

Akut Myeloid Lösemili Hastalarda İndüksiyon Kemoterapisi Sonrası Gelişen Nötropeni Süresini Etkileyen Faktörler

Factors Affecting the Duration of Neutropenia Which Occur After Induction Chemotherapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia

Nevzat Bulut¹, İlhami Kiki², Güliden Sincan², Raşan Yıldırım², Murat Polat¹, Yusuf Bilen², Mehmet Gündoğdu²

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İç Hastalıkları Bilim Dalı, Erzurum

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Erzurum

Özet

Amaç: Akut myeloid lösemide nötropeniye bağlı gelişen enfeksiyonlar mortalitede önemli rol oynar. Bu nedenle, biz bu çalışmada akut myeloid lösemi nedeniyle indüksiyon kemoterapisi verilmiş hastalarda tedavi sonrası gelişen nötropeni süresini etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmada 60 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Komorbid durumlar, vücut kitle indeksi, başlangıç laboratuvar parametreleri, sitogenetik özellikler, immünofenotipik özellikler gibi parametreler kaydedildi. Bu parametrelerin nötropeni süresi üzerine etkileri araştırıldı.

Bulgular: Hastaların başlangıç lökosit değeri 42.525 ± 101.364 (mm^3), platelet sayısı 58.735 ± 49.104 (mm^3), nötropenik gün sayısı $21 \pm 8,3$ gün, HLA-DR ve CD34 pozitiflik oranı sırasıyla $24,9 \pm 28,5\%$ ve $28,5 \pm 33,4\%$ idi. CD 117 pozitiflik oranı $30,6 \pm 27,2\%$, myeloperoksidaz pozitiflik oranı $53,4 \pm 37,5(\%)$ idi. Nötropenide kalış süresi ile platelet sayısı ve CD34 pozitiflik oranı ile anlamlı pozitif korelasyon, laktat dehidrogenaz düzeyi ve myeloperoksidaz pozitiflik oranı ile anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Erken myeloid belirteçlerin pozitifliğinin oranı arttıkça hastaların nötropenide kalış süresinin arttığı görüldü. Bu nedenle erken myeloid belirteci pozitif olan hastalar enfeksiyon riski nedeniyle daha dikkatli takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Akut myeloid lösemi, febril nötropeni, risk faktörleri.

Abstract

Objective: Infections due to neutropenia play an important role in mortality in acute myeloid leukemia. Therefore; we aimed to determine the factors that affect duration of neutropenia in patients who are given induction chemotherapy because of acute myeloid leukemia.

Method: We examined medical records of the 60 patients retrospectively. We recorded comorbid conditions, body mass index, initial laboratory findings, immunophenotypic and cytogenetic characteristics. Effects of all these parameters on duration of neutropenia were investigated.

Results: Leukocyte value of patients was 42.525 ± 101.364 μL , platelets count was 58.735 ± 49.104 μL . Number of days with neutropenia was 21 ± 8.3 . HLA-DR and CD34 positivity rate was $24.9 \pm 28.5\%$ and $28.5 \pm 33.4\%$ respectively. CD117 and myeloperoxidase positivity rate was $30.6 \pm 27.2\%$ and $53.4 \pm 37.5\%$ respectively. A significant positive correlation was found between duration of neutropenia and platelets value and positivity rate of CD34. A significant negative correlation was found between duration of neutropenia and initial lactate dehydrogenase levels and positivity rate of myeloperoxidase.

Conclusion: When positivity rate of early myeloid markers increased an increasing on duration of neutropenia was observed. Therefore; patients with early myeloid markers should be monitored more carefully because of the risk of infection.

Keywords: Acute myeloid leukemia, febrile neutropenia, risk factors.

