



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

**LÖKOFEREZ YAPILAN HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Elkin Mehralıyev

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT**

MALATYA-2022



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

**LÖKOFEREZ YAPILAN HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Elkin Mehralıyev
ORCID ID: 0000-0002-8165-6524**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Ali ERKURT**

MALATYA-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Lösemi ve Hiperlökositöz Tanımı.....	2
2.1.1. Lösemi Türleri.....	3
2.1.2. Lösemi Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Lösemi Etyolojisi	5
2.1.4. Lösemide Klinik Bulgular	7
2.1.5. Lösemi Tanı Yöntemleri	10
2.1.6. Lösemide Tedavi Yaklaşımları	11
2.2. Aferez Yöntemleri.....	14
2.2.1. Aferezle İlgili Tanımlar ve Lökoferez.....	14
2.2.2. Aferez Cihazları ve Çalışma Teknikleri.....	15
2.2.3. Lökoferez İşlem Süresi ve Sıklığı	16
2.2.4. Lökoferez Endikasyonları	16
2.2.5. Lökoferez İşlemi Komplikasyonları.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR.....	20
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	20
4.2. Hastaların Lökoferez İşlemi Öncesi ve Sonrası Bazı Ortalama ve Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılması	22
4.3. Hastaların Komorbidite Olma Oranı ile Mortalite Oranlarının, 65 Yaş ve Üzeri veya 65 Yaş Altı Olma Oranları ile Cinsiyetlerinin ve Lösemi Tanılarının Oranlarının Karşılaştırılması.....	25
4.4. Hastaların lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında WBC ve LDH ortalamalarının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre	

karşılaştırılması	26
4.5. Hastalara Uygulanan Lökoferez İşlemi Sayısının Lösemi Tanısına ve 65 Yaş ve Üzeri veya 65 Yaş Altı Olma Durumuna Göre Dağılımının Değerlendirilmesi	28
4.6. Hastaların Erken ve Genel Mortalite Oranlarının 65 Yaş ve Üzeri veya 65 Yaş Altı Olan Hastalarda Lösemi Tanısına Göre Karşılaştırılması	30
4.7. Hastaların Cinsiyetleri, 65 Yaş ve Üzeri veya 65 Yaş Altı Olma Durumu, Nüks Gelişmesi veya Yeni Tanı Almış Olma Durumu, Komorbiditesi Olma Durumuna Göre Kaplan-Meier Yaşam Analizi Sonuçları	32
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	39
KAYNAKLAR	42
EKLER	47
EK-1. Etik Kurul Onayı	47

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde sahip olduğum bilgi ve tecrübesi ışığında bana değer katan, her daim desteğini esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Emin Tamer ELKIRAN'a,

Tez çalışmasının oluşumundan tamamlanmasına kadar değerli fikirleri ile tezi yönlendiren ve tezin tamamlanması için bana her daim destek olarak yolumu aydınlatan tez danışmanım değerli hocam sayın Prof. Dr. MEHMET ALİ ERKURT'a,

İç Hastalıkları eğitimim sürecinde verdikleri destek ve yardımlarından ötürü İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı hocalarıma,

Tez çalışmasının yürütülmesinde yardımları ile beni destekleyen Uzm. Dr. Ahmet SARICI'ya, Uzm. Dr. Abdulkadir BOZBAY'a,

Hayatım boyunca hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan, koşulsuz bir şekilde her daim yanımda olup bana güç olan, başarı merdivenlerini tırmanırken ben; bana olan inançları ile yoluma ilham kaynağı oldukları için sevgili annem Xanımana AGAYEVA'ya ve kıymetli babam İntiqam MEHRALIYEV 'e , sevgili kardeşim Tural MEHRALILI'ya,

Yoğun çalışmalarımnda sabrıyla, bilgisiyle, ilgisiyle ve varlığıyla her an yanımda olan yol arkadaşım ve sırdaşım, biricik eşim Cansu MEHRALIYEVA'ya ve bu çalışmaya katkı sağlayan herkese sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Elkin Mehraliyev

