 1 ± 0 ünite TDP aldığı

gözlendi. Tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL altında olan hastalar ile 1.2 mg/dL ve üzerinde olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; p=0.676, p=0.916, p=0.116).

Tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL altında olan 154 (%74) hastanın ortalama 8.1 ± 5.7 ünite TS, 6.1 ± 5.3 ünite ES, 4.2 ± 4.8 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL ve üzerinde olan 54 (%26) hastanın ortalama 8.5 ± 7.9 ünite TS, 6.6 ± 4.5 ünite ES, 3.3 ± 4.1 ünite TDP aldığı gözlendi. Tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL ve üzerinde olan hastalar ile 7 mg/dL altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; p=0.519, p=0.334, p=0.634) (Tablo 16).

Tablo 16. Akut Lösemili Hastaların Konsolidasyon Tedavisi Esnasında Ortalama Kan Ürünleri İhtiyacı ile Laboratuvar Düzeylerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri	n=hasta (%)	TS ünite (Ort±SS)	p	ES ünite (Ort±SS)	p	TDP ünite (Ort±SS)	p
Trombosit							
<50x10 ³ /µL	113 (%54.3)	8.2 ± 6	0.799	6.5 ± 5.8	0.886	3.5 ± 4.2	0.654
≥50x10 ³ /µL	95 (%45.7)	8.2 ± 6.6		5.9 ± 4.1		4.4 ± 5.2	
Hemoglobin							
<8 gr/dL	50 (%24)	8.7 ± 6.7	0.567	5.6 ± 4.1	0.345	3.6 ± 4.8	0.864
≥8 gr/dL	158 (%76)	8 ± 6.2		6.5 ± 5.4		3.9 ± 4.5	
Lökosit							
<4x10 ³ /µL	65 (%31.2)	7.8 ± 5.9	0.473	5.6 ± 4.2	0.333	2.8 ± 4	0.374
≥4x10 ³ /µL	143 (%68.8)	8.3 ± 6.4		6.5 ± 5.4		4.2 ± 4.7	
LDH							
<300 U/L	40 (%19.2)	7.4 ± 6.3	0.252	5.1 ± 3.6	0.248	1 ± 0	0.116
≥300 U/L	168 (%80.8)	8.3 ± 6.3		6.5 ± 5.3		4.3 ± 4.7	
Kreatinin							
<1.2 mg/dL	187 (%89.9)	8.3 ± 6.4	0.676	6.3 ± 5.3	0.916	4.3 ± 4.7	0.116
≥1.2 mg/dL	21 (%10.1)	7.5 ± 5.6		5.8 ± 3.9		1 ± 0	
Ürik asit							
<7 mg/dL	154 (%74)	8.1 ± 5.7	0.519	6.1 ± 5.3	0.334	4.2 ± 4.8	0.634
≥7 mg/dL	54 (%26)	8.5 ± 7.9		6.6 ± 4.5		3.3 ± 4.1	

* p <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

TS: trombosit süspansiyonu, ES: eritrosit süspansiyonu, TDP: taze donmuş plazma, Ort: ortalama, SS: standart sapma, LDH: laktat dehidrogenaz

Yüksek doz tedavi alan 116 hasta değerlendirildiğinde, tanı anı trombosit sayısı 50x10³/µL altında olan 66 (%56.9) hastanın ortalama 27.1 ± 20.4 ünite TS,

16.7 ± 14.3 ünite ES, 9.8 ± 11.4 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan 50 (%43.1) hastanın ortalama 23.8 ± 19.3 ünite TS, 12.4 ± 9.9 ünite ES, 6.1 ± 6.7 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan hastalar ile $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.362$, $p=0.099$, $p=0.286$).

Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL altında olan 32 (%27.6) hastanın ortalama 23.1 ± 17.5 ünite TS, 12.8 ± 8.4 ünite ES, 5.3 ± 6.7 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL ve üzerinde olan 84 (%72.4) hastanın ortalama 26.7 ± 20.8 ünite TS, 15.6 ± 14.1 ünite ES, 9.4 ± 10.7 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL ve üzerinde olan hastalar ile 8 g/dL altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.576$, $p=0.673$, $p=0.146$).

Tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan 25 (%21.6) hastanın ortalama 24.1 ± 19.9 ünite TS, 15.1 ± 10 ünite ES, 9.9 ± 13.2 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan 91 (%78.4) hastanın ortalama 26.2 ± 20 ünite TS, 14.8 ± 13.4 ünite ES, 7.9 ± 8.6 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan hastalar ile $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.645$, $p=0.381$, $p=0.749$).

Tanı anı LDH düzeyi 300 U/L altında olan 17 (%14.7) hastanın ortalama 21.5 ± 18.1 ünite TS, 13.8 ± 9.3 ünite ES, 3.5 ± 3.1 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı LDH düzeyi 300 U/L ve üzerinde olan 99 (%85.3) hastanın ortalama 26.4 ± 20.2 ünite TS, 15 ± 13.2 ünite ES, 8.9 ± 10.3 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı LDH düzeyi 300 U/L ve üzerinde olan hastalar ile 300 U/L altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.403$, $p=0.837$, $p=0.280$).

Tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL altında olan 105 (%90.5) hastanın ortalama 25 ± 20.3 ünite TS, 14.6 ± 13.2 ünite ES, 8.9 ± 10.5 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL ve üzerinde olan 11 (%9.5) hastanın

ortalama 32.5 ± 14.7 ünite TS, 16.6 ± 7.2 ünite ES, 4.6 ± 3.2 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL ve üzerinde olan hastalar ile 1.2 mg/dL altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.076$, $p=0.132$, $p=0.631$).

Tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL altında olan 83 (%71.6) hastanın ortalama 25 ± 20.4 ünite TS, 14 ± 13 ünite ES, 8.3 ± 10.9 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL ve üzerinde olan 33 (%28.4) hastanın ortalama 27.5 ± 18.8 ünite TS, 16.9 ± 11.9 ünite ES, 8.7 ± 7.8 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL ve üzerinde olan hastalar ile 7 mg/dL altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.394$, $p=0.141$, $p=0.390$) (Tablo 17).

Tablo 17. Akut Lösemili Hastaların Yüksek Doz Tedavi Esnasında Ortalama Kan Ürünleri İhtiyacı ile Laboratuvar Düzeylerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri	n=hasta (%)	TS ünite (Ort±SS)	p	ES ünite (Ort±SS)	p	TDP ünite (Ort±SS)	p
Trombosit							
<50x10 ³ /µL	66 (%56.9)	27.1 ± 20.4	0.362	16.7 ± 14.3	0.099	9.8 ± 11.4	0.286
≥50x10 ³ /µL	50 (%43.1)	23.8 ± 19.3		12.4 ± 9.9		6.1 ± 6.7	
Hemoglobin							
<8 gr/dL	32 (%27.6)	23.1 ± 17.5	0.576	12.8 ± 8.4	0.673	5.3 ± 6.7	0.146
≥8 gr/dL	84 (%72.4)	26.7 ± 20.8		15.6 ± 14.1		9.4 ± 10.7	
Lökosit							
<4x10 ³ /µL	25 (%21.6)	24.1 ± 19.9	0.645	15.1 ± 10	0.381	9.9 ± 13.2	0.749
≥4x10 ³ /µL	91 (%78.4)	26.2 ± 20		14.8 ± 13.4		7.9 ± 8.6	
LDH							
<300 U/L	17 (%14.7)	21.5 ± 18.1	0.403	13.8 ± 9.3	0.837	3.5 ± 3.1	0.280
≥300 U/L	99 (%85.3)	26.4 ± 20.2		15 ± 13.2		8.9 ± 10.3	
Kreatinin							
<1.2 mg/dL	105 (%90.5)	25 ± 20.3	0.076	14.6 ± 13.2	0.132	8.9 ± 10.5	0.631
≥1.2 mg/dL	11 (%9.5)	32.5 ± 14.7		16.6 ± 7.2		4.6 ± 3.2	
Ürik asit							
<7 mg/dL	83 (%71.6)	25 ± 20.4	0.394	14 ± 13	0.141	8.3 ± 10.9	0.390
≥7 mg/dL	33 (%28.4)	27.5 ± 18.8		16.9 ± 11.9		8.7 ± 7.8	

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

TS: trombosit süspansiyonu, ES: eritrosit süspansiyonu, TDP: taze donmuş plazma, Ort: ortalama, SS: standart sapma, LDH: laktat dehidrogenaz

AHKHN olan 76 hasta değerlendirildiğinde, tanı anı trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan 38 (%50) hastanın ortalama 7.1 ± 8.3 ünite TS, 4.7 ± 6.2 ünite ES, 18.3 ± 19.7 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan 38 (%50) hastanın ortalama 4.7 ± 3.7 ünite TS, 4.4 ± 4.2 ünite ES, 5 ± 3.5 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan hastalar ile $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=1.000$, $p=1.000$, $p=1.000$).

Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL altında olan 18 (%23.7) hastanın ortalama 5.6 ± 3.7 ünite TS, 4.2 ± 3.6 ünite ES, 8.7 ± 5.8 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL ve üzerinde olan 58 (%76.3) hastanın ortalama 6 ± 7.2 ünite TS, 4.7 ± 5.9 ünite ES, 12 ± 17.4 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL ve üzerinde olan hastalar ile 8 g/dL altında olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.310$, $p=0.818$, $p=0.604$).

Tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan 16 (%21.1) hastanın ortalama 6.1 ± 9 ünite TS, 8.3 ± 9.8 ünite ES, 24 ± 32.5 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan 60 (%78.9) hastanın ortalama 5.8 ± 5.7 ünite TS, 3.8 ± 3.5 ünite ES, 7.1 ± 4.3 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan hastalar ile $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.746$, $p=0.394$, $p=1.000$).

Tanı anı LDH düzeyi 300 U/L altında olan 13 (%17.1) hastanın ortalama 4.2 ± 2.1 ünite TS, 4 ± 4.2 ünite ES, 2 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı LDH düzeyi 300 U/L ve üzerinde olan 63 (%82.9) hastanın ortalama 6.2 ± 7 ünite TS, 4.6 ± 5.4 ünite ES, 12 ± 14.7 TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı LDH düzeyi 300 U/L ve üzerinde olan hastalar ile 300 U/L altında olan hastalar arasında TS ve ES, TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.802$, $p=0.725$, $p=0.243$).

Tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL altında olan 72 (%94.7) hastanın ortalama 6.1 ± 6.6 ünite TS, 4.7 ± 5.4 ünite ES, 10.9 ± 14.2 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL ve üzerinde olan 4 (%5.3) hastanın ortalama 2.3 ± 1.5 ünite TS, 2 ± 1 ünite ES aldığı gözlemlendi. AHKHN esnasında TDP ihtiyacı olup kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL ve üzerinde olan hasta gözlenmedi. Tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL altında olan hastalar ile 1.2 mg/dL ve üzerinde olan hastalar arasında TS, ES ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.069$, $p=0.411$)

Tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL altında olan 56 (%73.7) hastanın ortalama 6.2 ± 7.1 ünite TS, 5 ± 6 ünite ES, 13.5 ± 16.9 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL ve üzerinde olan 20 (%26.3) hastanın ortalama 5.2 ± 4.7 ünite TS, 3.6 ± 3 ES, 5.7 ± 5.5 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı ürik asit düzeyi 7 mg/dL altında olan hastalar ile 7 mg/dL ve üzerinde olan hastalar arasında TS, ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.654$, $p=0.953$, $p=0.517$) (Tablo 18).

Tablo 18. Akut Lösemili Hastaların AHKHN Esnasında Ortalama Kan Ürünleri İhtiyacı ile Laboratuvar Düzeylerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Değerleri	n=hasta (%)	TS ünite (Ort±SS)	p	ES ünite (Ort±SS)	p	TDP ünite (Ort±SS)	p
Trombosit							
<50x10 ³ /µL	38 (%50)	7.1 ± 8.3	1.000	4.7 ± 6.2	1.000	18.3 ± 19.7	1.000
≥50x10 ³ /µL	38 (%50)	4.7 ± 3.7		4.4 ± 4.2		5 ± 3.5	
Hemoglobin							
<8 gr/dL	18 (%23.7)	5.6 ± 3.7	0.310	4.2 ± 3.6	0.818	8.7 ± 5.8	0.604
≥8 gr/dL	58 (%76.3)	6 ± 7.2		4.7 ± 5.9		12 ± 17.4	
Lökosit							
<4x10 ³ /µL	16 (%21.1)	6.1 ± 9	0.746	8.3 ± 9.8	0.394	24 ± 32.5	1.000
≥4x10 ³ /µL	60 (%78.9)	5.8 ± 5.7		3.8 ± 3.5		7.1 ± 4.3	
LDH							
<300 U/L	13 (%17.1)	4.2 ± 2.1	0.802	4 ± 4.2	0.725	2	0.243
≥300 U/L	63 (%82.9)	6.2 ± 7		4.6 ± 5.4		12 ± 14.7	
Kreatinin							
<1.2 mg/dL	72 (%94.7)	6.1 ± 6.6	0.069	4.7 ± 5.4	0.411	10.9 ± 14.2	
≥1.2 mg/dL	4 (%5.3)	2.3 ± 1.5		2 ± 1			
Ürik asit							
<7 mg/dL	56 (%73.7)	6.2 ± 7.1	0.654	5 ± 6	0.953	13.5 ± 16.9	0.517
≥7 mg/dL	20 (%26.3)	5.2 ± 4.7		3.6 ± 3		5.7 ± 5.5	

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

AHKHN: allojenik hematopoetik kök hücre nakli, TS: trombosit süspansiyonu, ES: eritrosit süspansiyonu, TDP: taze donmuş plazma, Ort: ortalama, SS: standart sapma, LDH: laktat dehidrogenaz

Çalışmamızda akut lösemili hastalarda trombosit refrakterliği, kanama, ciddi kanama, kanamaya bağlı ölüm araştırıldı.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 258 hastanın 75'inde (%29.1), AML tanılı 151 hastanın 52'sinde (%34.4), ALL tanılı 66 hastanın 18'inde (%27.3), APL tanılı 41 hastanın 5'inde (%12.2) trombosit refrakterliği gözlemlendi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde AML hastalarında APL hastalarına göre trombosit refrakterliği istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlenirken ($p=0.010$), ALL hastalarında AML ve APL hastalarına göre trombosit refrakterliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.378$, $p=0.109$). Rİ tedavisi esnasında toplam 31 hastada (%12), AML tanılı 25 hastada (%16.6), ALL tanılı 3 hastada (%4.5), APL tanılı 3 hastada (%7.3) trombosit refrakterliği gözlemlendi. Rİ tedavisi esnasında AML hastalarında ALL hastalarına göre trombosit refrakterliği istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlenirken ($p=0.027$), APL hastalarında AML ve ALL hastalarına göre trombosit refrakterliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.216$, $p=0.673$). Konsolidasyon tedavisi esnasında 208 hastanın 10'unda (%4.8), yüksek doz tedavi esnasında 116 hastanın 31'inde (%26.7), AHKHN olan 76 hastanın 15'inde (%19.7) trombosit refrakterliği gözlemlendi. Tanı anında trombosit refrakterliği olan hasta gözlenmedi.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde toplam 169 hastada (%65.5), AML tanılı 93 hastada (%61.6), ALL tanılı 45 hastada (%68.2), APL tanılı 31 hastada (%75.6) kanama gözlemlendi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde AML ve ALL, ALL ve APL, AML ve APL hastaları arasında kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.438$, $p=0.546$, $p=0.089$). Rİ tedavisi esnasında toplam 77 hastada (%29.8), AML tanılı 45 hastada (%29.8), ALL tanılı 13 hastada (%19.7), APL tanılı 19 hastada (%46.3) kanama gözlemlendi. Rİ tedavisi esnasında APL hastalarında ALL hastalarına göre kanama istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlenirken ($p=0.007$), AML ve ALL, AML ve APL hastaları arasında kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.167$, $p=0.071$). Tanı anında 59 hastada (%22.9), konsolidasyon tedavisi

esnasında 42 hastada (%20.2), YDT esnasında 51 hastada (%44) ve AHKHN olan hastaların da 19'unda (%25) kanama gözlemlendi.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 258 hastanın 116'sında (%45) ciddi kanama gözlenirken, 142'sinde (%55) ciddi kanama gözlenmedi. AML tanılı 151 hastanın 68'inde (%45), ALL tanılı 66 hastanın 27'sinde (%40.9), APL tanılı 41 hastanın 21'inde (%51.2) ciddi kanama gözlemlendi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde AML ve ALL, ALL ve APL, AML ve APL hastaları arasında ciddi kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.573$, $p=0.399$, $p=0.598$). Rİ tedavisi alan 258 hastanın 51'inde (%19.8), AML tanılı 151 hastanın 33'ünde (%21.9), ALL tanılı 66 hastanın 4'ünde (%6.1), APL tanılı 41 hastanın 14'ünde (%34.1) ciddi kanama gözlemlendi. Rİ tedavisi esnasında ALL hastalarında AML ve APL hastalarına göre ciddi kanama istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde az olarak gözlenirken (sırasıyla; $p=0.008$, $p<0.001$), AML ve APL hastaları arasında ciddi kanama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.156$). Tanı anında 258 hastanın 18'inde (%7), konsolidasyon tedavisi esnasında 208 hastanın 22'sinde (%10.6), yüksek doz tedavi esnasında 116 hastanın 39'unda (%33.6) ve AHKHN olan 76 hastanın 9'unda (%11.8) ciddi kanama gözlemlendi.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 258 hastanın 31'inin (%12) kanamaya bağlı öldüğü gözlemlendi. AML tanılı 151 hastanın 20'sinin (%13.2), ALL tanılı 66 hastanın 6'sının (%9.1), APL tanılı 41 hastanın 5'inin (%12.2) kanamaya bağlı öldüğü gözlemlendi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde AML ve ALL, ALL ve APL, AML ve APL hastaları arasında kanamaya bağlı ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.522$, $p=0.745$, $p=1.000$). Rİ tedavisi alan 258 hastanın 15'inin (%5.8) kanamaya bağlı öldüğü gözlemlendi. Rİ tedavisi esnasında AML tanılı 151 hastanın 10'unun (%6.6), ALL tanılı 66 hastanın 1'inin (%1.5), APL tanılı 41 hastanın 4'ünün (%9.8) kanamaya bağlı öldüğü gözlemlendi. Rİ tedavisi esnasında AML ve ALL, ALL ve APL, AML ve APL hastaları arasında kanamaya bağlı ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.179$, $p=0.136$, $p=0.503$). Yüksek doz tedavi alan 116 hastanın 13'ünün (%11.2), AHKN olan 76 hastanın 2'sinin (%2.6) kanamaya bağlı öldüğü gözlemlendi. Konsolidasyon

tedavisi esnasında ve tanı anında kanamaya bağlı ölen hasta gözlenmedi (Tablo 19, 20).