Giriş

Akut myeloid lösemi (AML) myeloid, eritroid, monositik ve megakaryositik hematopoetik öncül hücrelerde olgunlaşmanın erken dönemde durakladığı malign klonal bir hastalıktır. AML hastalarında, sitotoksik kemoterapiler ve maligniteye bağlı gelişen kemik iliği (Ki) tutulumu sonucu ortaya çıkan nötropeni nedeniyle gelişen enfeksiyonlar morbidite ve mortalitede önemli rol oynar. Nötropenik hastada enfeksiyon olasılığını artıran faktörler arasında, nötropenin derinliği, nötropeni süresinin uzunluğu (>10 gün) ve nötropeniye giriş süresinin kısalığı

vardır (1,2). Mutlak nötrofil sayısının (MNS) $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu derin nötropenilerde mortalite ve morbidite oranları belirgin olarak artmaktadır (3-5).

Bu çalışmada retrospektif olarak 2009-2013 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniğinde AML nedeniyle indüksiyon kemoterapisi verilmiş hastalarda tedavi sonrası gelişen nötropeni süresine etki eden faktörleri belirlemek, değiştirilebilir faktörleri önceden tespit etmek, buna



karşı önlem olarak nötropeni süresini kısaltmak ve nötropeniye bağlı gelişen mortalite, morbidite oranlarının azaltılmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma 2008 Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlendi ve üniversitemiz etik kurul komitesinden çalışma için onay alındı. Çalışmamızda kliniğimizde 2009-2013 yılları arasında; AML tanısı ile indüksiyon kemoterapisi verilen hastaların arşivden elde edilen kayıtlarından yaş, cinsiyet, komorbid durumlar, vücut yüzey alanı (VYA), ailede kanser öyküsü, sigara kullanma öyküsü, medeni hali, başlangıç lökosit (WBC) ve platelet sayısı (plt), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit değerleri, akut myeloid lösemninin alt tipi, K1 blast oranı, genetik özellikler, immüfenotipik özellikler, indüksiyon tedavisi sonrasında lökosit sayısının azalma hızı ve ateşli gün sayısı gibi parametrelerin nötropeni süresi üzerine etkileri araştırıldı. Hastalara AML tanısı klinik, tam kan sayımı, periferik yayma, K1 aspirasyonu, histokimyasal boyama, K1 biyopsisi, akım sitometri ve genetik değerlendirme ile konuldu. Hastaların genetik değerlendirmesi (floresan in situ hibridizasyon) FISH yöntemi ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapıldı. FISH yöntemi ile bakılan t(15,17), t(8,21), t(16,16), inv16, monozomi 5, monozomi7, delesyon 5q, trizomi 8, 17p13.1 delesyonu negatif olan hastalar sitogenetik negatif olarak değerlendirildi. PCR ile bakılan t(15,17), t(8,21), inv16 negatif olan hastalar moleküler olarak negatif kabul edildi. PCR ile t(15,17) ve t(8,21) pozitif olan hastalar FISH yöntemi ile pozitif idi. Hastalarda tek seferde 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle 38.0–38.2°C arası vücut sıcaklığı ölçümü ateş olarak kabul edildi. Nötrofil düzeyi 500/mm³'ün altında olanlar nötropenik olarak değerlendirildi. Hastalar nötropenide kalış sürelerine göre 20 gün ve altı ve 20 günden fazla olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların 14'üne akım sitometrik inceleme yapılamamıştı. 8 hastada immunohistokimyasal ve genetik tetkiklerle AML alt tipi belirlenemedi. Bu 22 hasta sınıflandırılmayan AML grubu olarak değerlendirildi.