Mart 2022/MALATYA

ÖZET

Lökoferez Yapılan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Lösemi, kan hücrelerinin bazılarının kontrolsüz üretimi sonucu oluşan bir hastalık durumudur. Lökoferez, lösemi hastalığında kullanılan bir tedavi seçeneği olup bu araştırmada, Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lökoferez işlemi uygulanan lösemi hastalarının laboratuvar değerlerinin işlem öncesi ve sonrasında değişiminin belirlenmesi ve bu hastaların sağ kalımını etkilediği düşünülen durumların incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde veya Hematoloji Yoğun Bakım Ünite'sinde yatarak takip edilen ve araştırmaya alınma kriterlerini karşılayan 67 hastanın verilerinin değerlendirildiği kesitsel tipte bir araştırmadır. Araştırmada lökoferez tedavisi olan hastaların bu tedavi öncesinde ve sonrasındaki bazı kan ve idrar değerleri karşılaştırılmıştır. Hastaların ek hastalığı olma oranı ve mortalite oranları karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 programı ile yapılmıştır. Sıklıkların karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapılmıştır. Grupların karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda T testi ve Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kaplan Meier yaşam analizi ile lökoferez işlemi sonrasında hastaların sağ kalım durumu değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında Hb, Htc, INR, CRP, Na, K, AST, ALT değerleri değerleri ortalamalarında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Lökoferez işlemi sonrası P ortancasının daha yüksek olduğu, Ca değeri, LDH ve albümin ortancasının ise daha düşük olduğu görülmüştür. Lökoferez işlemi sonrası WBC, lenfosit, nötrofil, monosit, platelet sayısı ortancasının daha düşük olduğu saptanmıştır. Lökoferez işlemi sonrasında WBC sayısının azalma yüzdesi %68,9 olarak belirlenmiştir. 65 yaş altı hastalarda lökoferez işlemi sonrasında WBC ortalaması %63,3, 65 yaş ve üzeri hastalarda %70,3 azalmıştır. Lökoferez işlemi sonrası BUN ortancasının daha yüksek, kreatinin sayısı ortancasının ise daha düşük olduğu görülmüştür. Araştırmaya alınan hastalardan vefat etmiş olanların komorbiditesi olma sıklığının vefat etmemiş hastaların komorbiditesi olma sıklığından daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Hastaların kadın veya erkek olma, 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma, nüks gelişmesi veya yeni tanı almış olma, komorbiditesi olma durumuna göre yaşam analizi yapıldığında takip süresinin ilk, orta ve son dönemlerindeki sağ kalımın gruplar arasında anlamlı oranda değişiklik olmadığı belirlenmiştir.

Sonuç: Lökoferez işlemi sonrasında WBC sayısının azalma yüzdesi araştırmamızda uygulanan işlemin başarısını ifade etmektedir. 65 yaş ve üzeri grupta lökoferez işlemi sonrasında WBC sayısında 65 yaş altı gruba göre daha fazla düşme olmasının nedenleri hem lösemi tipleri hem de olası karıştırıcı faktörler değerlendirmeye alınarak ileri bir araştırma ile araştırılabilir. Sağkalımı etkileyen değişkenlerin tanı konulmasından itibaren başka bir araştırma ile daha geniş değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: lösemi, hiperlökositoz, lökoferez

ABSTRACT

Lökoferez Yapılan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Objective: Leukemia is a disease condition resulting from the uncontrolled production of some of the blood cells. Leukapheresis is a treatment option used in leukemia and in this study, it was aimed to determine the changes in laboratory values of leukemia patients who underwent leukapheresis at Malatya İnönü University Faculty of Medicine before and after the procedure and to examine the conditions that are thought to affect the survival of these patients.

Materials and Methods: The research is a cross-sectional study in which the data of 67 patients who were followed up in Malatya İnönü University Faculty of Medicine Hematology Clinic or Hematology Intensive Care Unit and met the inclusion criteria were evaluated. In the study, some blood and urine values of patients with leukapheresis treatment before and after this treatment were compared. The rate of comorbidity and mortality rates of the patients were compared. Statistical analyzes were made with the SPSS 22.0 program. The comparison of the frequencies was made with the chi-square test. T test and Wilcoxon test were used in dependent groups for comparison of groups. The survival status of the patients after the leukapheresis procedure was evaluated with Kaplan Meier survival analysis. Statistical significance was accepted as $p < 0.05$.