Tablo 19. Akut Lösemili Hastaların Trombosit Refrakterliği ve Kanama Oranları

Tedavi	Trombosit refrakterliği n (%)	p			Kanama n (%)	p		
		AML- ALL	ALL- APL	AML- APL		AML- ALL	ALL- APL	AML- APL
Total	258 / 75 (%29.1)				258 / 169 (%65.5)			
AML	151 / 52 (%34.4)				151 / 93 (%61.6)			
ALL	66 / 18 (%27.3)	0.378	0.109	0.010	66 / 45 (%68.2)	0.438	0.546	0.089
APL	41 / 5 (%12.2)				41 / 31 (%75.6)			
Tanı anı	258 / 0 (%0)				258 / 59 (%22.9)			
Rİ	258 / 31 (%12)				258 / 77 (%29.8)			
AML	151 / 25 (%16.6)				151 / 45 (%29.8)			
ALL	66 / 3 (%4.5)	0.027	0.673	0.216	66 / 13 (%19.7)	0.167	0.007	0.071
APL	41 / 3 (%7.3)				41 / 19 (%46.3)			
Konsolidasyon	208 / 10 (%4.8)				208 / 42 (%20.2)			
Yüksek doz tedavi	116 / 31 (%26.7)				116 / 51 (%44)			
AHKHN	76 / 15 (%19.7)				76 / 19 (%25)			

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, APL: akut promiyelositik lösemi,

Rİ: remisyon indüksiyon, AHKHN: allojenik hematopoetik kök hücre nakli

Tablo 20. Kanama İzlenen Akut Lösemili Hastaların Ciddi Kanama ve Ölüm Oranları

Tedavi	Ciddi kanama n (%)	p			Kanamaya bağlı ölüm n (%)	p		
		AML- ALL	ALL- APL	AML- APL		AML- ALL	ALL- APL	AML- APL
Total	258 / 116 (%45)				258 / 31 (%12)			
AML	151 / 68 (%45)				151 / 20 (%13.2)			
ALL	66 / 27 (%40.9)	0.573	0.399	0.598	66 / 6 (%9.1)	0.522	0.745	1.000
APL	41 / 21 (%51.2)				41 / 5 (%12.2)			
Tanı anı	258 / 18 (%7)				258 / 0 (%0)			
Rİ	258 / 51 (%19.8)				258 / 15 (%5.8)			
AML	151 / 33 (%21.9)				151 / 10 (%6.6)			
ALL	66 / 4 (%6.1)	0.008	<0.001	0.156	66 / 1 (%1.5)	0.179	0.136	0.503
APL	41 / 14 (%34.1)				41 / 4 (%9.8)			
Konsolidasyon	208 / 22 (%10.6)				208 / 0 (%0)			
Yüksek doz tedavi	116 / 39 (%33.6)				116 / 13 (%11.2)			
AHKHN	76 / 9 (%11.8)				76 / 2 (%2.6)			

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, APL: akut promiyelositik lösemi,

Rİ: remisyon indüksiyon, AHKHN: allojenik hematopoetik kök hücre nakli

Çalışmamızda kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan akut lösemili hastalar tanı anı yaş, cinsiyet, akut lösemi tipi, tanı anı trombosit sayısı, Hb düzeyi, lökosit sayısı, LDH, kreatinin, BUN, ürik asit, ALT, AST, total bilirubin düzeyleri, PT, aPTT, INR değeri, fibrinojen, D-dimer düzeyleri ve YDP, HM, SM, LAP ve ekstramedüller hastalık varlığı açısından karşılaştırıldı.

Hastaların ortalama tanı yaşı kanama olmayan hastalarda 43.6 ± 13.9 yıl, kanama olan hastalarda 42.3 ± 13.3 yıl iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 42.3 ± 13.6 yıl, ciddi kanama olan hastalarda 42.4 ± 13.3 yıl olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.381$, $p=0.893$).

Kanama olmayan hastaların 34'ü (%38.2) kadın, 55'i (%61.8) erkek, kanama olan hastaların 76'sı (%45) kadın, 93'ü (%55) erkek iken, ciddi kanama olmayan hastaların 28'i (%52.8) kadın, 25'i (%47.2) erkek, ciddi kanama olan hastaların 48'i (%41.4) kadın, 68'i (%58.6) erkek idi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.296$, $p=0.165$).

Kanama olmayan hastaların 58'i (%65.2) AML, 21'i (%23.6) ALL, 10'u (%11.2) APL, kanama olan hastaların 93'ü (%55) AML, 45'i (%26.6) ALL, 31'i (%18.3) APL iken, ciddi kanama olmayan hastaların 25'i (%47.2) AML, 18'i (%34) ALL, 10'u (%18.9) APL, ciddi kanama olan hastaların 68'i (%58.6) AML, 27'si (%23.3) ALL, 21'i (%18.1) APL tanılı idi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı tipi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.214$, $p=0.295$).

Hastaların tanı anı ortalama trombosit sayısı kanama olmayan hastalarda $88.2 \pm 85.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, kanama olan hastalarda $62.5 \pm 66.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken, ciddi kanama olmayan hastalarda $57.7 \pm 50.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, ciddi kanama olan hastalarda $64.7 \pm 72.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak gözlemlendi. Kanama olan hastalarda kanama olmayan hastalara göre tanı anı trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olarak

gözlenirken ($p=0.015$), ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.984$).

Hastaların tanı anı ortalama hemoglobin düzeyi kanama olmayan hastalarda 10 ± 2.4 gr/dL, kanama olan hastalarda 9.4 ± 2.3 gr/dL iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 9.5 ± 2 gr/dL, ciddi kanama olan hastalarda 9.3 ± 2.4 gr/dL olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı hemoglobin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.065$, $p=0.452$).

Hastaların tanı anı ortalama lökosit sayısı kanama olmayan hastalarda $45.7 \pm 75.3 \times 10^3/\mu\text{L}$, kanama olan hastalarda $40.3 \pm 68.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken, ciddi kanama olmayan hastalarda $28 \pm 56.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, ciddi kanama olan hastalarda $46 \pm 72.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı lökosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($p=0.955$), ciddi kanama olan hastalarda ciddi kanama olmayan hastalara göre tanı anı lökosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.044$).

Hastaların tanı anı ortalama LDH düzeyi kanama olmayan hastalarda 862.9 ± 1126.3 U/L, kanama olan hastalarda 806.6 ± 733.6 U/L iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 813.9 ± 779.9 U/L, ciddi kanama olan hastalarda 803.3 ± 714.9 U/L olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı LDH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.904$, $p=0.740$).

Hastaların tanı anı ortalama kreatinin düzeyi kanama olmayan hastalarda 0.89 ± 0.32 mg/dL, kanama olan hastalarda 0.91 ± 0.59 mg/dL iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 0.91 ± 0.94 mg/dL, ciddi kanama olan hastalarda 0.92 ± 0.33 mg/dL olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı kreatinin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($p=0.598$), ciddi kanama olan hastalarda ciddi kanama olmayan hastalara göre tanı anı kreatinin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.006$).

Hastaların tanı anı ortalama BUN düzeyi kanama olmayan hastalarda 15.7 ± 6.9 mg/dL, kanama olan hastalarda 16.3 ± 9.3 mg/dL iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 14.9 ± 8.6 mg/dL, ciddi kanama olan hastalarda 16.9 ± 9.5 mg/dL olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı BUN düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.836$, $p=0.077$).

Hastaların tanı anı ortalama ürik asit düzeyi kanama olmayan hastalarda 5.9 ± 2.5 mg/dL, kanama olan hastalarda 5.9 ± 2.4 mg/dL iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 5.3 ± 2.3 mg/dL, ciddi kanama olan hastalarda 6.2 ± 2.5 mg/dL olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalarda tanı anı ürik asit düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($p=0.823$), ciddi kanama olan hastalarda ciddi kanama olmayan hastalara göre tanı anı ürik asit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.009$).

Hastaların tanı anı ortalama ALT düzeyi kanama olmayan hastalarda 35.2 ± 41.8 U/L, kanama olan hastalarda 31.9 ± 37.3 U/L iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 29.2 ± 33.7 U/L, ciddi kanama olan hastalarda 33.1 ± 39 U/L olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı ALT düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.324$, $p=0.798$).

Hastaların tanı anı ortalama AST düzeyi kanama olmayan hastalarda 39.7 ± 43.4 U/L, kanama olan hastalarda 32.5 ± 24 U/L iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 29.8 ± 18 U/L, ciddi kanama olan hastalarda 33.8 ± 26.3 U/L olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı AST düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.819$, $p=0.703$).

Hastaların tanı anı ortalama total bilirubin düzeyi kanama olmayan hastalarda 0.7 ± 0.4 mg/dL, kanama olan hastalarda 0.8 ± 1.2 mg/dL iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 0.8 ± 0.7 mg/dL, ciddi kanama olan hastalarda 0.8 ± 1.3 mg/dL olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan

hastalar arasında tanı anı total bilirubin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.081$, $p=0.853$).

Hastaların tanı anı ortalama PT değeri kanama olmayan hastalarda 14.6 ± 1.9 sn, kanama olan hastalarda 15.1 ± 3.3 sn iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 14.7 ± 2.1 sn, ciddi kanama olan hastalarda 15.3 ± 3.7 sn olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı PT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.313$, $p=0.222$).

Hastaların tanı anı ortalama aPTT değeri kanama olmayan hastalarda 30.6 ± 5.6 sn, kanama olan hastalarda 30.1 ± 5.9 sn iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 29.5 ± 5.3 sn, ciddi kanama olan hastalarda 30.4 ± 6.2 sn olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı aPTT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.935$, $p=0.422$).

Hastaların tanı anı ortalama INR değeri kanama olmayan hastalarda 1.2 ± 0.2 , kanama olan hastalarda 1.3 ± 0.4 iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 1.2 ± 0.2 , ciddi kanama olan hastalarda 1.3 ± 0.5 olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı INR değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.533$, $p=0.150$).

231 hasta değerlendirildiğinde tanı anı ortalama fibrinojen düzeyi kanama olmayan 76 hastada 447.9 ± 180.8 mg/dL, kanama olan 155 hastada 384.1 ± 182.9 mg/dL iken, ciddi kanama olmayan 48 hastada 428.9 ± 193.8 mg/dL, ciddi kanama olan 107 hastada 364 ± 175 mg/dL olarak gözlemlendi. Kanama olan hastalarda kanama olmayan hastalara ve ciddi kanama olan hastalarda ciddi kanama olmayan hastalara göre tanı anı fibrinojen düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olarak gözlemlendi (sırasıyla; $p=0.021$, $p=0.032$).

231 hasta değerlendirildiğinde tanı anı ortalama D-dimer düzeyi kanama olmayan 76 hastada 6.5 ± 9.9 mg/L, kanama olan 155 hastada 9.2 ± 12.3 mg/L iken,

ciddi kanama olmayan 48 hastada 8.4 ± 11.2 mg/L, ciddi kanama olan 107 hastada 9.5 ± 12.7 mg/L olarak gözlemlendi. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı D-dimer düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.086$, $p=0.725$).

231 hasta değerlendirildiğinde kanama olmayan 76 hastanın 4'ünde (%5.3), kanama olan 155 hastanın 28'inde (%18.1) tanı anı YDP gözlenirken, ciddi kanama olmayan 48 hastanın 6'sında (%12.5), ciddi kanama olan 107 hastanın 22'sinde (%20.6) tanı anı YDP mevcuttu. Kanama olan hastalarda kanama olmayan hastalara göre tanı anı YDP oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlenirken ($p=0.015$), ciddi kanama olan ve olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.327$).

190 hasta değerlendirildiğinde kanama olmayan 62 hastanın 38'inde (%61.3), kanama olan 128 hastanın 98'inde (%76.6) tanı anı HM gözlenirken, ciddi kanama olmayan 40 hastanın 32'sinde (%80), ciddi kanama olan 88 hastanın 66'sında (%75) tanı anı HM mevcuttu. Kanama olan hastalarda kanama olmayan hastalara göre tanı anı HM oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlenirken ($p=0.044$), ciddi kanama olan ve olmayan hastalar istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.694$).

187 hasta değerlendirildiğinde kanama olmayan 60 hastanın 23'ünde (%38.3), kanama olan 127 hastanın 56'sında (%44.1) tanı anı SM gözlenirken, ciddi kanama olmayan 39 hastanın 18'inde (%46.2), ciddi kanama olan 88 hastanın 38'inde (%43.2) tanı anı SM mevcuttu. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı SM açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.558$, $p=0.907$).

81 hasta değerlendirildiğinde kanama olmayan 26 hastanın 14'ünde (%53.8), kanama olan 55 hastanın 36'sında (%65.5) tanı anı LAP gözlenirken, ciddi kanama olmayan 18 hastanın 11'inde (%57.9), ciddi kanama olan 36 hastanın 25'inde (%69.4) tanı anı LAP mevcuttu. Kanama olan ve olmayan hastalar ile ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı LAP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.448$, $p=0.577$).

Kanama olmayan 89 hastanın 18'inde (%20.2), kanama olan 169 hastanın 45'inde (%26.6) ekstramedüller hastalık gözlenirken, ciddi kanama olmayan 53 hastanın 8'inde (%15.1), ciddi kanama olan 116 hastanın 37'sinde (%31.9) ekstramedüller hastalık mevcuttu. Kanama olan ve olmayan hastalar arasında ekstramedüller hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($p=0.324$), ciddi kanama olan hastalarda ciddi kanama olmayan hastalara göre ekstramedüller hastalık oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.035$) (Tablo 21).

Tablo 21. Akut Lösemili Hastaların Kanama Durumuna Göre Tanı Anı Laboratuvar Parametrelerinin ve Klinik Durumunun Karşılaştırılması

Özellikler	Kanama Olmayan	Kanama Olan		Ciddi Kanama Olmayan	Ciddi Kanama Olan	
			p			p
Yaş (yıl), Ort±SS	43.6 ± 13.9	42.2 ± 13.3	0.381	42.3 ± 13.6	42.4 ± 13.3	0.893
Cinsiyet, n (%)						
Kadın	34 (%38.2)	76 (%45)	0.296	28 (%52.8)	48 (%41.4)	0.165
Erkek	55 (%61.8)	93 (%55)		25 (%47.2)	68 (%58.6)	
Tanı, n (%)						
AML	58 (%65.2)	93 (%55)	0.214	25 (%47.2)	68 (%58.6)	0.295
ALL	21 (%23.6)	45 (%26.6)		18 (%34)	27 (%23.3)	
APL	10 (%11.2)	31 (%18.3)		10 (%18.9)	21 (%18.1)	
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$), Ort±SS	88.2 ± 85.8	62.5 ± 66.4	0.015	57.7 ± 50.4	64.7 ± 72.6	0.984
Hemoglobin (gr/dL), Ort±SS	10 ± 2.4	9.4 ± 2.3	0.065	9.5 ± 2	9.3 ± 2.4	0.452
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$), Ort±SS	45.7 ± 75.3	40.3 ± 68.4	0.955	28 ± 56.7	46 ± 72.7	0.044
LDH (U/L), Ort±SS	862.9 ± 1126.3	806.6 ± 733.6	0.904	813.9 ± 779.9	803.3 ± 714.9	0.740
Kreatinin (mg/dL), Ort±SS	0.89 ± 0.32	0.91 ± 0.59	0.598	0.91 ± 0.94	0.92 ± 0.33	0.006
BUN (mg/dL), Ort±SS	15.7 ± 6.9	16.3 ± 9.3	0.836	14.9 ± 8.6	16.9 ± 9.5	0.077
Ürik asit (mg/dL), Ort±SS	5.9 ± 2.5	5.9 ± 2.4	0.823	5.3 ± 2.3	6.2 ± 2.5	0.009
ALT (U/L), Ort±SS	35.2 ± 41.8	31.9 ± 37.3	0.324	29.2 ± 33.7	33.1 ± 39	0.798
AST (U/L), Ort±SS	39.7 ± 43.4	32.5 ± 24	0.819	29.8 ± 18	33.8 ± 26.3	0.703
Total bilirubin (mg/dL), Ort±SS	0.7 ± 0.4	0.8 ± 1.2	0.081	0.8 ± 0.7	0.8 ± 1.3	0.853
PT (sn), Ort±SS	14.6 ± 1.9	15.1 ± 3.3	0.313	14.7 ± 2.1	15.3 ± 3.7	0.222
aPTT (sn), Ort±SS	30.6 ± 5.6	30.1 ± 5.9	0.935	29.5 ± 5.3	30.4 ± 6.2	0.422
INR, Ort±SS	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.4	0.533	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.5	0.150
Fibrinojen (mg/dL), Ort±SS	447.9 ± 180.8	384.1 ± 182.9	0.021	428.9 ± 193.8	364 ± 175	0.032
D-dimer (mg/L), Ort±SS	6.5 ± 9.9	9.2 ± 12.3	0.086	8.4 ± 11.2	9.5 ± 12.7	0.725
YDP, n (%)	4 (%5.3)	28 (%18.1)	0.015	6 (%12.5)	22 (%20.6)	0.327
HM, n (%)	38 (%61.3)	98 (%76.6)	0.044	32 (%80)	66 (%75)	0.694
SM, n (%)	23 (%38.3)	56 (%44.1)	0.558	18 (%46.2)	38 (%43.2)	0.907
LAP, n (%)	14 (%53.8)	36 (%65.5)	0.448	11 (%57.9)	25 (%69.4)	0.577
Ekstramedüller hastalık, n (%)	18 (%20.2)	45 (%26.6)	0.324	8 (%15.1)	37 (%31.9)	0.035

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ort: ortalama, SS: standart sapma, AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, APL: akut promiyelositik lösemi, LDH: laktat dehidrogenaz, BUN: kan üre azotu, ALT: alaninamino transferaz, AST: aspartat aminotransferaz, PT: protrombin zamanı, aPTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR: international normalized ratio, YDP: yaygın damar içi pıhtılaşma, HM:hepatomegali, SM:splenomegali, LAP: lenfadenopati

Çalışmamızda kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan akut lösemili hastalar remisyon ve relaps açısından değerlendirildi.