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 18.0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması ki-kare analizi ile sayısal değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması Mann-Whitney U testi veya Student-t testi ile yapıldı. Değişkenler arası ilişki Spearman veya Pearson korelasyon analizi ile belirlendi. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya yaş ortalaması 43.3±17.3 (15-72) olan 36 erkek (%60), 24 kadın (%40) olmak üzere toplam 60 hasta alındı. Hastaların %15'inde komorbid durum vardı. Komorbid durumlar olarak 5 hastada hipertansiyon, 2 hastada tüberküloz, 1 hastada hipotiroidi, 1 hastada ise beyin tümörü mevcut idi. 1 hastanın soy geçmişinde babasında akciğer kanseri öyküsü vardı. Hastaların 47'si (%78) evli, 17'si (%28.3) sigara kullanıcısı idi. Vücut yüzey alanı ortalaması 1.73±0.1(m²) idi. Hastaların başlangıç laboratuvar tetkiklerinin ortalaması şu şekilde idi; WBC değeri 42.525±101.364 (mm³), platelet sayısı 58.735±49.104 (mm³), ESH 53.3±40.5 (mm/saat), CRP değeri 42.9±40.5 (mg/dl), LDH düzeyi 607.1±601.6 (U/L), ürik asit düzeyi 5±1.8 (mg/dl), K1 blast oranı 54.9±30.5 (%) idi. WBC azalma hızı ortalaması 12.100±5.400 (mm³/gün), ateşli gün sayısı ortalaması 8.2±5.3 (gün) idi. Nötropenide kalış süresi ile platelet sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon, nötropenide kalış süresi ile LDH düzeyi arasında ise anlamlı negatif korelasyon saptandı (p değerleri sırasıyla; p=0.038 ve p=0.022)

Hastaların nötropenik gün sayısı ortalaması 21±8.3 (gün) idi. Nötropenide ≤20 gün olan grubu, nötropenide kısa süreli kalan grup; >20 gün üzerinde nötropenide kalan grubu da, nötropenide uzun süreli kalan grup olarak tanımladık. Hastaların 32'si (%53) kısa süreli nötropenide kalan gruba dahil iken, 28'i (%47) uzun süreli nötropenide kalan grupta idi. Kısa süre nötropenide kalan grup ile uzun süre nötropenide kalan grup arasında, yaş, cinsiyet, komorbid durum, sigara kullanımı, başlangıç WBC değeri, ESH, CRP değeri, ürik asit değeri, ateşli gün sayısı, CD34 pozitiflik oranı, CD117 pozitiflik oranı açısından anlamlı fark yokken, başlan-



güç LDH düzeyi, HLA-DR pozitiflik oranı, MPO pozitiflik oranı açısından belirgin fark izlendi (Tablo 1).

Tablo1. Nötropenide uzun ve kısa süreli kalan grupların klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişken	20 gün ve kısa süreli nötropenide kalan olgular (n=32)	20 günden uzun süreli nötropenide kalan olgular (n=28)	p değeri
Yaş (yıl)	44±16	42±18	AD
Cinsiyet (Erkek, %)	59,4	60,7	AD
LDH (U/L)	Median: 429 (173-3635)	Median: 279 (188-754)	0,022
HLA-DR pozitiflik oranı (%)	Median: 2 (0-79)	Median: 21.5 (0-92)	0,027
MPO pozitiflik oranı (%)	Median: 80 (0-98)	Median: 4 (0-96)	0,011

AD: Anlamlı değil

Akut myeloid lösemi alt tipi bakımından değerlendirildiğinde hastaların; 19'u (%32) AML-M3, 5'i (%8) AML-M0, 5'i (%8) AML-M1, 3'ü (%5) AML-M2, 3'ü (%5) AML-M4, 2'si (%3) AML-M5, 1 (%2) AML-M6 alt tipinde idi. Olguların 22'si (%37) sınıflandırılmayan AML grubunda idi. Akut myeloid lösemi alt tipi ile nötropeni süre-

sinin ilişkisi incelendiğinde AML-M3 ve sınıflandırılmayan AML dışındaki alt tiplerde yeterli hasta sayısı olmadığından analiz yapılamadı. AML-M3'te nötropeni süresi diğer tiplere göre daha kısa iken, sınıflandırılmayan tipte diğer tiplere göre anlamlı olarak daha uzundu (p=0.017) (Tablo 2).