Results: There was no significant change in the mean values of Hb, Htc, INR, CRP, Na, K, AST, ALT values before and after the leukapheresis procedure. After the leukapheresis procedure, the median of P was higher, and the median of Ca value, LDH and albumin were lower. After the leukapheresis procedure, the median of WBC, lymphocyte, neutrophil, monocyte and platelet counts were found to be lower. The percentage of decrease in WBC count after leukapheresis was determined as 68.9%. After the leukapheresis procedure in patients under 65 years of age, the mean WBC decreased by 63.3% and 70.3% in patients aged 65 and over. After the leukapheresis procedure, the median of BUN was higher and the median of creatinine count was lower. It was determined that the frequency of comorbidity of deceased patients among the patients included in the study was higher than the frequency of comorbidity of non-deceased patients, but it was not statistically significant. When the survival analysis of the patients was performed according to the status of being female or male, aged 65 and over or under 65 years of age, relapsed or newly diagnosed, and having comorbidities, it was determined that the survival in the first, middle and last periods of the follow-up period did not differ significantly between the groups.

Conclusion: The percentage of decrease in the number of WBCs after the leukapheresis procedure indicates the success of the procedure applied in our study. The reasons for the higher decrease in WBC count in the 65-year-old and older group compared to the group under 65-year-old after leukapheresis can be investigated by further research by considering both leukemia types and possible confounding factors. It would be appropriate to evaluate the variables affecting survival in a wider manner with another study, starting from the diagnosis.

Keywords: leukemia, hyperleukocytosis, leukapheresis

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AABB	: Amerika Kan Bankaları Birliği (American Association of Blood Banks)
ALL	: Akut Lenfositik Lösemi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AML	: Akut Miyeloid Lösemide
APL	: Akut Promiyelositik Lösemili
ASFA	: Amerikan Aferez Derneği Komitesi (American Society For Apheresis)
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-Reaktif Protein
DIC	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HB	: Hemoglobulin
HES	: Hidroksietilstarch
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
Htc	: Hematokrit
INR	: Uluslararası Düzeltme Oranı
IVIg	: İntravenöz İmmünoglobulin
K	: Potasyum
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MDR1	: Çoklu İlaça Dirençli Akış Pompası

Na	: Sodyum
P	: Fosfor
Ph	: Philadelphia Kromozomu
TAR	: Trombositopeni-Radus Eksikliği Sendromu
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TPD	: Terapötik Plazma Değişimi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi Sayısı



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Santrifüj sonrası özgül ağırlığa göre kan bileşenlerinin sıralaması.....	15
Şekil 4.1. Hastaların cinsiyetine göre sağ kalım durumu çizelgesi	32
Şekil 4.2. Hastaların 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre sağ kalım durumu çizelgesi	33
Şekil 4.3. Hastalarda nüks gelişmesi veya hastaların yeni tanı almış olma durumuna göre sağ kalım durumu çizelgesi.....	33
Şekil 4.4. Hastaların komorbiditesi olma durumuna göre sağ kalım durumu çizelgesi.....	34

TABLULAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Lökosit konsantrasyonunun kandaki normal dağılımı.....	2
Tablo 2.2. AML 'nin Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre sınıflaması.....	4
Tablo 2.3. Aferez işlemleri.....	14
Tablo 2.4. Terapötik aferez uygulamasında Amerika Aferez Derneği kategorileri.....	17
Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri.....	20
Tablo 4.2. Hastaların komorbidite durumları.....	21
Tablo 4.3. Hastaların yaş, boy, kilo, Beden Kitle İndeksi(BKİ), bel çevresi ile Sistolik Kan Basıncı (SKB), Diyastolik Kan Basıncı (DKB) ölçümlerinin değerleri	21
Tablo 4.4. Lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında Hb, K, Ca değerleri ortalamalarının karşılaştırılması	22
Tablo 4.5. Lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında laboratuvar ortancalarının karşılaştırılması	24
Tablo 4.6. Hastaların komorbiditesi olma oranı ile mortalite oranlarının karşılaştırılması	25
Tablo 4.7. Hastaların komorbiditesi olma oranı ile 65 yaş altı ve üzeri olma oranlarının karşılaştırılması	25
Tablo 4.8. Hastaların 65 yaş altı veya üzeri olma oranı ile mortalite oranlarının karşılaştırılması	26
Tablo 4.9. Hastaların 65 yaş altı veya üzeri olma oranı ile lösemi tanılarını oranlarının karşılaştırılması	26
Tablo 4.10. 65 yaş altı hastalarda WBC ve LDH ortalamalarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.11. 65 yaş ve üzeri hastalarda WBC ve LDH ortalamalarının karşılaştırılması	27
Tablo 4.12. AML hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı	28
Tablo 4.13. ALL hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı	29
Tablo 4.14. KML hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı	29