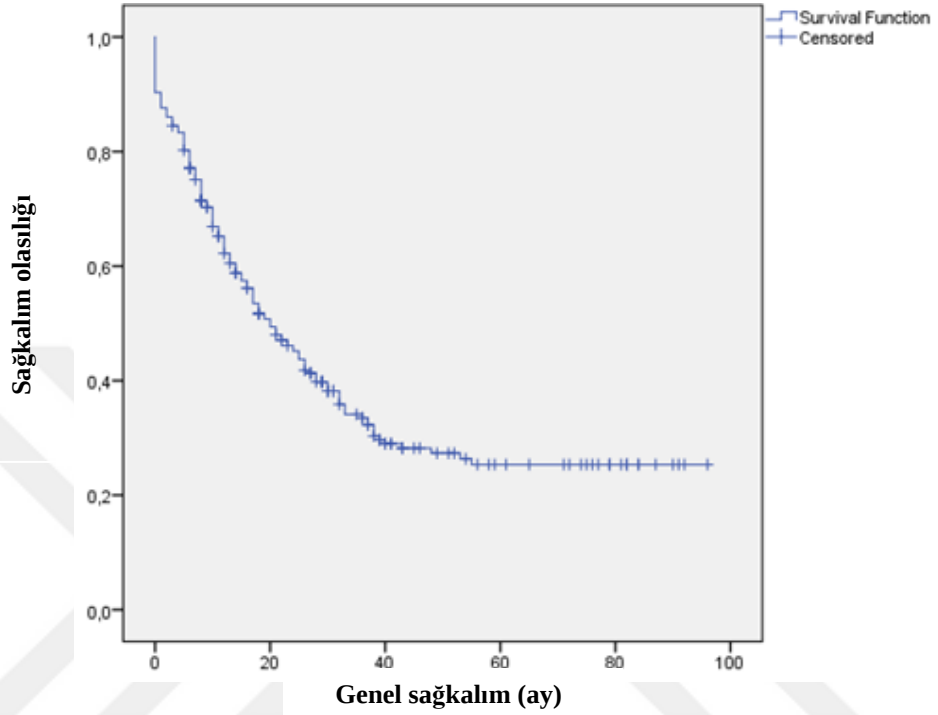
Rİ tedavisi alan 258 hastadan kanama olan 169 hastanın 137'sinin (%81.1) remisyona girdiği, bu hastaların 77'sinin (%56.2) relaps olduğu gözlenirken, kanama olmayan 89 hastanın 71'inin (%79.8) remisyona girdiği, bu hastaların 20'sinin (%28.2) relaps olduğu gözlemlendi. Kanama varlığında remisyon oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($p=0.933$), kanama olan hastalarda kanama olmayan hastalara göre relaps oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($P<0.001$). Benzer şekilde ciddi kanama olan 116 hastanın 89'unun (%76.7) remisyona girdiği, bu hastaların 56'sının (%62.9) relaps olduğu gözlenirken, ciddi kanama olmayan 53 hastanın 48'inin (%90.6) remisyona girdiği, bu hastaların 21'inin (%43.8) relaps olduğu gözlemlendi. Ciddi kanama varlığında remisyon oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($p=0.055$), ciddi kanama olan hastalarda ciddi kanama olmayan hastalara göre relaps oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.048$) (Tablo 22).

Tablo 22. Akut Lösemili Hastaların Kanama Durumuna Göre Remisyon ve Relaps Oranları

Kanama Durumu	Remisyon oranı n (%)		Relaps oranı n (%)	
		P		P
Kanama olan	137 (%81.1)		77 (%56.2)	
Kanama olmayan	71 (%79.8)	0.933	20 (%28.2)	<0.001
Ciddi kanama olan	89 (%76.7)		56 (%62.9)	
Ciddi kanama olmayan	48 (%90.6)	0.055	21 (%43.8)	0.048

Çalışmamızda kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan akut lösemili hastalar genel sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 23, 24). Çalışmaya dahil edilen 258 hastanın 92'sinin (%35.7) sağ olduğu, 166'sının (%64.3) öldüğü

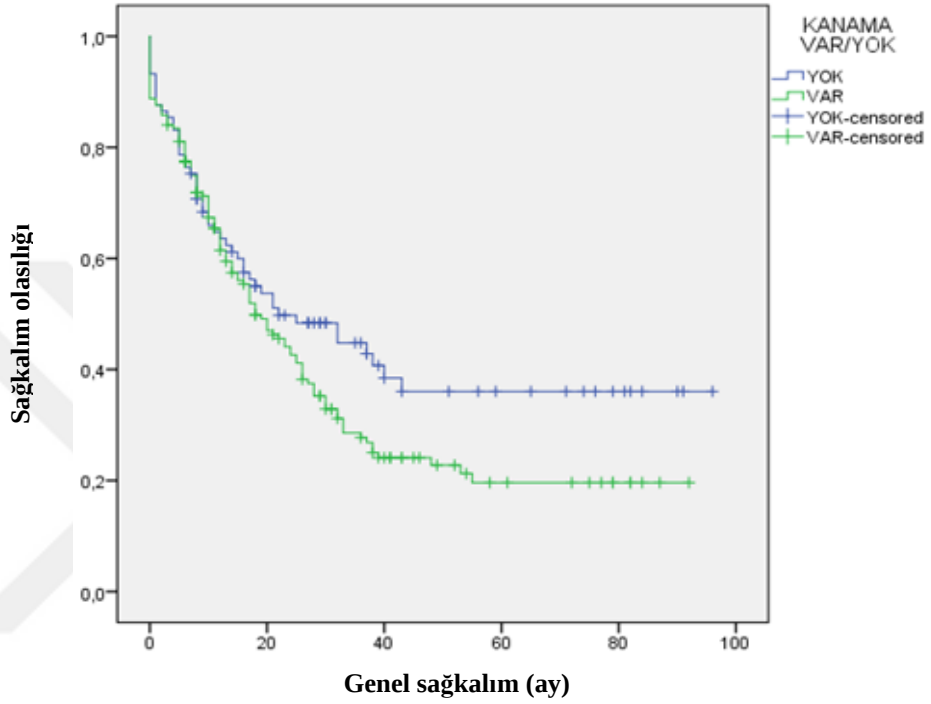
gözlenirken, hastaların ortalanca genel sağkalım süresi 20 ay (%95CI, 15.4-24.6) olarak gözlemlendi (Şekil 1).



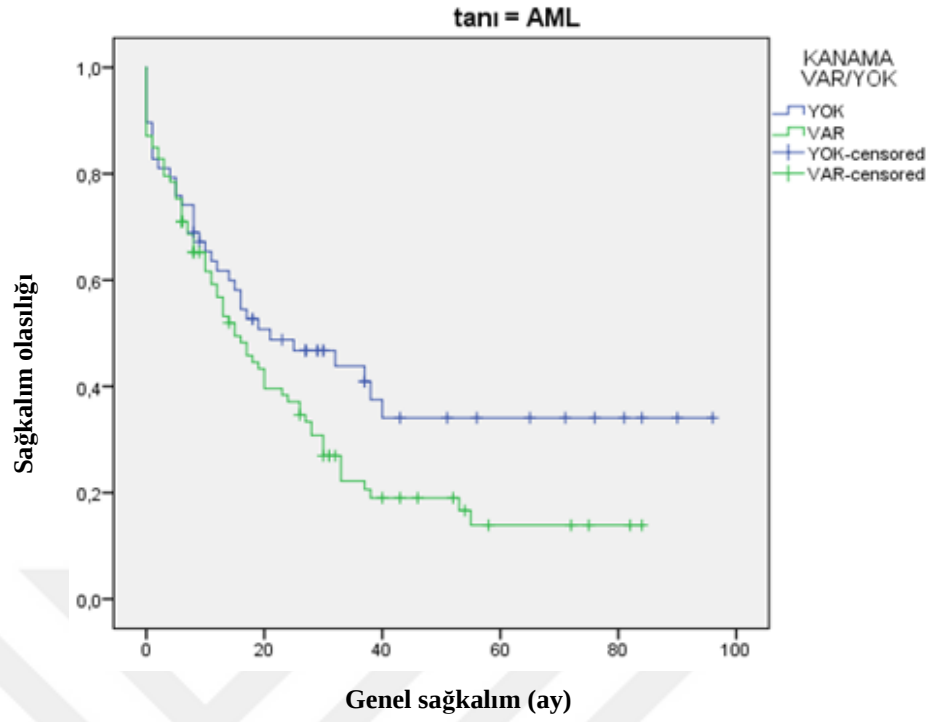
Şekil 1. Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

Tüm tedavi esnasında hastalarda kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde, ortalanca genel sağkalım süresi kanama olan 169 hastada 18 ay (%95CI, 13.1-22.9), kanama olmayan 89 hastada 22 ay (%95CI, 7.3-36.7) olarak gözlenirken, tüm tedavi esnasında kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.082$) (Şekil 2). Tüm tedavi esnasında AML, ALL ve APL hastalarında kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde, ortalanca genel sağkalım süresi kanama olan 93 AML hastasında 15 ay (%95CI, 9.9-20.1), kanama olmayan 58 AML hastasında 21 ay (%95CI, 5.4-36.6), ortalanca genel sağkalım süresi kanama olan 45 ALL hastasında 17 ay (%95CI, 10.9-23), kanama olmayan 21 ALL hastasında 21 ay (%95CI, 5.2-36.8), ortalama genel sağkalım süresi kanama olan 31 APL hastasında 57.2 ay (%95CI, 41.7-72.8), kanama olmayan 10 APL hastasında

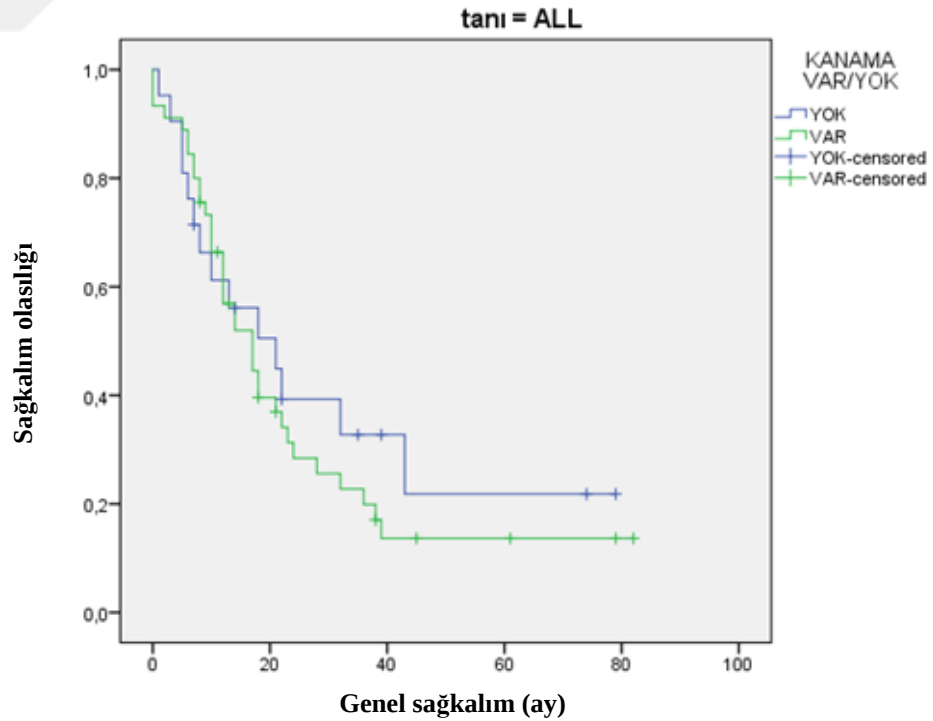
73.1 ay (%95CI, 51-95.2) olarak gözlemlendi. Tüm tedavi esnasında AML, ALL ve APL hastalarında kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.057$, $p=0.511$, $p=0.369$) (Şekil 3, 4, 5).



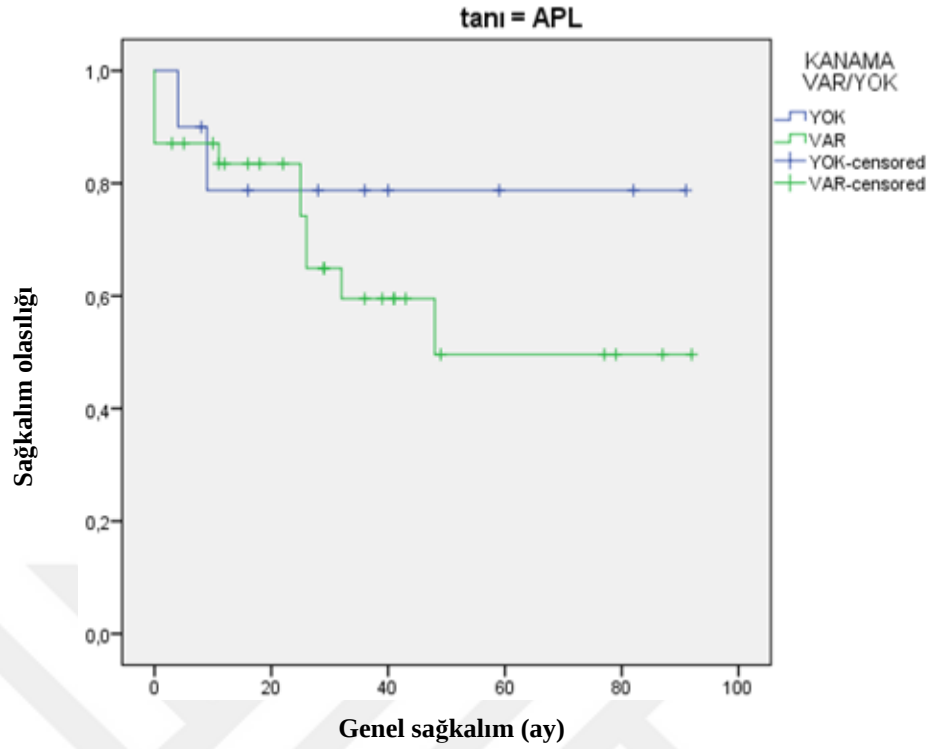
Şekil 2. Tüm Tedavi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği



Şekil 3. Tüm Tedavi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan AML Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

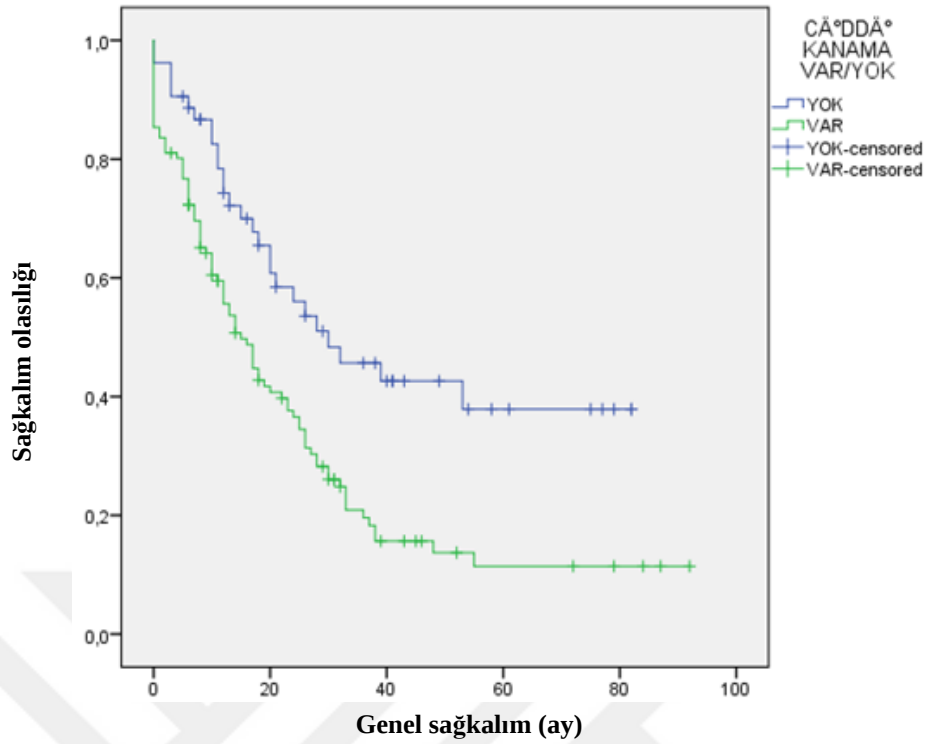


Şekil 4. Tüm Tedavi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan ALL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği



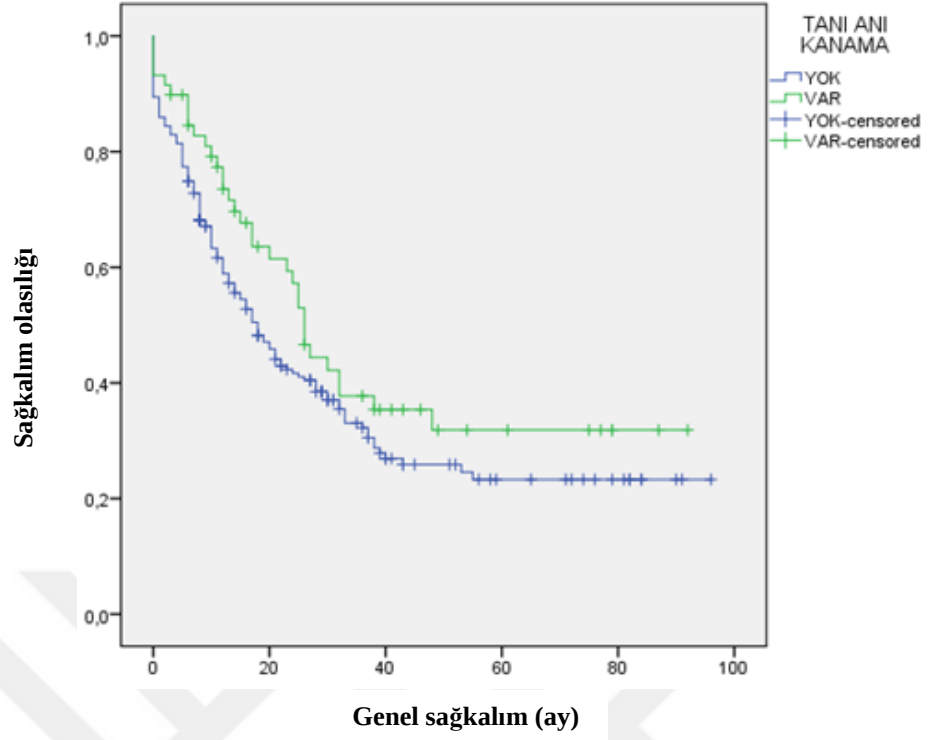
Şekil 5. Tüm Tedavi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan APL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

Tüm tedavi esnasında hastalarda ciddi kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde, ortalanca genel sağkalım süresi ciddi kanama olan 116 hastada 15 ay (%95CI, 10.7-19.3), ciddi kanama olmayan 53 hastada 30 ay (%95CI, 13.5-46.5) olarak gözlenirken, tüm tedavi esnasında ciddi kanama olmayan hastalarda, ciddi kanama olan hastalara göre genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlendi ($p=0.001$) (Şekil 6).

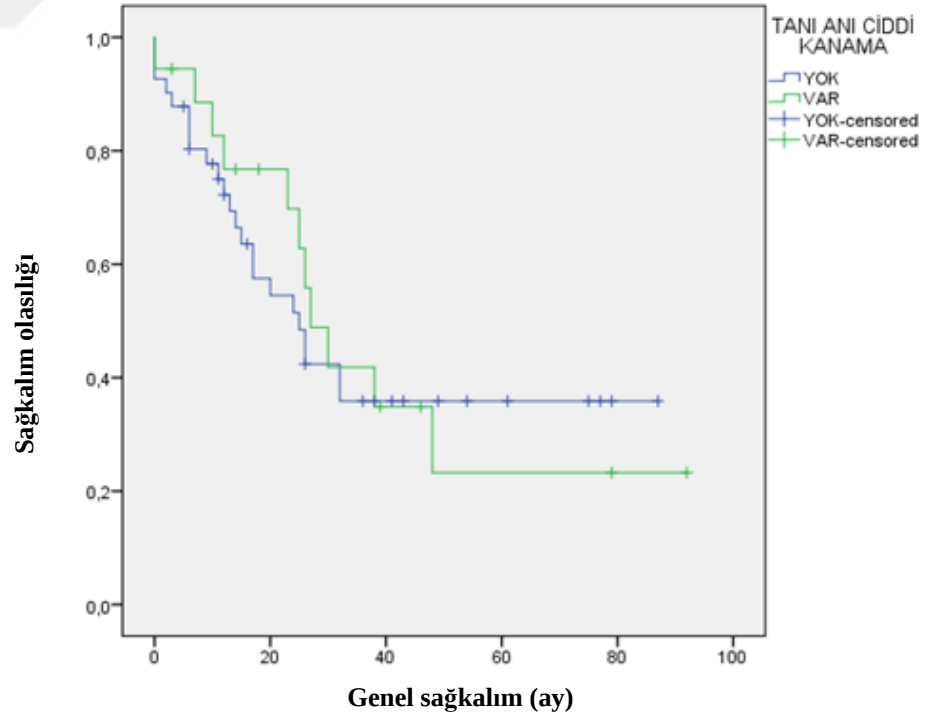


Şekil 6. Tüm Tedavi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

Tanı anı kanama ve ciddi kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde, ortalanca genel sağkalım süresi tanı anı kanama olan 59 hastada 26 ay (%95CI, 22.8-29.2), kanama olmayan 199 hastada 18 ay (%95CI, 13.6-22.4) olarak gözlenirken, tanı anı kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($P=0.110$). Ortanca genel sağkalım süresi tanı anı ciddi kanama olan 18 hastada 27 ay (%95CI, 19.8-34.2), ciddi kanama olmayan 41 hastada 25 ay (%95CI, 15.2-34.8) olarak gözlenirken, tanı anı ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($P=0.849$) (Şekil 7, 8).

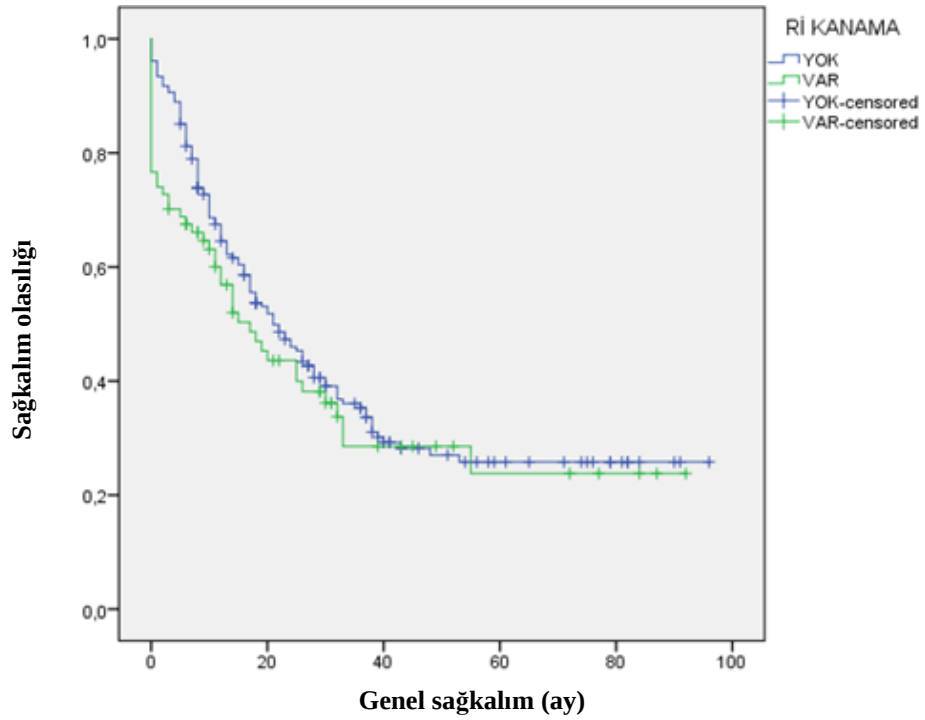


Şekil 7. Tanı Anı Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

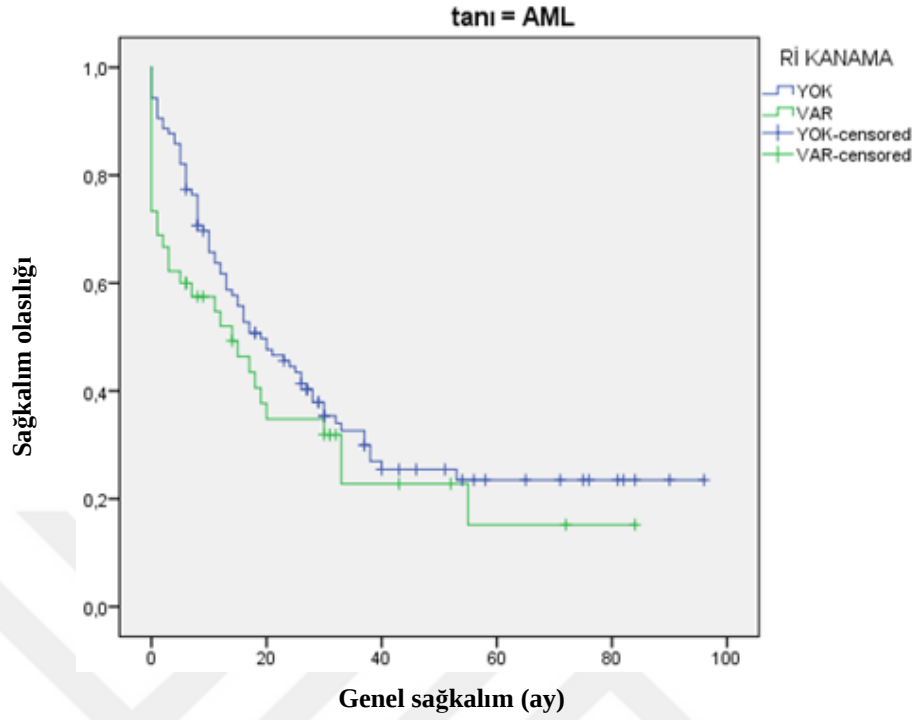


Şekil 8. Tanı Anı Ciddi Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

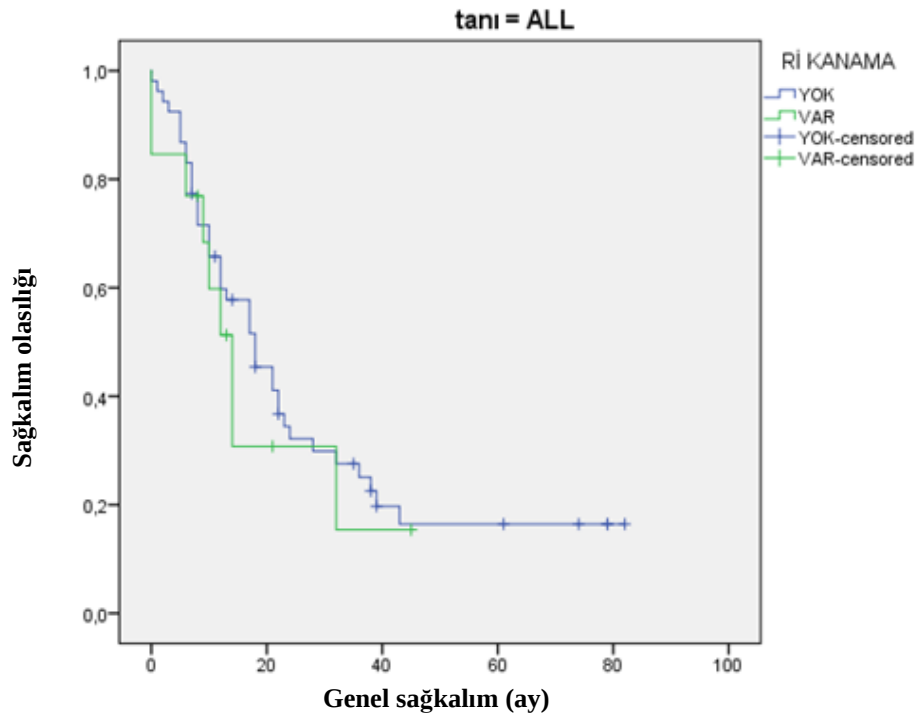
Rİ tedavisi esnasında kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde, ortalama genel sağkalım süresi Rİ tedavisi esnasında kanama olan 77 hastada 17 ay (%95CI, 9.9-24.1), kanama olmayan 181 hastada 21 ay (%95CI, 15.4-26.5) olarak gözlenirken, Rİ tedavisi esnasında kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.279$) (Şekil 9). Rİ tedavisi esnasında AML, ALL ve APL hastalarında kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde, ortalama genel sağkalım süresi kanama olan 45 AML hastasında 14 ay (%95CI, 3.2-24.8), kanama olmayan 106 AML hastasında 19 ay (%95CI, 11.2-26.8), ortalama genel sağkalım süresi kanama olan 13 ALL hastasında 14 ay (%95CI, 10.2-17.8), kanama olmayan 53 ALL hastasında 18 ay (%95CI, 11.4-24.6), ortalama genel sağkalım süresi kanama olan 19 APL hastasında 53.1 ay (%95CI, 33.4-72.9), kanama olmayan 22 APL hastasında 68 ay (%95CI, 50.9-85.1) olarak gözlemlendi. Rİ tedavisi esnasında AML, ALL ve APL hastalarında kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.178$, $p=0.564$, $p=0.132$) (Şekil 10, 11, 12).



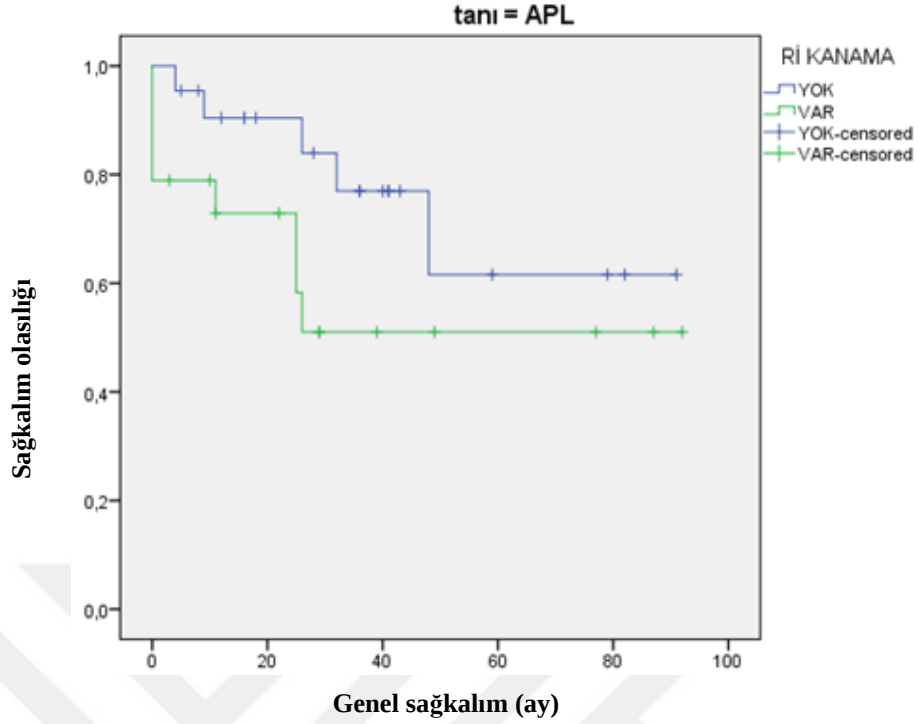
Şekil 9. Rİ Tedavisi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği



Şekil 10. Rİ Tedavisi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan AML Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği



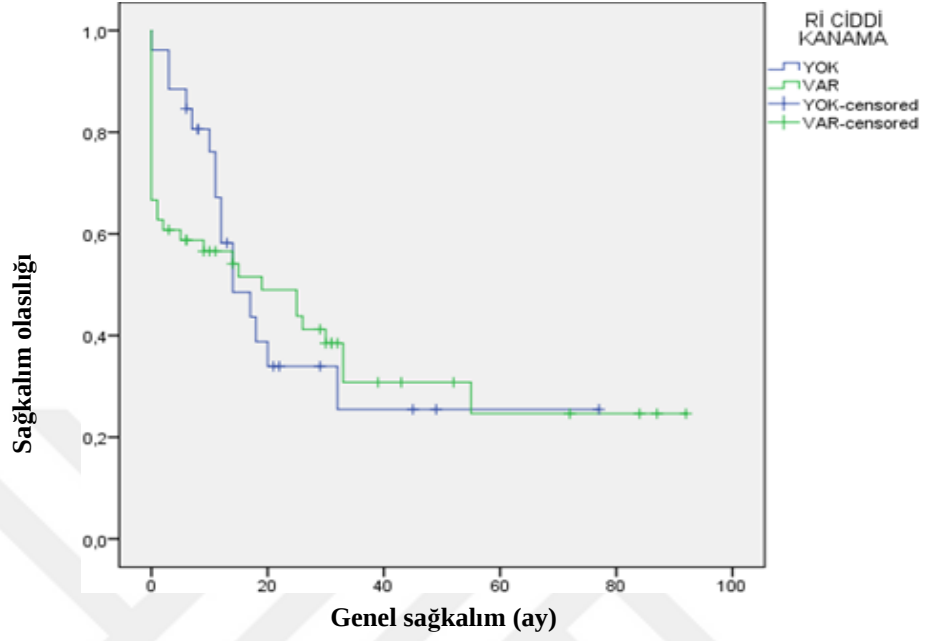
Şekil 11. Rİ Tedavisi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan ALL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği



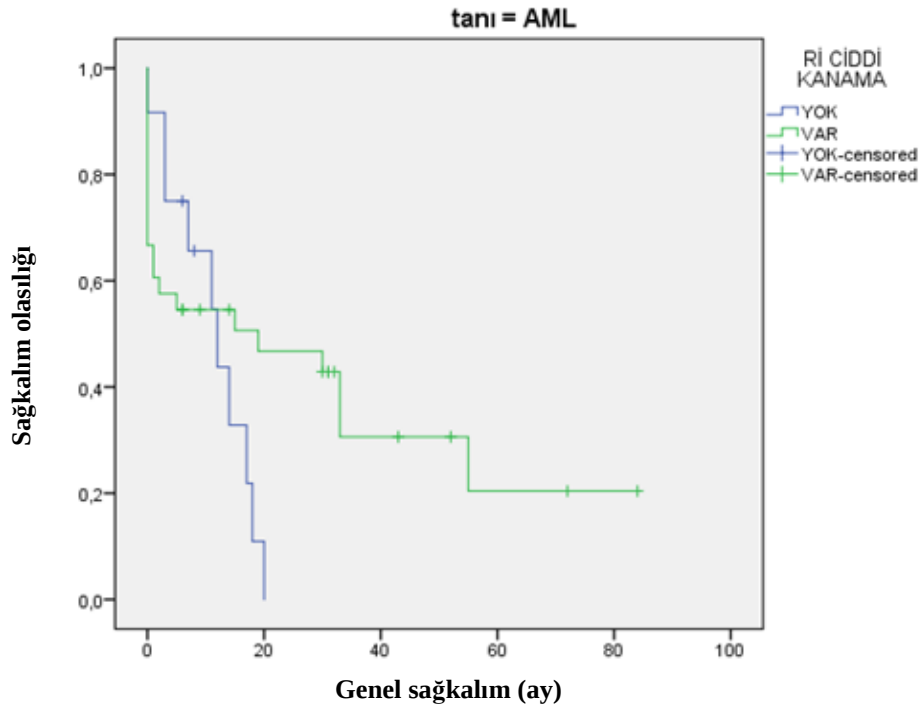
Şekil 12. Rİ Tedavisi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan APL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

Rİ tedavisi esnasında hastalarda ciddi kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde, ortalanca genel sağkalım süresi ciddi kanama olan 51 hastada 19 ay (%95CI, 1.1-36.9), ciddi kanama olmayan 26 hastada 14 ay (%95CI, 6.9-21.1) olarak gözlenirken, ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.914$) (Şekil 13). Rİ tedavisi esnasında AML, ALL ve APL hastalarında ciddi kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde, ortalanca genel sağkalım süresi ciddi kanama olan 33 AML hastasında 19 ay (%95CI, 0-52.6), ciddi kanama olmayan 12 AML hastasında 12 ay (%95CI, 5-19), ortalama genel sağkalım süresi ciddi kanama olan 4 ALL hastasında 5.7 ay (%95CI, 0-12.6), ciddi kanama olmayan 9 ALL hastasında 24 ay (%95CI, 13.1-35), ortalama genel sağkalım süresi ciddi kanama olan 14 APL hastasında 45.3 ay (%95CI, 22.3-68.3), ciddi kanama olmayan 5 APL hastasında 63.8 ay (%95CI, 40.7-86.9) olarak gözlemlendi. Rİ tedavisi esnasında ciddi kanama olmayan ALL hastalarında, ciddi kanama olan hastalara göre genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlenirken ($p=0.034$), AML ve APL hastalarında ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım

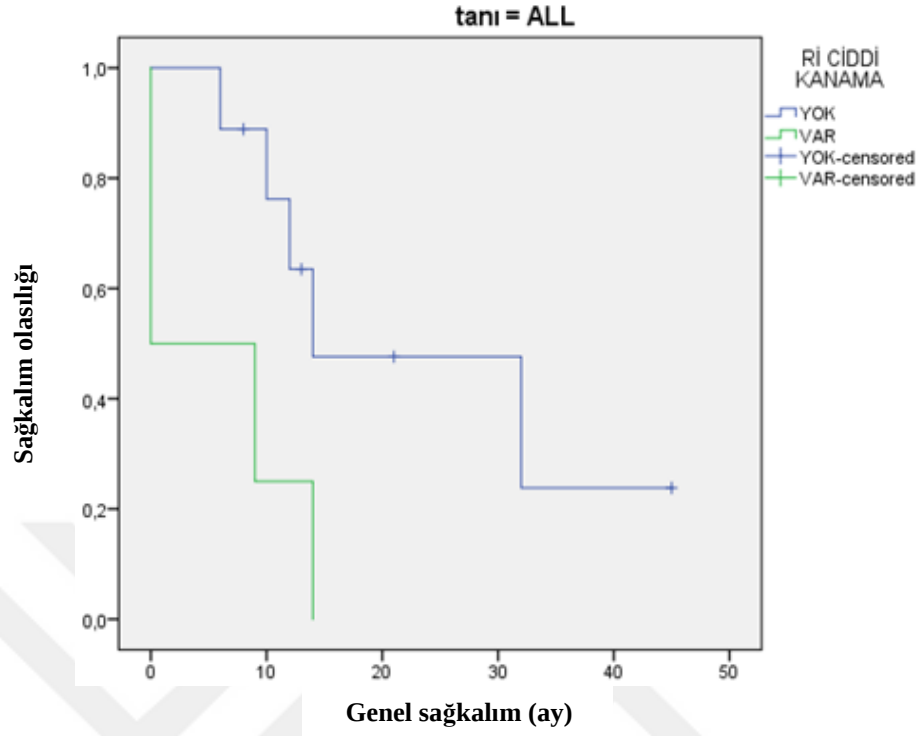
süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.154$, $p=0.247$) (Şekil 14, 15, 16).



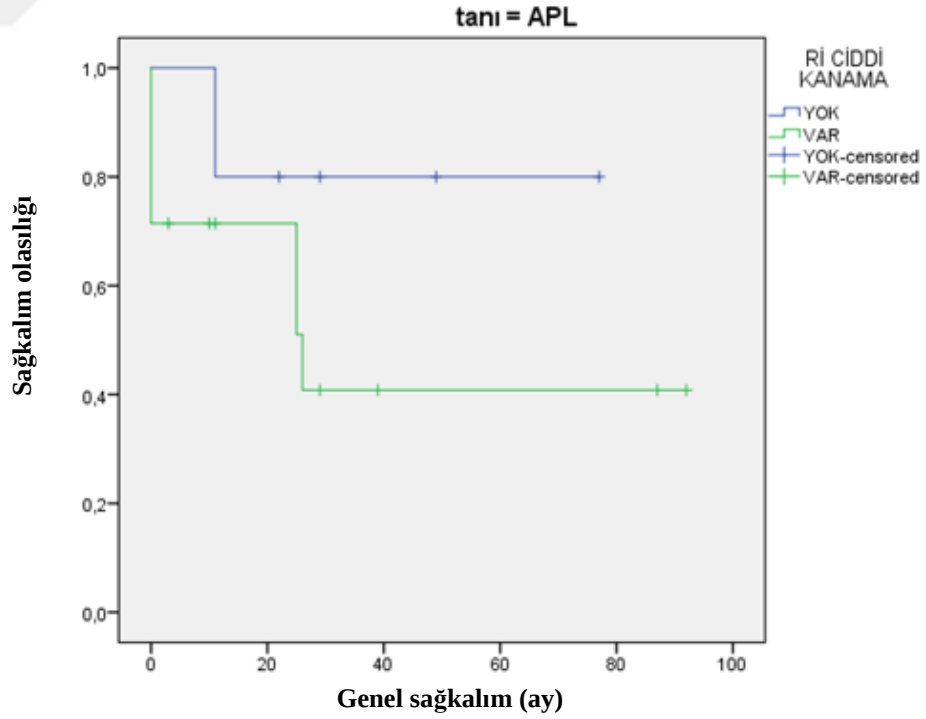
Şekil 13. Rİ Tedavisi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği



Şekil 14. Rİ Tedavisi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan AML Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

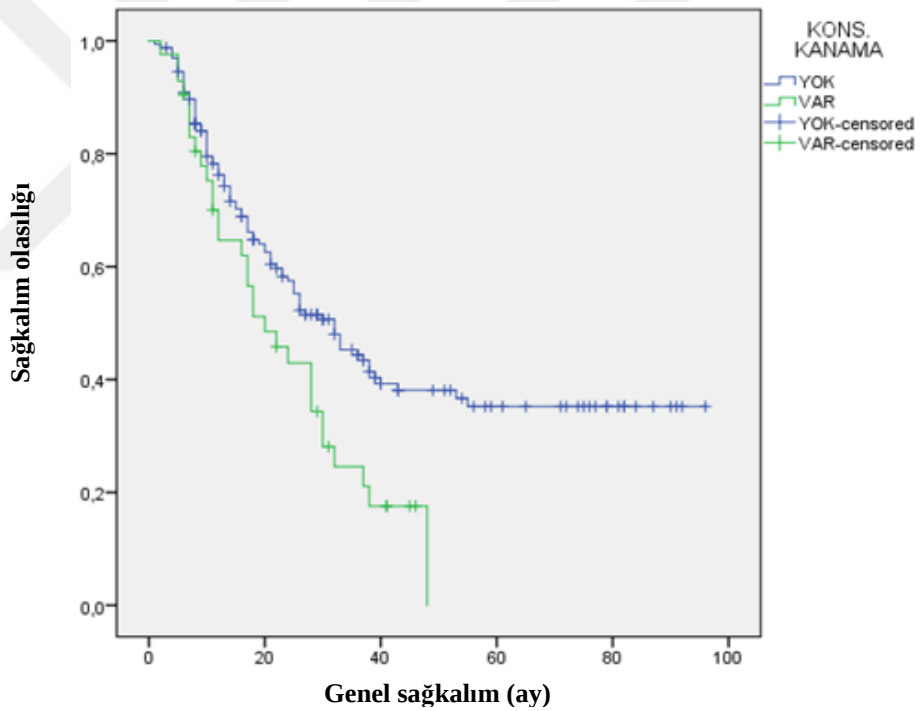


Şekil 15. Rİ Tedavisi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan ALL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

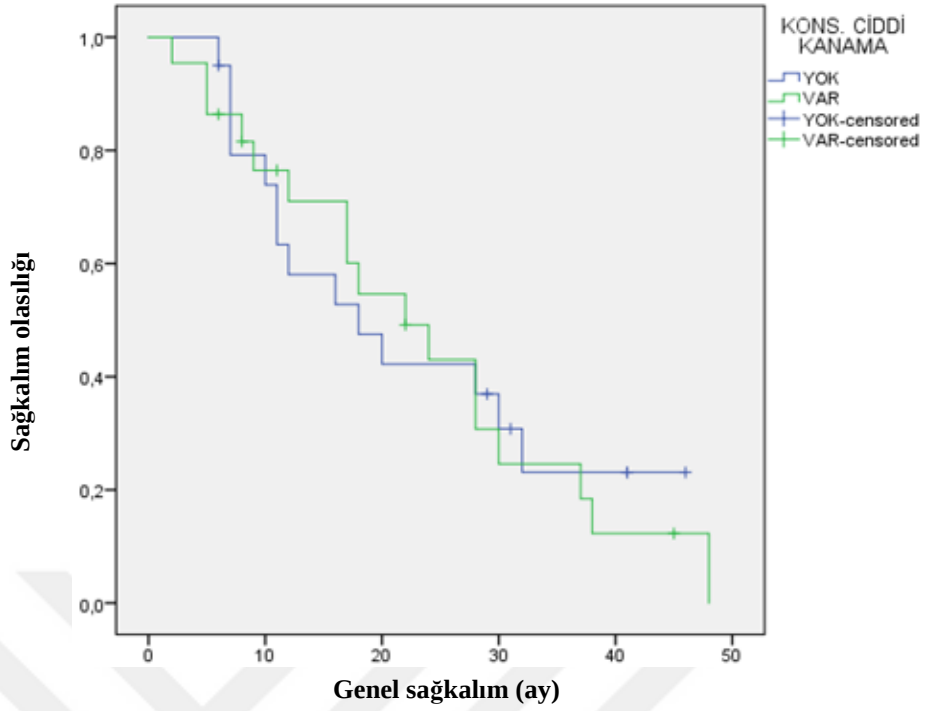


Şekil 16. Rİ Tedavisi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan APL Tanılı Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

Konsolidasyon tedavisi esnasında kanama ve ciddi kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde ortanca genel sağkalım süresi konsolidasyon tedavisi esnasında kanama olan 42 hastada 20 ay (%95CI, 11.9-28.1), kanama olmayan 166 hastada 32 ay (%95CI, 23.6-40.3) olarak gözlenirken, konsolidasyon tedavisi esnasında kanama olmayan hastalarda, kanama olan hastalara göre genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.010$) (Şekil 17). Ortanca genel sağkalım süresi konsolidasyon tedavisi esnasında ciddi kanama olan 22 hastada 22 ay (%95CI, 12.8-31.2), ciddi kanama olmayan 20 hastada 18 ay (%95CI, 6.6-29.3) olarak gözlenirken, konsolidasyon tedavisi esnasında ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($P:0.820$) (Şekil 18).

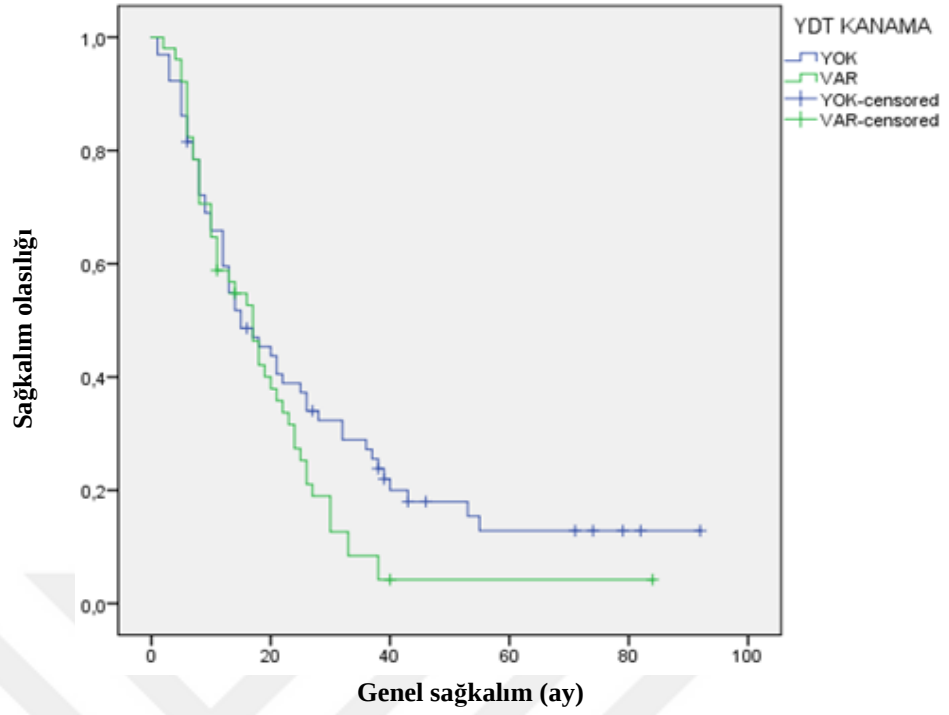


Şekil 17. Konsolidasyon Tedavisi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

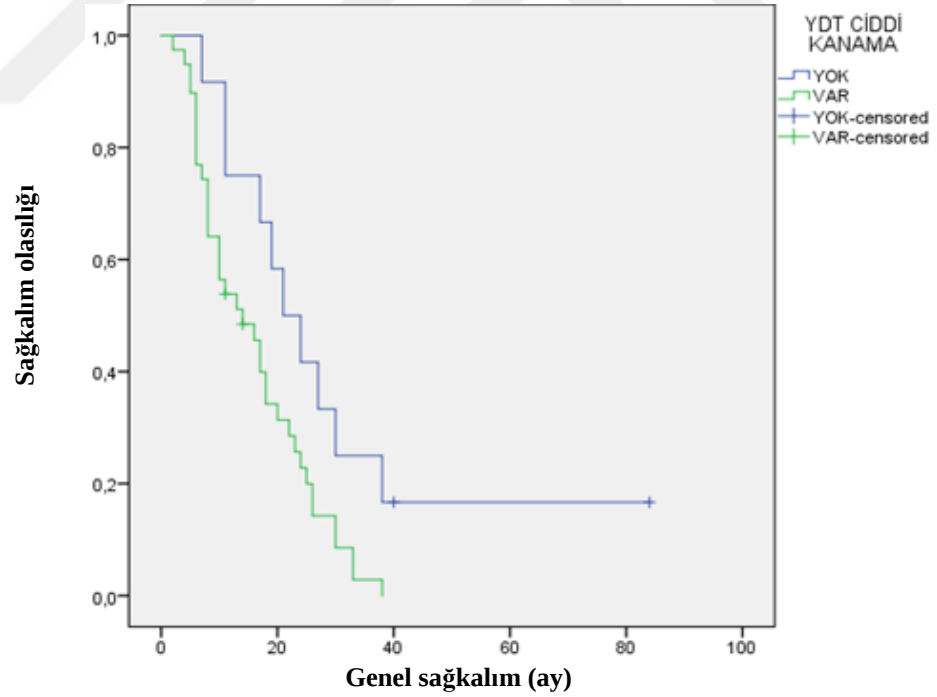


Şekil 18. Konsolidasyon Tedavisi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

YDT tedavisi esnasında kanama ve ciddi kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde ortalanca genel sağkalım süresi YDT tedavisi esnasında kanama olan 51 hastada 17 ay (%95CI, 12.3-21.7), kanama olmayan 65 hastada 15 ay (%95CI, 8.8-21.2) olarak gözlenirken, YDT tedavisi esnasında kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.094$) (Şekil 19). Ortanca genel sağkalım süresi YDT tedavisi esnasında ciddi kanama olan 39 hastada 14 ay (%95CI, 7.3-20.7), ciddi kanama olmayan 12 hastada 21 ay (%95CI, 12.5-29.5) olarak gözlenirken, YDT tedavisi esnasında ciddi kanama olmayan hastalarda, ciddi kanama olan hastalara göre genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($P=0.026$) (Şekil 20).