Tablo2. AML alt tiplerinin kısa ve uzun süreli nötropenide kalış sürelerine göre karşılaştırılması

AML-Alt Tip (%)	20 gün ve kısa süreli nötropenide kalan olgular (n=32)	20 günden uzun süreli nötropenide kalan olgular (n=28)	p değeri
Sınıflandırılmayan AML	n=8 (%25)	n=14 (%50)	0.017
M0	n=3 (%9.3)	n=2 (%7.1)	AY
M1	n=2 (%6.2)	n=3 (%10.7)	AY
M2	n=2 (%6.2)	n=1 (%3.6)	AY
M3	n=14 (%44)	n=5 (%17.8)	0.017
M4	n=2 (%6.2)	n=1 (%3.6)	AY
M5	n=1 (%3.1)	n=1 (%3.6)	AY
M6	n=0	n=1 (%3.6)	AY

AY: Olgu sayısı yeterli olmadığından analiz yapılamadı.



Hastalarda erken myeloid antijenler (HLA-DR, CD34, CD117) ve geç myeloid antijen (MPO) pozitiflik oranı şöyle idi; HLA-DR 24.9 ± 28.5 (%), CD34 28.5 ± 33.4 (%), CD117 30.6 ± 27.2 (%), MPO 53.4 ± 37.5 (%). Yapılan akım sitometresinde hastaların 11'inde (%18.3) erken myeloid antijenler, 23'ünde (%38.3) geç myeloid antijenler, 10'unda (%16.6) hem erken hemde geç myeloid antijenler pozitif. Hastaların 2'sinde (%3.3) myeloid antijenler negatifti, Hastaların 14'ünde (%23.3) akım sitometrik inceleme yapılamamıştı. Nötropeni süresi 20 gün veya al-

tında olan hastaların %16.6'sında erken myeloid antijenler (HLA-DR, CD34, CD117), %66.6'sında geç myeloid antijen (MPO), %16.6'sında hem erken hem geç myeloid antijenler pozitif saptandı. Nötropeni süresi uzun olan gruptaki hastaların %35'inde erken myeloid antijenler, %35'inde geç myeloid antijen, %30'unda ise hem geç hem erken myeloid antijenler pozitif. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.083$) (Tablo3).

Tablo 3. Myeloid antijenlerinin kısa ve uzun süreli nötropenide kalış sürelerine göre karşılaştırılması

Belirteç	20 gün ve kısa süreli nötropenide kalan olgular (n=24)	20 günden uzun süreli nötropenide kalan olgular (n=20)	p değeri
Erken (HLA-DR, CD34, CD117)	n=4 (%16.6)	n=7 (%35)	AD
Geç (MPO)	n=16 (%66.6)	n=7 (%35)	AD
Erken ve geç	n=4 % (%16.6)	n=6 (%30)	AD

AD:Anlamlı değil

Genetik analiz sonuçlarına ulaşılabilen 40 hastada nötropenide kalma süresi kısa olanların %41.6'sında, uzun olanların da %62.5'inde rutin genetik analiz negatif olarak tespit edildi. Genetik analizi pozitif olup nötropenide kalma süresi kısa olanların %50'sinde t(15:17) FISH ve PCR olarak pozitif iken, %8'inde t(8:21)'in FISH ve PCR yöntemi ile pozitifliği mevcuttu. Genetik analizi pozitif olup nötropenide kalma süresi uzun olanların %25'inde FISH ve PCR ile t(15:17), %6.2'sinde t(8:21) ve %6.2'sinde FISH yöntemi ile 5q(del) pozitifliği mevcuttu. Gruplar arasında yapılan analizde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.207$) (Tablo 4).

Tartışma

Miyelosupresyon kanser tedavisinde en önemli toksisitedir. Yapılan çalışmalarda nötropeni için risk faktörleri, hastaya bağlı faktörler; (yaş ve komorbid durumlar gibi) ve hastalıkla ilişkili faktörler (kanseri tipleri ve planlanan kemoterapinin doz ve şeması gibi) olarak sınıflandırılmıştır. Nötropeni komplikasyonları; yü-

zeyel ve derin doku enfeksiyonları, bakteriyemi, sepsis, multiorgan yetmezliği ve ölümdür. Bu komplikasyonlardan dolayı bazı hastalarda kemoterapi dozu azaltılmakta ve kanser tedavisi yeterince etkin olmamaktadır. Nötropeni için risk faktörlerinin tanımlanması, kemoterapi maliyetinin azaltılmasının yanısıra etkinliğinin artırılması amacıyla oldukça önemlidir (6).