Tablo 4.15. KLL hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı	30
Tablo 4.16. Erken mortalite durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı	30
Tablo 4.17. AML hastalarında mortalite durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı	31
Tablo 4.18. ALL hastalarında mortalite durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı	31
Tablo 4.19. KLL hastalarında mortalite durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı	31
Tablo 4.20. KML hastalarında mortalite durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi, kan hücrelerinin bazılarının kontrolsüz üretimi sonucu oluşan bir hastalık durumudur. Lösemi hastalığında kemik iliğinde üretilen beyaz kan hücreleri kontrolsüz bir şekilde artış gösterir. Bu hücrelerin aşırı artışı diğer kan hücrelerinin görevlerini yerine getirmelerini engelleyebilmektedir (1). Hiperlökositoz, periferik kandaki lökosit sayısının $100.000/mm^3$ üzerinde olması durumudur. Lösemilerin tanı aldığı durumlarda görülebilmekle birlikte hayati tehlike yaratan acil bir durum olarak da bilinmektedir (2).

Lösemi ve hiperlökositoz durumlarında hastalara lökoferez işlemi uygulanabilmektedir. Lökoferez işleminde iki temel amaç bulunmaktadır. İlki normal lökositleri örneğin granülositleri, kök hücreleri veya T lenfositleri toplamak, ikincisi ise fazla lökositleri uzaklaştırmaktır. Lökoferez işleminin semptomatik hiperlökositoz olması durumunda uygulanması ASFA (Amerikan Aferez Derneği Komitesi- American Society For Apheresis) kategorisi II olarak yani kabul edilebilir bir yan tedavi olarak kullanılmasının uygun olduğu belirlenmiştir. Lökoferez işleminin hiperlökositoz gelişmesi durumuna karşı profilaktik olarak uygulanmasında ise ASFA kategorisi III olarak yani standart tedaviye direnç gösteren hastalarda kullanılmasının uygun olduğu belirlenmiştir. Lökoferez işlemi ile kandaki lösemi hücreleri hızla uzaklaştırılmaktadır (3).

Lökoferez, lösemi hastalığında kullanılan bir tedavi seçeneği olup bu araştırmada, Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lökoferez işlemi uygulanan lösemi hastalarının laboratuvar değerlerinin işlem öncesi ve sonrasında değişiminin belirlenmesi ve bu hastaların sağ kalımını etkilediği düşünülen durumların incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lösemi ve Hiperlökositöz Tanımı

Lösemi, kan hücrelerinin kanserlerini ifade eden bir terimdir. Lösemi tipi kan kanserine neden olan hücre tipine göre myeloid veya lenfoid olarak, hastalığın süresine göre ise akut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Lösemi hastalığında kemik iliğinde üretilen beyaz kan hücreleri kontrolsüz bir şekilde artış gösterir. Bu hücrelerin aşırı artışı diğer kan hücrelerinin görevlerini yerine getirmelerini engelleyebilmektedir (1).

Hiperlökositöz, periferik kandaki lökosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ üzerinde olması durumudur. Lösemilerin tanı aldığı durumlarda görülebilmekle birlikte hayati tehlike yaratan acil bir durum olarak da bilinmektedir. Lösemilerde hiperlökositöz durumu organ yetmezliği ve lökostaşa sekonder erken ölümlere neden olabilmektedir. Lökosit sayısının aşırı artışı yanında dispne, hipoksi, taşikardi ve merkezi sinir sistemi bulguları gibi klinik bulguların varlığına lökostaz sendromu denilmektedir. Mortalite ve morbiditeyi artırması açısından önem taşıyan lökostaz durumu özellikle akut lösemili hastalarda, tümör lizis sendromu ve dissemine intravasküler koagülopatiyi (DIC) indükleyebilmektedir. Akut miyeloid lösemide (AML) hiperlökositöz, monositik farklılaşma ile ilişkili olarak daha yüksek bir sıklıkta görünmektedir (2, 4, 5).