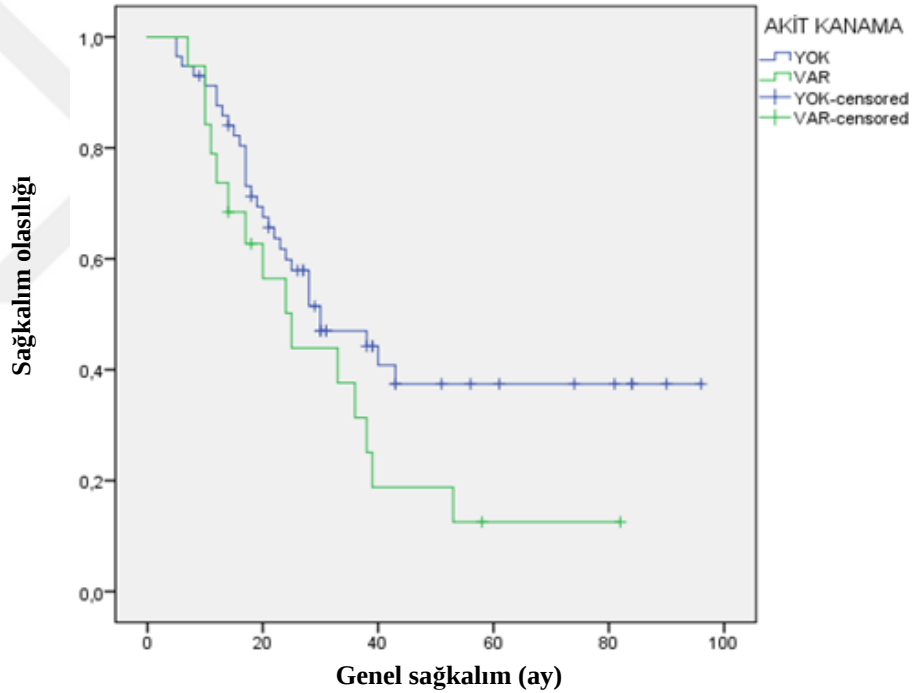


Şekil 19. YDT Tedavisi Esnasında Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

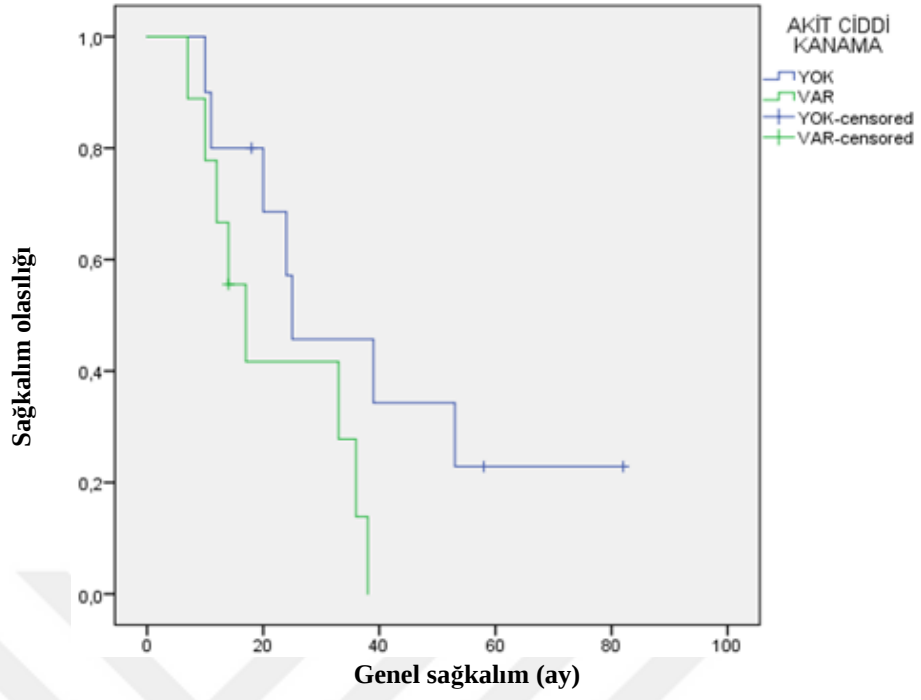


Şekil 20. YDT Tedavisi Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

AHKHN esnasında kanama ve ciddi kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde ortalama genel sağkalım süresi AHKHN esnasında kanama olan 19 hastada 25 ay (%95CI, 15.6-34.4), kanama olmayan 57 hastada 30 ay (%95CI, 16.9-43) olarak gözlenirken, AHKHN esnasında kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.101$) (Şekil 21). Ortanca genel sağkalım süresi AHKHN esnasında ciddi kanama olan 9 hastada 17 ay (%95CI, 9.7-24.3), ciddi kanama olmayan 10 hastada 25 ay (%95CI, 3.6-46.4) olarak gözlenirken, AHKHN esnasında ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.082$) (Şekil 22).



Şekil 21. AHKHN Esnasında Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği



Şekil 22. AHKHN Esnasında Ciddi Kanama Olan ve Olmayan Hastaların Genel Sağkalım Grafiği

Tablo 23. Akut Lösemili Hastaların Tüm Takip, Tanı Anı, Rİ Tedavisi, Konsolidasyon Tedavisi, YDT ve AHKHN Esnasında Kanama Olan-Olmayan ve Ciddi Kanama Olan-Olmayan Hastalar Arasında Genel Sağkalım Sürelerinin Karşılaştırılması

Tedavi	Kanama ve ciddi kanama durumu	Hasta sayısı	Genel sağkalım süresi (ay) (%95 CI)	p
Total	Kanama olan	169	18 (13.1-22.9)	0.082
	Kanama olmayan	89	22 (7.3-36.7)	
	Ciddi kanama olan	116	15 (10.7-19.3)	
	Ciddi kanama olmayan	53	30 (13.5-46.5)	
Tanı anı	Kanama olan	59	26 (22.8-29.2)	0.110
	Kanama olmayan	199	18 (13.6-22.4)	
	Ciddi kanama olan	18	27 (19.8-34.2)	
	Ciddi kanama olmayan	41	25 (15.2-34.8)	
Rİ	Kanama olan	77	17 (9.9-24.1)	0.279
	Kanama olmayan	181	21 (15.4-26.5)	
	Ciddi kanama olan	51	19 (1.1-36.9)	
	Ciddi kanama olmayan	26	14 (6.9-21.1)	
Konsolidasyon	Kanama olan	42	20 (11.9-28.1)	0.010
	Kanama olmayan	166	32 (23.6-40.3)	
	Ciddi kanama olan	22	22 (12.8-31.2)	
	Ciddi kanama olmayan	20	18 (6.6-29.3)	
YDT	Kanama olan	51	17 (12.3-21.7)	0.094
	Kanama olmayan	65	15 (8.8-21.2)	
	Ciddi kanama olan	39	14 (7.3-20.7)	
	Ciddi kanama olmayan	12	21 (12.5-29.5)	
AHKHN	Kanama olan	19	25 (15.6-34.4)	0.101
	Kanama olmayan	57	30 (16.9-43)	
	Ciddi kanama olan	9	17 (9.7-24.3)	
	Ciddi kanama olmayan	10	25 (3.6-46.4)	

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Rİ: remisyon indüksiyon, YDT: yüksek doz tedavi, AHKHN: allojenik hematopoetik kök hücre nakli

Tablo 24. Akut Lösemili Hastaların Tüm Takip ve Rİ Tedavisi Esnasında Kanama Olan-Olmayan ve Ciddi Kanama Olan-Olmayan Hastalar Arasında Genel Sağkalım Sürelerinin Tanılara Göre Karşılaştırılması

Tedavi	Tanı	Kanama ve ciddi kanama durumu	Hasta sayısı	Genel sağkalım süresi (ay) (%95 CI)	p
Total	AML	Kanama olan	93	15 (9.9-20.1)	0.057
		Kanama olmayan	58	21 (5.4-36.6)	
	ALL	Kanama olan	45	17 (10.9-23)	0.511
		Kanama olmayan	21	21 (5.2-36.8)	
	APL	Kanama olan	31	57.2 (41.7-72.8)	0.369
		Kanama olmayan	10	73.1 (51-95.2)	
Rİ	AML	Kanama olan	45	14 (3.2-24.8)	0.178
		Kanama olmayan	106	19 (11.2-26.8)	
		Ciddi kanama olan	33	19 (0-52.6)	0.154
		Ciddi kanama olmayan	12	12 (5-19)	
	ALL	Kanama olan	13	14 (10.2-17.8)	0.564
		Kanama olmayan	53	18 (11.4-24.6)	
		Ciddi kanama olan	4	5.7 (0-12.6)	0.034
		Ciddi kanama olmayan	9	24 (13.1-35)	
	APL	Kanama olan	19	53.1 (33.4-72.9)	0.132
		Kanama olmayan	22	68 (50.9-85.1)	
		Ciddi kanama olan	14	45.3 (22.3-68.3)	0.247
		Ciddi kanama olmayan	5	63.8 (40.7-86.9)	

* $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Rİ: remisyon indüksiyon, AML: akut miyeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, APL: akut promiyelositik lösemi

5. TARTIŞMA

Akut lösemilerin en sık görülen alt tipi AML'dir ve yetişkin yaş grubundaki lösemilerin %80'ini oluşturmaktadır (6). 2006 yılında Kim ve ark.'larının 792 akut lösemi tanılı hastada yaptığı çalışmada, hastaların %72.6'sının AML, %23.74'ünün ALL, %3.53'ünün bifenotipik lösemi, %0.13'ünün ise sınıflandırılmayan akut lösemi olduğu gözlenmiştir (66). Demir ve ark.'larının akut lösemi tanılı 2046 hastayı incelediği çalışmada da, hastaların %62.5'inin AML, %0.6'sının miyeloid sarkom, %13.8'inin spesifiye edilemeyen ALL, %9.6'sının B-ALL, %4.6'sının T-ALL olduğu tespit edilmiştir (67). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak akut lösemi tanılı hastaların %74.4'ünü AML ve %25.6'sını ALL oluşturmakta idi.

Akut lösemilerin cinsiyet dağılımı incelendiğinde, erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir (8). Kim ve ark.'larının yaptığı çalışmada, hastaların %52.4'ünün erkek, %47.6'sının kadın olduğu gözlenmiştir (66). Benzer şekilde, Demir ve ark.'larının yaptığı çalışmada da hastaların %58'inin erkek, %42'sinin kadın olduğu izlenmiştir (67). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde çalışmaya alınan hastaların %57.4'ünün erkek ve %42.6'sının kadın olduğu gözlemlendi.

ALL daha çok çocukluk yaş grubunda görülürken, AML için ortalama tanı yaş 67 yıldır (7,13). Akut lösemili hastaların ortalama tanı yaşı, Kim ve ark.'larının yaptığı çalışmada 42 ± 17 yıl, Demir ve ark.'larının yaptığı çalışmada 50.6 ± 18.1 yıl olarak izlenmiştir (66,67). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da ortalama tanı yaşının 42.8 ± 13.5 yıl olduğu gözlemlendi.

Akut lösemi tanılı hastaların başvuru anında sıklıkla anemi ve trombositopeni izlenirken, lökosit sayısı düşük, normal veya yüksek olabilmektedir (14,21,23). Yan ve ark.'larının 117 karışık fenotipli akut lösemili hastada yaptığı çalışmada Hb 8.1 gr/dL, lökosit $5.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit $57 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak izlenmiştir (68). Yanada ve ark.'larının 125 akut lösemi tanılı hastada yaptığı çalışmada ise YDP olan 36 hastada Hb 8.6 gr/dL, lökosit $5.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit $42 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken, YDP olmayan 89 hastada Hb 8.7 gr/dL, lökosit $6.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit $59 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak izlenmiştir (69). Bizim çalışmamızda hastaların tanı anı Hb düzeyi 9.6 ± 2.4 gr/dL, trombosit sayısı $71.4 \pm 74.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve lökosit sayısı $42.2 \pm 70.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi.

Ciddi trombositopenili hastalarda kanama eğiliminin artmasından dolayı profilaktik TS transfüzyonu önerilmektedir. Webert ve ark.'larının AML tanılı hastalarda yaptığı çalışmada, trombosit sayısındaki her $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ 'lik artış bir sonraki gün gelişebilecek ciddi düzeyde olan kanama riskini anlamlı derecede azaltırken, trombosit sayısı azaldıkça kanama sıklığının da arttığı gözlenmiştir (18). Ayrıca yapılan çalışmalarda trombositopeninin yanında anemi varlığının da kanamayı artırdığı izlenmiştir. Escolar ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, hematokrit düzeyi düştükçe trombositlerin adezyon ve agregasyonunun azaldığı tespit edilmiştir (70). Webert ve ark.'larının AML tanılı hastalarda yaptığı çalışmada ise, Hb düzeyinde 1g/dL 'lik artış ile kanama riskinde anlamlı derecede azalma olduğu gösterilmiştir (18). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kanama olan hastalarda, kanama olmayan hastalara göre tanı anındaki trombosit sayısı anlamlı bir şekilde düşüktü. Ayrıca tanı anındaki Hb düzeyi de daha düşük düzeyde olarak izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamı sınırdaydı. Trombosit sayısı ve Hb düzeyi kanama olan hastalarda düşük izlenmesine rağmen, ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızda tanı anında trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan hastalarda tüm tedavi süreci boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ve Rİ tedavisi esnasında ise anlamlı olmasa da daha fazla TS ihtiyacı olduğu gözlemlendi. Ayrıca tanı anı hemoglobin düzeyi 8 gr/dL altında olan hastalarda Rİ tedavisi esnasında anlamlı bir şekilde ve tüm tedavi süreci boyunca anlamlı olmasa da daha fazla ES ihtiyacı olduğu izlendi. Bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde, profilaktik TS ve ES transfüzyonunun ciddi kanama riskini azalttığı düşünülebilir. Ek olarak ciddi kanama olan hastalarda, olmayan hastalara göre lökosit sayısı, kreatinin ve ürik asit düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu nedenle lökosit sayısı, kreatinin ve ürik asit düzeyi yüksek olan hastalarda kanama açısından daha dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

Özellikle APL ve AML'de olmak üzere hematolojik hastalıklarda koagülasyon anormallikleri izlenebilmektedir. Okajima ve ark.'larının yaptığı çalışmada, hematolojik kanseri olan hastaların %10.1'inde, Dixit ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise, akut lösemili hastaların %14.9'unda YDP olduğu gözlenmiştir

(71,72). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde akut lösemili hastaların tanı anında YDP oranı %13.9 idi.

Hematolojik hastalıklarda koagülasyon anormallikleri kanamaya eğilim yapabilmektedir. Rodeghiero ve ark.'larının APL'li hastalarda yaptığı çalışmada, fibrinojen düzeyi düşüklüğünün ciddi kanama ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuşken, fibrin yıkım ürünlerinin (FYÜ) yüksekliği ise sınırda anlamlı olarak tespit edilmiştir (73). Benzer şekilde, Yanada ve ark.'larının APL'li hastalarda yaptığı çalışmada da, fibrinojen düzeyi düşüklüğü ve FYÜ yüksekliğinin ciddi kanama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Diğer taraftan Leinoe ve ark.'larının AML'li hastalarda yaptığı bir çalışmada, kanama olan ve olmayan hastalarda PT ve PTT değerleri, ciddi kanama olan ve olmayan hastalarda PTT değerleri açısından bir fark olmadığı gözlenmiştir (74). Vinholt ve ark.'larının AML'li hastalarda yaptığı çalışmada da, INR ve PTT değeri ile kanama arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (75). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, tanı anında YDP varlığının kanama olan hastalarda, kanama olmayan hastalara göre daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi. Tanı anındaki fibrinojen düzeyi hem kanama hem de ciddi kanama olan hastalarda, olmayan hastalara göre daha düşük oranda gözlemlendi. Diğer taraftan tanı anı PT ve INR, aPTT, D-dimer değerleri açısından kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında fark gözlenmedi.