İleri yaş sıklıkla miyelosüpresyon için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (7,8). Yaş arttıkça meydana gelen immünolojik etkinlikteki azalmanın bu durumda etkili olduğu vurgulanmıştır (9). Solomon ve arkadaşları da (10), ileri yaşın miyelosüpresyon için önemli bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşler ancak bunu kesin olarak gösterememişlerdir. Çalışmamızda yaş ile febril nötropeni arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Biz bunun sebebinin, örnek sayısının yetersizliği yanı sıra genç hastalarda daha agresif kemoterapi şemalarının uygulanması olabileceğini düşünmekteyiz.



Tablo 4. AML de genetik analiz sonuçlarının kısa ve uzun süreli nötropenide kalış sürelerine göre karşılaştırılması

Genetik (%)	20 gün ve kısa süreli nötropenide kalan olgular	20 günden uzun süreli nötropenide kalan olgular	p değeri
Negatif	%41.6	%62.5	AD
t(15,17)	%50	%25	AD
t(8,21)	%8	%6.2	AD
5q(del)	0	%6.2	AD

AD:Anlamli değil

Cinsiyet ile febril nötropeni arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Nakagawa ve arkadaşları (11) 354 hematolojik maligniteli hastada cinsiyetin febril nötropeni için anlamlı bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. Miller ve arkadaşları (12) ise, küçük hücreli akciğer kanserli 306 olguda erkek cinsiyet, ileri yaş ve kötü performans durumunun kemo-terapi toksisitesi için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da cinsiyet ile nötropeni süresi arasında ilişki yoktu.

Çalışmamızda evli olan hastaların daha kısa süreli nötropenide kaldığı görüldü, ancak bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Biz bu durumun, evli hastalardaki hasta psikolojisinin ve hasta bakımının iyi olmasıyla ilişkili olabileceğini düşündük. Ancak olgu sayısının azlığı bu konuda hüküm vermeyi engellemektedir.

Abou Saleh M. ve arkadaşlarının (13) solid tümör ve hematolojik maligniteli hastalarda yaptıkları bir çalışmada nötropeni gelişimi ile hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı arasında sınırda anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda komorbid durum ile nötropeni süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızdaki örnek sayısının az olması, komorbid hastalara agresif protokolden kaçınılması ve doz modifikasyonu gereği duyulması bu sonucu vermiş olabilir.

Çalışmalarda VYA ve Kİ tutulumu derecesinin febril nötropeni ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7,14). Matsui ve arkadaşları (15) yaptıkları çalışmada, 65 yaşın altındaki olgularda düşük VYA'nı, miyelosüpresyonun en önemli belirleyicisi olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda

ise VYA ve Kİ blast oranı ile nötropeni süresi arasında anlamlı ilişki yoktu.

Çalışmamızda nötropeni süreleri 20 gün veya daha az ve 20 günden fazla (≤ 20 gün ve >20 gün için) dikkate alındığında; AML-M3'te nötropeni süresi diğer tiplere göre daha kısa iken, sınıflandırılmayan tipte nötropeni süresi diğer tiplere göre daha uzundu. AML-M3 alt tipinin iyi prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Biz aynı zamanda bu alt tipe sahip olan hastaların daha kısa süreli nötropenide kaldığını tespit ettik. Nötropeni süresinin daha kısa olması bu tip hastaların prognozunun iyi olmasını açıklayan sebeplerden bir tanesi olabilir.