Koagülasyon anormallikleri ile ilişkili kanama eğiliminin, özellikle APL ve AML'li hastalarda daha fazla olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (20,32). Franchini ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada, akut lösemili hastaların %15'inde YDP gözlenirken, AML'li hastalarda ALL'li hastalara göre daha sık tespit edilmiştir (76). Bizim çalışmamızda da APL'li hastalarda Rİ tedavisi esnasında kanama ve ciddi kanamanın, ALL'li hastalara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu izlendi. Ayrıca APL'li hastalarda kanama eğilimi AML'li hastalara göre daha fazla oranda olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamı sınırdıydı. Bunun sonucunda APL'li hastalarda YDP ve kanama eğiliminin daha fazla olmasından dolayı Rİ tedavisi esnasında AML'li hastalara göre ve tüm tedavi süreci boyunca da hem AML hem ALL'li hastalara göre TDP ihtiyacının daha fazla olduğu gözlemlendi. APL hastalarında Rİ tedavisi esnasında koagülopatiyeye bağlı kanama sık görülmesine rağmen,

konsolidasyon tedavisinde transfüzyon ihtiyacı genellikle azdır. Bizim çalışmamızda tüm tedavi süreci boyunca APL'li hastalarda TS ve ES ihtiyacının AML ve ALL'li hastalara göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Dixit ve ark'larının akut lösemili hastalarda yaptığı çalışmada, ALL'li hastalarda YDP varlığının ciddi kanama ile ilişkisi bulunmazken, AML'li hastalarda ciddi kanama ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, Rİ tedavisi esnasında ALL'li hastalarda APL tanılı hastalara göre kanama ve ciddi kanama, AML'li hastalara göre ise ciddi kanama oranının daha düşük olduğu izlendi. Bunun sonucu olarak da Rİ tedavisi esnasında ALL hastalarında TS ve ES ihtiyacının daha az olduğu gözlemlendi. AML ve APL'li hastalarda ALL'li hastalara göre daha fazla kanama görülmesinin, miyeloblastların lenfoblastlara oranla daha büyük boyutta olmasından dolayı mikrosirkülasyon bozukluğu yapması ve daha kolay endotel hasarı oluşması nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Leinoe ve ark'larının AML'li hastalarda yaptığı çalışmada, tüm tedavi süreci boyunca hastaların %57'sinde minör kanama, %35'inde majör kanama, tanı anında hastaların %52'sinde kanama ve Rİ tedavisi esnasında hastaların %40'ında majör kanama olduğu gözlemlendi (74). Kim ve ark'larının akut lösemili hastalarda yaptığı çalışmada ise, tanı anında hastaların %19.9'unda kanama gözlemlendi (66). Dixit ve ark'larının akut lösemi tanılı hastalarda yaptığı çalışmada da, tanı anında hastaların %40.3'ünde kanama, %10.5'inde ciddi kanama tespit edildi (72). Bizim çalışmamızda tüm tedavi sürecinde kanama oranı %65.5, ciddi kanama oranı %45, Rİ tedavisi esnasında kanama oranı %29.8, ciddi kanama oranı %19.8, tanı anı kanama oranı %22.9, ciddi kanama oranı %7 olarak gözlemlendi. Çalışmamızda kanama, ciddi kanama ve kanamaya bağlı ölüm oranları en yüksek olarak YDT ve sonrasında da Rİ tedavisi esnasında gözlenirken, konsolidasyon tedavisi ve AHKHN esnasında daha düşük oranlarda gözlemlendi. Relaps ve refrakter olan hastalarda koagülasyon anormallikleri ve trombosit refrakterliğinin daha fazla olması nedeniyle kanama eğiliminin yüksek olduğu düşünülmektedir. Ayrıca YDT ve Rİ tedavisinde kemik iliği infiltrasyonuna ve yüksek doz sitotoksik kemoterapiye bağlı olarak hematopoezin bozulması sonucu sitopeninin daha derin olması kanama riskini artırmaktadır. Bu bulgulara paralel olarak Rİ tedavisi ve YDT esnasında konsolidasyon tedavisi ve AHKNH'ye göre kan replasman ihtiyaçlarının da genel

olarak daha fazla olduğu gözlemlendi. Konsolidasyon tedavisi ve AHKHN esnasında hastaların daha stabil seyretmesi nedeni ile kanama ve kan replasman ihtiyacının daha az olduğu düşünüldü. AHKHN olan hastalarda verilen kemik iliği hücreleri engraft olup yeterli hematopoez gelişene kadar ES ve TS desteği gereklidir. Bernstein ve ark'larının yaptığı AHKHN yapılan 789 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, hastaların %11'inin transplantasyondan sonraki ilk 60 günde önemli bir kanama geçirdiği ve %2'sinin kanamadan dolayı öldüğü bildirilmiştir (77). Labrador ve ark'larının yaptığı başka bir çalışmada da, AHKHN hastalarının %26'sında kanama, %9'unda ise hayatı tehdit eden kanama olduğu gözlenmiştir (78). Bizim çalışmamızda ise AHKHN olan hastalarda kanama oranı %25, ciddi kanama oranı %11.8 ve kanamaya bağlı ölüm oranı ise %2.6 idi.

Akut lösemili hastalarda tedavideki gelişmeler sonucu uzun dönem sağkalım artmasına rağmen, kanama nedeniyle erken mortalite halen sorun oluşturmaktadır (19,20). Estey ve ark'larının 378 AML'li hastada yaptığı çalışmada, kanamaya bağlı ölüm oranı %11 olarak gözlenmiştir (79). Kim ve ark.'larının akut lösemili hastalarda yaptığı çalışmada, kanamaya bağlı ölüm oranı %18.9 olarak tespit edilmiş olup, ölümcül intrakranial kanamaların en sık Rİ tedavisi esnasında olduğu gözlenmiştir (66). Bizim çalışmamızda kanamaya bağlı ölüm oranı %12 iken, en yüksek oranın %11.2 ile YDT esnasında ve sonrasında da %5.8 ile Rİ tedavisi esnasında olduğu tespit edildi. Yapılan çalışmalarda kanamaya bağlı ölüm oranının APL ve AML hastalarında ALL hastalarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (66,80). Bizim çalışmamızda tüm tedavi süreci boyunca ve Rİ tedavisi esnasında kanamaya bağlı ölüm oranları açısından AML, APL ve ALL hastaları arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi. Hasta sayılarının düşük olmasına bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmasa da, Rİ tedavisi esnasında kanamaya bağlı ölüm oranı %9.8 ile en yüksek APL'li hastalarda, sonrasında %6.6 ile AML'li hastalarda gözlenirken, %1.5 ile en düşük oran ALL'li hastalarda idi.

Hiperlökositoz ile seyreden akut lösemi hastalarında akut böbrek hasarı ile sonuçlanabilen TLS ve YDP sık görülmektedir. Trombositopeni, lökositoz ve yüksek kreatinin düzeyi kanama için bir risk faktörü olabilmektedir (25). Montesinos ve ark.'larının Rİ tedavisi alan 946 AML'li hastayı incelediği çalışmada, $50 \times 10^3/\mu\text{L}$

üzeri lökosit sayısının APL ve AML'li hastalarda kanamaya bağlı ölüm için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (80). Kim ve ark.'larının akut lösemili hastalarda yaptığı çalışmada da, lökositoz ve trombositopeninin ölümcül SSS kanaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada ölümcül SSS kanamasının sıklıkla APL'li hastalarda olduğu gözlenmiştir (66). De La Serna ve ark.'larının APL'li hastalarda yaptığı bir çalışmada, lökosit sayısı ve kreatinin düzeyi yüksekliği ve koagülopati varlığının ölümcül kanama ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (81). Yüksek lökosit sayısının akciğer, beyin ve diğer organlarda mikrosirkülasyon bozukluğuna yol açarak ve damar duvarı hasarı yaparak kanamaya yol açtığı düşünülmektedir (82). Akut lösemi hastalarında akut böbrek hasarı genellikle tümör hücrelerinin parankim infiltrasyonu, nefrotoksik ilaçlar, TLS ve kanamaya bağlı volüm kaybı nedeniyle oluşmaktadır (83). Montesinos ve ark.'larının Rİ tedavisi alan 772 AML'li hastayı incelediği çalışmada, TLS yüksek mortalite ile ilişkili bulunulmuş ve başlıca ölüm nedenlerinin kanama ve akut böbrek hasarı olduğu gözlenmiştir (84). Bizim çalışmamızda da ciddi kanama olan hastalarda, olmayan hastalara göre tanı anındaki lökosit sayısı, kreatinin düzeyi ve ürik asit düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ayrıca tüm tedavi süreci boyunca tanı anı lökosit sayısı $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde ve Rİ tedavisi esnasında tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL ve üzerinde olan akut lösemi hastalarında ES ve TS ihtiyacının daha fazla olduğu gözlemlendi. YDT alan hastalarda ise tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL ve üzerinde olan akut lösemi hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TS ihtiyacının daha fazla olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda AHKHN olan hastalarda ise, yukarıdaki bulguların aksine tanı anı kreatinin düzeyi 1.2mg/dL ve üzerinde olan hastalarda anlamlı olmasa da TS ihtiyacının daha az olduğu gözlemlendi. AHKHN olan hastalardan tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL ve üzerinde olan sadece 4 hasta varken, tanı anı kreatinin düzeyi 1.2 mg/dL altında olan 72 hasta olması ve hasta sayıları arasındaki farkın dengesiz olması nedeni ile istatistiksel olarak beklenen sonucun çıkmadığı düşünüldü.

LDH hücre içi bir enzimdir, doku ve hücre hasarından sonra serum düzeyleri artmaktadır (85). Tanı anı ortalama LDH düzeyinin 826 ± 887 U/L olarak yüksek düzeyde gözlemlendiği çalışmamızda, tanı anı LDH düzeyi açısından kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında fark gözlenmedi. Fakat, tanı anı LDH 300

U/L ve üzerinde olan hastalarda tüm tedavi süreci boyunca ES, TS ve TDP ihtiyacının daha fazla olduğu gözlemlendi. Tümör yükü yüksek olan hiperlökositozlu hastalarda LDH yüksekliği sıklıkla izlenmektedir (25,86–89). Bu nedenle bu hastalarda profilaktik ES ve TS transfüzyon ihtiyacının daha fazla olduğu düşünüldü. Cairo ve ark'larının yaptığı bir çalışmada, TLS için LDH düzeyi ve lökosit sayısı yüksekliğinin risk faktörü olduğu gösterilmiştir (86). Hiperlökositoz ve TLS olan hastalarda YDP'nin de izlenebilmesinden dolayı (25,86), LDH düzeyi 300 U/L ve üzerinde olan hastalarda TDP ihtiyacının daha fazla olduğu düşünüldü.

Friedmann ve ark'larının çoğunu hematolojik kanserlerin oluşturduğu 2942 hasta ile yaptığı bir çalışmada, transaminaz ve bilirubin yüksekliğinin şiddetli kanama ile ilişkili olduğu saptanmıştır (90). Fakat bizim çalışmamızda tanı anı ALT, AST, bilirubin düzeyleri açısından hem kanama hem de ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında herhangi bir fark izlenmedi.

Aderka ve ark'larının akut lösemili hastalarda yaptığı çalışmada, SM varlığının kanama eğilimini etkilemediği gözlenmiştir (91). Creutzig ve ark'ları AML tanılı 294 çocuk hastada yaptıkları çalışmada ise, ekstremiteler organ tutulumu ve HM varlığının kanamaya bağlı erken ölüm riskini artırdığını, SM varlığının ise kanamaya bağlı erken ölümü etkilemediğini tespit etmişlerdir (92). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, tanı anı HM oranı kanama olan hastalarda olmayan hastalara göre, ekstremiteler hastalık oranı ise ciddi kanama olan hastalarda olmayan hastalara göre daha yüksek olarak gözlemlendi. Fakat, tanı anı SM ve LAP oranı açısından kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında herhangi bir fark saptanmadı.

Çoğu hastada trombosit transfüzyonu sonrası trombosit sayısında yeterli bir artış olsa da, %28-44 hastada yeterli yanıt oluşamayabilmektedir (93,94). Trombosit refrakterliği morbidite ve mortalite riskinde artış, hastanede uzun süreli yatış ve maliyetin artmasına neden olmaktadır. Trombosit refrakterliği, Human Leukocyte Antigen (HLA) ve trombosit spesifik antikorlar olmak üzere immün veya ateş, enfeksiyon varlığı, antibiyotik tedavisi, kanama, YDP, SM varlığı, kan transfüzyon öyküsü gibi immün olmayan nedenlere bağlı gelişmektedir (94). Bizim çalışmamızda trombosit refrakterlik oranı %29.1 olarak gözlemlendi. Tanı tiplerine baktığımızda ise,

trombosit refrakterliği tüm tedavi süreci boyunca AML'li hastalarda APL'li hastalara, Rİ tedavisi esnasında ise AML'li hastalarda ALL'li hastalara göre daha yüksek oranda gözlenmiştir.

Yaşa ve hastanın özelliklerine göre remisyon oranları değişebilmekle birlikte yeni geliştirilen tedavi rejimleri ile AML tanılı hastalarda %70-80, ALL tanılı hastalarda ise %80-90 oranlarında tam remisyon gözlenmektedir (30,52). Çalışmamızda remisyon oranı %91.6 idi. Kanama açısından fark olmamasına rağmen, ciddi kanama olan hastalarda, ciddi kanama olmayan hastalara göre remisyon oranı daha az olup, istatistiksel olarak anlamı sınırdaydı. Ayrıca çalışmamızda relaps oranı %46.6 idi. Kanama ve ciddi kanama olan hastalarımızda relaps oranı daha yüksek olarak tespit edildi.

Akut lösemili hastalarda kanama varlığı morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. Kim ve ark'larının yaptığı çalışmada, SSS kanaması olan akut lösemili hastalarda, SSS kanaması olmayan hastalara göre yaşam süresinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir (66). Bizim çalışmamızda da, tüm tedavi süresince kanama olan ve olmayan hastalar arasında sağkalım açısından fark izlenmezken, ciddi kanama olan hastalarda, ciddi kanama olmayan hastalara göre sağkalımın belirgin şekilde daha kısa olduğu gözlemlendi. Yanada ve ark'larının APL'li hastalarda yaptığı çalışmada, Rİ tedavisi sonrası TY sağlanan hastalarda şiddetli kanama olan ve olmayan hasta grupları arasında hastalıksız sağkalım açısından bir fark gözlenmemiştir (19). Bizim çalışmamızda da tanı anında, Rİ tedavisi ve AHKHN esnasında kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında sağkalım açısından belirgin bir fark izlenmedi. Fakat YDT alan hastalarda ciddi kanama olan hastalarda, ciddi kanama olmayan hastalara göre sağkalımın daha kısa olduğu tespit edildi. YDT alan hastaların hem tümör yükünün fazla olması, hem de daha fazla kemik iliği baskılanması nedeniyle ciddi kanama olduğu ve sağkalımı kısalttığı düşünüldü. Diğer taraftan çalışmamızda konsolidasyon tedavisinde ciddi kanama ve sağkalım arasında bir ilişki gözlenmezken, kanama varlığında sağkalım süresinin kısaldığı gözlemlendi.

Çalışmamızda tüm tedavi süreci boyunca AML'li hastalarda kanama olanlarda, kanama olmayanlara göre sağkalımın istatistiksel olarak sınırda olmak

üzere daha kısa olduğu izlendi. APL’de kanamaya bağlı erken mortalite yüksek olmasına rağmen, remisyona giren hastaların uzun dönem sonuçları oldukça iyidir (11,36). Bizim çalışmamızda APL’li hastalarda tüm tedavi süreci boyunca kanama olan ve olmayan hastalar arasında, Rİ tedavisi esnasında ise kanama ve ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak fark izlenmedi. Bunun nedeninin uygun destek tedavisinin yapılması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. ALL hastalarında ise tüm tedavi süreci boyunca kanama ile sağkalım arasında bir ilişki gözlenmemesine rağmen, Rİ tedavi esnasında ciddi kanama olan hastalarda, ciddi kanama olmayan hastalara göre sağkalımın daha kısa olduğu gözlemlendi. Bu nedenle ALL hastalarında özellikle Rİ tedavisi esnasında tam kan sayımı yakın takip edilmeli ve yeterli destek tedavisi yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların 110'u (%42.6) kadın, 148'i (%57.4) erkek idi. Hastaların 151'i (%58.5) AML, 66'sı (%25.6) ALL ve 41'i (%15.9) APL idi. Olguların tanı anında yaş ortalaması 42.8 ± 13.5 yıl (minimum-maksimum; 18-68 yıl) idi. Olguların tanı anındaki kan tetkiklerinde ortalama trombosit sayısı $71.4 \pm 74.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (minimum-maksimum; $4-462 \times 10^3/\mu\text{L}$), ortalama Hb düzeyi 9.6 ± 2.4 gr/dL (minimum-maksimum; 4.3-16.4 gr/dL) idi.

2. Hastaların 256'sına (%99.2) ortalama 28.5 ± 22.2 ünite (minimum-maksimum; 1-119 ünite) TS, 255'ine (%98.8) ortalama 18.1 ± 13.7 ünite (minimum-maksimum; 1-85 ünite) ES, 153'üne (%59.3) ortalama 12.2 ± 15 ünite (minimum-maksimum; 1-86 ünite) TDP verildiği gözlemlendi.

3. Tanı anı trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan 135 (%52.3) hastanın ortalama 31.5 ± 23.4 ünite TS, 19.6 ± 15.6 ünite ES, 12.4 ± 13.9 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan 123 (%47.7) hastanın ortalama 25.2 ± 20.4 ünite TS, 16.3 ± 11.1 ünite ES, 11.9 ± 16.3 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı trombosit sayısı $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ altında olan hastalarda, $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üzerinde olan hastalara göre TS ünite ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlenirken ($p=0.017$), ES ve TDP ünite ihtiyacında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.209$, $p=0.201$). Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL altında olan 67 (%26) hastanın ortalama 28.8 ± 21.9 ünite TS, 19.3 ± 11.7 ünite ES, 8.4 ± 7.6 ünite TDP aldığı gözlenirken, tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL ve üzerinde olan 191 (%74) hastanın ortalama 28.4 ± 22.3 ünite TS, 17.6 ± 14.4 ünite ES, 13.5 ± 16.6 ünite TDP aldığı gözlemlendi. Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL altında olan hastalarda, 8 g/dL ve üzerinde olan hastalara göre ES ünite ihtiyacı daha fazla olarak gözlenirken, istatistiksel olarak anlamı sınırdaydı ($p=0.062$). Tanı anı hemoglobin düzeyi 8 g/dL altında olan hastalar ile 8 g/dL ve üzeri olan hastalar arasında TS ve TDP ünite ihtiyacında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla; $p=0.761$, $p=0.324$).

4. Tüm hastalar değerlendirildiğinde toplam 169 hastada (%65.5), AML tanılı 93 hastada (%61.6), ALL tanılı 45 hastada (%68.2), APL tanılı 31 hastada (%75.6) kanama gözlemlendi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 258 hastanın 116'sında (%45) ciddi kanama gözlenirken, 142'sinde (%55) ciddi kanama gözlenmedi. AML tanılı 151 hastanın 68'inde (%45), ALL tanılı 66 hastanın 27'sinde (%40.9), APL tanılı 41 hastanın 21'inde (%51.2) ciddi kanama gözlemlendi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 258 hastanın 31'inin (%12) kanamaya bağlı öldüğü gözlemlendi. AML tanılı 151 hastanın 20'sinin (%13.2), ALL tanılı 66 hastanın 6'sının (%9.1), APL tanılı 41 hastanın 5'inin (%12.2) kanamaya bağlı öldüğü gözlemlendi.

5. Hastaların tanı anı ortalama trombosit sayısı kanama olmayan hastalarda $88.2 \pm 85.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, kanama olan hastalarda $62.5 \pm 66.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ iken, ciddi kanama olmayan hastalarda $57.7 \pm 50.4 \times 10^3/\mu\text{L}$, ciddi kanama olan hastalarda $64.7 \pm 72.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak gözlemlendi. Kanama olan hastalarda kanama olmayan hastalara göre tanı anı trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olarak gözlenirken ($p=0.015$), ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.984$). Hastaların tanı anı ortalama hemoglobin düzeyi kanama olmayan hastalarda 10 ± 2.4 gr/dL, kanama olan hastalarda 9.4 ± 2.3 gr/dL iken, ciddi kanama olmayan hastalarda 9.5 ± 2 gr/dL, ciddi kanama olan hastalarda 9.3 ± 2.4 gr/dL olarak gözlemlendi. Kanama olan hastalarda kanama olmayan hastalara göre tanı anı hemoglobin düzeyi daha düşük olarak gözlenirken, istatistiksel olarak anlamlı sınırdıydı ($p=0.065$). Ciddi kanama olan ve olmayan hastalar arasında tanı anı hemoglobin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.452$).

6. Hastaların 208'inin (%91.6) remisyona girdiği, 19'unun (%8.4) refrakter olduğu, 97'sinin (%46.6) relaps olduğu gözlemlendi. Kanama olan 169 hastanın 137'sinin (%81.1) remisyona girdiği, bu hastaların 77'sinin (%56.2) relaps olduğu gözlenirken, kanama olmayan 89 hastanın 71'inin (%79.8) remisyona girdiği, bu hastaların 20'sinin (%28.2) relaps olduğu gözlemlendi. Kanama varlığında remisyon oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken ($p=0.933$), kanama olan hastalarda kanama olmayan hastalara göre relaps oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($P<0.001$). Benzer şekilde ciddi

kanama olan 116 hastanın 89'unun (%76.7) remisyona girdiği, bu hastaların 56'sının (%62.9) relaps olduğu gözlenirken, ciddi kanama olmayan 53 hastanın 48'inin (%90.6) remisyona girdiği, bu hastaların 21'inin (%43.8) relaps olduğu gözlemlendi. Ciddi kanama olmayan hastalarda ciddi kanama olan hastalara göre remisyon oranı daha yüksek olarak gözlenirken, istatistiksel olarak anlamı sınırdıydı ($p=0.055$). Ciddi kanama olan hastalarda ciddi kanama olmayan hastalara göre relaps oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.048$).

7. Çalışmaya dahil edilen 258 hastanın 92'sinin (%35.7) sağ olduğu, 166'sının (%64.3) öldüğü gözlenirken, hastaların ortalama genel sağkalım süresi 20 ay (%95CI, 15.4-24.6) olarak gözlemlendi. Tüm tedavi esnasında hastalarda kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde, ortalama genel sağkalım süresi kanama olan 169 hastada 18 ay (%95CI, 13.1-22.9), kanama olmayan 89 hastada 22 ay (%95CI, 7.3-36.7) olarak gözlenirken, tüm tedavi esnasında kanama olan ve olmayan hastalar arasında genel sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.082$). Tüm tedavi esnasında hastalarda ciddi kanamanın genel sağkalım süresine etkisi incelendiğinde, ortalama genel sağkalım süresi ciddi kanama olan 116 hastada 15 ay (%95CI, 10.7-19.3), ciddi kanama olmayan 53 hastada 30 ay (%95CI, 13.5-46.5) olarak gözlenirken, tüm tedavi esnasında ciddi kanama olmayan hastalarda, ciddi kanama olan hastalara göre genel sağkalım süresi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.001$).

7. KAYNAKLAR

1. Margolin JF, Steuber CP and PD. Acute Lymphoblastic Leukemia, Principles and Practice of Pediatric Oncology: 4th Ed., Philadelphia, PA: JB Lippincott Williams & Wilkins. 2002;489–544.
2. Golub TR and Arceci RJ: Acute myelogenous leukemia. In Pizzo PA and Poplack DG: Principles and Practice of Pediatric Oncology: 4th Ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins Company, 2002; 545-589.
3. 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 May 19;127(20):2391–405.
4. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27:v69-v82.
5. Lanzkowsky P. Leukemias. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4th Ed. Elsevier Academic Press. 2005:415-50.
6. Siegel RL, Miller KD JA. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67:7–30.
7. Podoltsev NA, Stahl M, Zeidan AM et al. Selecting initial treatment of acute myeloid leukaemia in older adults. Blood Rev. 2017;31:43–62.
8. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood. 2012 Jan 5;119(1):34–43.
9. Smith A, Howell D, Patmore R et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011;105:1684–92.
10. Löwenberg B, Downing JR and Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. 1999;341(14):1051–62.
11. Chen Y, Kantarjian H, Wang H, et al. Acute promyelocytic leukemia: a population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. Cancer 2012; 118:5811-5818.
12. Gurney JG, Severson RK DS, LL. R. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. Cancer. 1995;75:2186–95.

13. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM et al. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care*. 2005;14:53-62.
14. Liesveld J.L., and LMA: Acute myelogenous leukemia. In Prchal J.T., Kaushansky K., and Lichtman M.A. (eds): McGraw-Hill, 2010.
15. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:2123-37.
16. Spector LG, Ross JA, Robison LL et al. Epidemiology and etiology. In: Pui CH, editor. *Childhood leukemias*. New York: Cambridge University Press; 2006;48–66.
17. Tucker MA, Meadows AT, Boice JD Jr, Stovall M et al. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1987;78:459–64.
18. Webert K, Cook RJ, Sigouin CS, et al. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2006;91(11):1530–7.
19. Yanada M, Matsushita T, Asou N, Kishimoto Y, Tsuzuki M, Maeda Y. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol*. 2007;78:213-219.
20. Ribeiro RC, Pui CH. The clinical and biological correlates of coagulopathy in children with acute leukemia. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1212–1218.
21. Celkan T, Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. *Klinik Gelişim Dergisi* 2007;20(2): 14-25.
22. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA G, HR et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451–8.
23. Anak S UE. Akut Miyeloid Lösemi (AML). *Çocuk Derg*. 2012;12:153–8.
24. Rubnitz JE, Gibson B SF. Acute Myeloid Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55:21–51.
25. Porcu P, Cripe LD, Ng EW et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma*. 2000;39:1–18.
26. Chojnowski K, Wawfuyniak E, Treilinski J, Niewiarowska J, Cierniewski C. Assessment of Coagulation Disorders in Patients with Acute Leukemia Before and After Cytostatic Treatment. *Leuk Lymphoma*. 1999 Jan ;36(1–2):77–84.

27. Howard SC, Jones DP PC. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364:1844–54.
28. Shimada M, Johnson RJ, May WS, Jr, et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2960–4.
29. Döhner H EE et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424–7.
30. Ohtake S, Miyawaki S, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117:2358–65.
31. Daly PA, Schiffer CA, Wiernik PH. Acute promyelocytic leukemia--clinical management of 15 patients. *Am J Hematol* 1980;8:347-59.
32. Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol* 2016; 23:121-6.
33. Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340:994-1004.
34. Daver N, Kantarjian H, Marcucci G et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. *Br J Haematol*. 2015;168:646-53.
35. Kakizuka A, Miller WH Jr, Umesono K, et al. Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR α with a novel putative transcription factor, PML. *Cell* 1991; 66:663-674.
36. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009; 114:5126-35.
37. Sanz MA, Coco FL, Martin G et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000;96:1247–53.
38. Coutre SE, Othus M, Powell B, et al. Arsenic trioxide during consolidation for patients with previously untreated low/intermediate risk acute promyelocytic leukaemia may eliminate the need for maintenance therapy. *Br J Haematol* 2014;165:497-503.
39. Shah S, Schrader KA, Waanders E, Timms AE, Vijai J, Miething C, et al. A recurrent germline PAX5 mutation confers susceptibility to pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2013 Oct;45(10):1226–31.

40. Powell BC, Jiang L, Muzny DM, Treviño LR, Dreyer ZE, Strong LC, et al. Identification of TP53 as an acute lymphocytic leukemia susceptibility gene through exome sequencing. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(6):E1-3.
41. Järviäho T, Bang B, Zachariadis V TF. Predisposition to childhood acute lymphoblastic leukemia caused by a constitutional translocation disrupting ETV6. *Blood Adv*. 2019;3:2722–31.
42. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. (Eds PA Pizzo, DG DG):463-97. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
43. Zareifar S, Cheriki S, Namdari M, Farahmandfar M, Jannati A. Pericardial effusion and atrial thrombosis: a rare complication of childhood leukemia. *Iran J Pediatr* 2012;22:117-120.
44. Drexler HG, Gignac SM, Minowada J. Routine immunophenotyping of acute leukemias. *Blut* 1988;57:327-339.
45. Larson RA, Dodge RK, Burns CP et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995;85:2025–37.
46. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3:e170580.
47. Inaba H, Greaves M MC. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943–55.
48. Pui CH HS. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008;9:257–68.
49. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103:4396-407.
50. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:547-61.
51. Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2006;78:102–10.
52. Yöntem A Bİ. Çocukluk Çağında Akut Lenfoblastik Lösemi. *Arşiv Kaynak Tarama Derg*. 2018;27:483–99.
53. Mehta PA and Davies SM. Allogeneic transplantation for childhood ALL. *Bone Marrow Transpl*. 2008;41:133–9.

54. Heddle N.M., Cook R.J., Tinmouth A. et al. & for the SS investigators of the BC. A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood*. 2009;113:1564–73.
55. TR0802.15-01/001 Türkiye’de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi. Kanın Uygun Klinik Kullanımı Rehberi 2020. :171–232.
56. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 2016;316:2025–35.
57. National Clinical Guideline Centre (UK). Blood transfusion. National Institute for Health and Care Excellence, London (<http://www.nice.org.uk>). November 2015.
58. Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 1962; 266:905-9.
59. Higby DJ, Cohen E, Holland JF and Sinks L. The prophylactic treatment of thrombocytopenic leukemic patients with platelets: a double blind study. *Transfusion*. 1974;14:440– 6.
60. Tinmouth AT and Freedman J. Prophylactic platelet transfusions: which dose is the best dose? A review of the literature. *Transfusion Medicine Reviews*. 2003;17:181–93.
61. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145:24-33.
62. Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005;105:3019-25.
63. Tallman MS, Brenner B, de la Serna J, et al. Meeting report. Acute promyelocytic leukemia-associated coagulopathy, 21 January 2004, London, United Kingdom. *Leuk Res* 2005;29:347-51.
64. Slichter SJ. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1861–70.
65. Delaflor-Weiss E and Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev*. 2000;14(2):180–96.

66. Kim H, Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Seol M, Lee YS, et al. Risk score model for fatal intracranial hemorrhage in acute leukemia. *Leukemia* 2006;20:770-6.
67. Demir D, Vural F, Özsan N, Demir E, Keklik F, Paşayev T, et al. Ege Üniversitesi hastanesi veri tabanında kayıtlı erişkin akut lösemi olgularının epidemiyolojik ve genel sağkalım özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Ege Tıp Derg.* 2020;59:79–88.
68. Yan L, Ping N, Zhu M et al. Clinical, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular genetic features in 117 adult patients with mixed-phenotype acute leukemia defined by WHO-2008 classification. *Haematologica.* 2012;97(11):1708–12.
69. Yanada M, Matsushita T, Suzuki M et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. *Eur J Haematol.* 2006;77:282–7.
70. Escolar G, Garrido M, Mazzara R, Castillo R O. Experimental basis for the use of red cell transfusion in the management of anemic-thrombocytopenic patients. *Transfusion.* 1988;28(5):406–11.
71. Okajima K, Sakamoto Y, Uchiba M. Heterogeneity in the Incidence and Clinical Manifestations of Disseminated Intravascular Coagulation: A Study of 204 Cases. *Am J Hematol.* 2000;65:215–22.
72. Dixit A, Chatterjee T, Mishra P, et al. Disseminated Intravascular Coagulation in Acute Leukemia at Presentation and During Induction Therapy. *Clin Appl Thromb.* 2007;13:292-8.
73. Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, Barbui T, Mandelli F: Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia: A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood* 1990;75:2112–2117.
74. Leino EB, Hoffmann MH, Kjaersgaard E, Nielsen JD, Bergmann OJ, Klausen TW, et al. Prediction of haemorrhage in the early stage of acute myeloid leukaemia by flow cytometric analysis of platelet function. *Br J Haematol* 2005;128:526-32.
75. Just Vinholt P, Højrup Knudsen G, Sperling S, Frederiksen H, Nielsen C. Platelet function tests predict bleeding in patients with acute myeloid leukemia and thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2019 Aug 18;94(8):891–901.
76. Franchini M, Di Minno MND, Coppola A. Disseminated Intravascular Coagulation in Hematologic Malignancies. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:388–403.
77. Bernstein SH, Nademanee AP, Vose JM et al. A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 1998;91(9):3509–17.

78. Labrador J, López-Corral L, Vazquez L et al. Incidence and risk factors for life-threatening bleeding after allogeneic stem cell transplant. *Br J Haematol*. 2015;169:719-25.
79. Estey EH, Keating MJ, McCredie KB, Bodey GP FE. Causes of initial remission induction failure in acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1982;60(2):309–15.
80. Montesinos Pau, Martin Giorgos, Martínez Jesús MN. Incidence and Prognostic Factors for Infectious and Hemorrhagic Death in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Centre Study. *Blood*. 2007;110(11):4300.
81. De La Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008;7:3395–402.
82. Lichtman MA, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemias: Rheological, clinical, and therapeutic considerations. *Blood* 1982;60:279-83.
83. Rosner MH PM. Acute kidney injury in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:1770–81.
84. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008;93:67-74.
85. Kachel P, Trojanowicz B, Sekulla C, Prenzel H, Dralle H H-VC. Phosphorylation of pyruvate kinase M2 and lactate dehydrogenase A by fibroblast growth factor receptor 1 in benign and malignant thyroid tissue. *BMC Cancer*. 2015;15:140.
86. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol*. 2010;149(4):578–86.
87. Le A, Cooper CR, Gouw AM, Dinavahi R, Maitra A, Deck LM et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107:2037–42.
88. Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, Ramanathan A, Gerszten RE, Wei R et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature*. 2008;452:230–3.
89. Hu W, Wang X, Yang R. Evaluation of D-dimer and lactate dehydrogenase plasma levels in patients with relapsed acute leukemia. *Oncol Lett*. 2016;12(1):591–6.

90. Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, et al. Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev* 2002;16:34-45.
91. Aderka D, Praff G, Santo M, Weinberger A, Pinkhas J. Bleeding due to thrombocytopenia in acute leukemia and reevaluation of the prophylactic platelet transfusion policy. *Am J Med Sci*. 1986 Mar 1;291(3):147–51.
92. Creutzig U, Ritter J, Budde M, Sutor A, Schellong G. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer* 1987; 60: 3071–3079.
93. Legler TJ, Fischer I DJ et al. Frequency and causes of refractoriness in multiply transfused patients. *Ann Hematol*. 1997;74(4):185–9.
94. Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P et al. Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. *Vox Sang*. 1994;66:200-5.