AML hastalarında mutlak nötropeni ve trombositopeni siktir. Bu hastaların %25'inde trombosit sayısı mm^3 'de 20.000'nin altındadır (16). Ruggero ve arkadaşları (17) tanı sırasındaki trombosit sayısı ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Trombosit sayısının mm^3 'te 50.000'in altında olmasının kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Biz hastaların başlangıç PLT sayısı ile nötropeni süresi arasında doğru orantı saptadık.

Bazı çalışmalarda düşük albumin ve yüksek LDH seviyesinin anlamlı olarak ciddi nötropeni ile korelasyonu saptanmışken, Abou Saleh M. ve arkadaşlarının (13) solid tümörlü ve hematolojik maligniteli hastalarda yaptıkları bir çalışmada ikisinin de nötropeniye etkilemediği bildirilmiştir. Polat ve arkadaşlarının (18) 62 küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastasında yaptıkları çalışmada LDH ile nötropeni süresi arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda başlangıç LDH düzeyi ile nötropeni süresi



arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Bizim çalışmamız literatürdeki bilgilerle uyumlu değildir. Daha yüksek hasta sayısının olduğu ek çalışmaların gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürdeki çalışmalarda CRP özellikle bakteriyel enfeksiyon tanı ve takibinde kullanılmış olsa da hastalığın kendisine bağlı olarak da CRP değerleri yüksek bulunabilir (19,20). Bazı çalışmalarda CRP düzeyinin 3.5 veya 10 mg/dl'den fazla olması febril nötropeniden çıkış süresi ve febril nötropenin ciddiyeti ile doğru orantılı bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda başlangıç CRP düzeyi ile nötropeni süresi arasında ilişki tespit edilmedi.

Çalışmamızda HLA-DR pozitiflik oranı arttıkça hastaların daha uzun süre nötropenide kaldığını görüldü. Yine erken myeloid belirteçlerden CD34 pozitiflik oranı ile nötropeni süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon, daha ileri maturasyon gösteren MPO gibi belirteçlerinin pozitiflik oranı ile nötropeni süresi arasında ise negatif korelasyon saptandı. Erken myeloid belirteç pozitifliğinin daha kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda aynı zamanda nötropeni süresinin de daha uzun olduğunu belirledik. Kemoterapi sonrası Kİ yeniden yapılanmasının gecikmesi veya bu hastaların remisyona girme oranlarının düşük olması bu duruma sebep olmuş olabilir. Kemoterapi öncesi hastaların myeloid antijenlerinin pozitiflik oranına bakıp, nötropeni süresini tahmin etmek ve nötropeni süresi uzun olabilecek hastalar için önceden önlem almak gerektiği kanaatindeyiz. Çalışmamızda her ne kadar blast oranı arttıkça hastaların daha uzun süre nötropenide kaldığını gözlemlese de anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak blast oranının yüksek olmasının kötü prognostik anlamı bilinmektedir. Kemoterapi başlamadan önce blast oranı yüksek olan hastalarda gelişebilecek şiddetli nötropeni için önceden önlem alınması gerektiği kanaatindeyiz.

Yapılan sitogenetik analiz sonucunda hastaların sitogenetik özellikleri ile nötropenide kalma süreleri ilişkili bulunmadı. Ancak kısa süreli nötropenide kalan hastaların büyük kısmının t(15;17) pozitif olması nedeniyle bu sitogenetik özelliğin kısa nötropeni süresiyle ilişkili olabile-

ceğini düşünmekteyiz. Farkın anlamlı olmamasının nedeni örnek sayısının azlığı olabilir.

Sonuç olarak; erken myeloid belirteçlerin pozitifliğinin oranı arttıkça hastaların nötropenide kalış süresinin arttığı görüldü. Tersine MPO gibi maturasyon belirteçlerinin pozitiflik oranı ise nötropeni süresiyle ters orantılıydı. Biz erken myeloid belirteç pozitifliği olan hastalarda aynı zamanda nötropeni süresinin de daha uzun olduğunu belirledik. Bu durumun, kemoterapi sonrası Kİ yeniden yapılanmasının gecikmesinden mi kaynaklandığı, yoksa bu hastaların remisyona girme oranlarının düşük olmasından dolayı mı olduğunu belirlebilmesi için daha yüksek sayıda olgu içeren ek çalışmalara gerek olduğu kanısındayız.

Kaynaklar

1. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Flora 2004;9(1):5-28
2. Karahocagil MK, Buzğan T, Irmak H, Evirgen Ö, Demir C, Durmuş A. Akut lösemili hastalarda nötropenik ateş ataklarının değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi 2002;9(4):104-8.
3. Klustersky J: Therapy of infections in cancer patients, In: Klustersky J, Schimpff SC, Senn HJ (Eds): Handbook of Supportive Care in Cancer, New York, USA 1995: 1-44.
4. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. The New England journal of medicine 1993;328(18):1323-1332.
5. Armstrong D. Empiric therapy for the immunocompromised host. Rev infect dis 1991;13(9):763-69.
6. Dale DC. Advances in the treatment of neutropenia. Curr Opin Support Palliat Care 2009;3(3):207-12.
7. Wilson Royalty M, Lawless G, Palmer C, Brown R. Predictors for chemotherapy-related severe or febrile neutropenia: a review of the clinical literature. J Oncol Pharm Prac 2001;7:141-47.
8. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. Cancer. 2004;100(2):228-237.
9. Zagonel V, Tirelli U, Serraino D, Lo Re G, Merola MC, Mascarin M, Trovo M.G, Carbone A, Monfardini S. The aged patient with lung cancer: Management recommendations. Drugs&aging 1994;4(1):34-46.
10. Solomon D, Brown AS, Brummel-Smith K, Burgess L, D'Agostino R, Goldschmidt J. National Insti-



tutes of Health Consensus Development Conference Statement: Geriatric Assessment Methods for Clinical Decisionmaking. *J Am Geriatr Soc* 1988;36(4):342-347.

11. Nakagawa Y, Suzuki K, Masaoka T. Evaluation of the risk factors for febrile neutropenia associated with hematological malignancy. *Journal of infection and chemotherapy* 2009;15(3):174-79.

12. Miller AA, Herndon JE, Hollis DR, Ellerton J, Langleben A, Richards F, Green MR. Schedule dependency of 21-day oral versus 3-day intravenous etoposide in combination with intravenous cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase III study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1995;13(8):1871-79.

13. Abou Saleh M, Mafiana RN, Al Za'abi M, Vaishnav R, Al Kindi S, Al-Zakwani I. Epidemiology of chemotherapy-induced neutropenia at a tertiary university hospital in Oman. *Int J.Clin Pharm* 2013;35(6):1036-39.

14. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 2000;37:351-60.

15. Matsui T, Nakaaki S, Murata Y, Sato J, Shingawa Y, Tatsumi H, Furukawa TA. Determinants of the quality of life in Alzheimer's disease patients as assessed by the Japanese version of the Quality of Life-Alzheimer's disease scale. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21(3):182-91.

16. Greer JP, Baer MR, Kinney MC: Acute Myeloid leukemia in Adults, In: Greer JP, Foerster J, Kukes JN (Eds): *Wintrob's Clinical Hematology*. 11th edition, Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins 2004: 2097-2141.

17. Ruggero D, Bacarani M, Gobbi M, Tura S. Adult acute lymphoblastic leukaemia: study of 32 patients and analysis of prognostic factors. *Scandinavian journal of haematology* 1979;22(2):154-64.

18. Polat G, Utkaner G, Yalnız E, Yılmaz U. Sisplatin-vinorelbin kemoterapisinde nötrojeni için risk faktörleri. *Solunum hastalıkları* 2003;14:176-80.

19. Biswal S, Godnaik C. Incidence and management of infections in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards. *Ecancer-medicalscience* 2013;7:310.

20. Akpek G, Knight RD, Wright DG. Use of oral mucosal neutrophil counts to detect the onset and resolution of profound neutropenia following high-dose myelosuppressive chemotherapy. *Am J Hematol* 2003;72(1):13-19.