Kandaki lökosit yoğunluğunun normal dağılımına bakıldığında %30,00-60,00'inin nötrofil, %20,00-50,00'inin ise lenfosit olduğu görülmektedir (Tablo 2.1) (6).

Tablo 2.1. Lökosit konsantrasyonunun kandaki normal dağılımı

Hücre Tipi	Ortalama hücre sayısı/mikrogam litre	Güven Aralığı (%95)	Toplam beyaz küre %
Bazofil	30	0-150	0,6-1,8
Eozinofil	150	0-700	0,3-5
Lenfosit	2500	1500-4000	20-50
Monosit	430	200-950	2-10
Nötrofil	3650	1830-7250	30-60

2.1.1. Lösemi Türleri

Kemik iliğindeki kök hücrelerden üretilen beyaz kan hücreleri myeloid veya lenfoid olarak gelişim göstermektedir. Bu hücre tiplerine ve anormal hücrelerin oluşum sürelerine göre lösemiler dört gruba ayrılmaktadır:

- Akut Lenfositik Lösemi (ALL)
- Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)
- Akut Myeloid Lösemi (AML)
- Kronik Myeloid Lösemi (KML) (1)

ALL, lenfoid kök hücrelerin etkilendiği ve anormal hücre proliferasyonunun oldukça hızlı olduğu bir lösemi türüdür. B ve T lenfoblastların kontrolsüz proliferasyonu sonucu anormal, immatür lenfositler ve olgunlaşmamış lenfosit öncülleri vücutta yayılmaktadır. Çocuklarda en sık görülen lösemi türü olarak bilinmektedir (7, 8).

KLL, lenfosit hastalıklarının arasında en yaygın görülen hastalıklardan birisidir. 60 yaş üstü hastalarda genellikle asemptomatik lenfositoz olarak ortaya çıkar. Lenfosit sayısının 10.000/ μ L üzeri olmasının en sık nedenlerinden birisidir (6).

AML, kemik iliği ve dolaşımda farklılaşmasını tamamlamamış myeloid kemik iliği hücrelerinin biriktiği bir lösemi tipidir. Hastalığın belirti ve semptomları olgun granüositlerin üretilmemesi sonucu enfeksiyonların, olgun trombositlerin üretilmemesi sonucu oluşan kanamaya yatkınlığın oluşması nedeniyle görülmektedir. Dolaşımda çok sayıda olgunlaşmamış myeloblast olması organların istila edilmesine ve işlev bozukluğuna neden olabilmektedir. Farklı morfolojik alt tipleri bulunmaktadır (Tablo 2.2) (6).

Tablo 2.2. AML'nin Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması
Tekrarlayan genetik anormallikleri olan AML
AML mutasyonu t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1b
AML mutasyonu inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11b
Akut promiyelositik lösemi mutasyonu t(15;17)(q22;q12); PML-RARα
AML mutasyonu t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
AML mutasyonu t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
AML mutasyonu inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
AML (megakaryoblastik) mutasyonu t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
Mutasyona uğramış NPM1'li AML
Mutasyona uğramış CEBPA'lı AML
Miyelodisplazi ile ilgili değişikliklerle birlikte AML

Akut promiyelositik lösemili (APL) (FAB M3) hastaların, sitoplazmik granüllerinden prokoagülanların salınması nedeniyle, özellikle indüksiyon kemoterapisi sırasında kanama ve yaygın damar içi pıhtılaşma geliştirme eğilimleri önem taşımaktadır (6).

KML, genellikle splenomegali ve artan sayıda granülosit üretimi ile karakterize bir malignitedir. Hastalığın ilerleyişi başlangıçta yavaştır ancak prognozu AML'den daha kötü olan lösemik fazda blastik kriz ortaya çıkar. Her hastanın blastik krize ilerleme hızı değişkendir. Genel sağkalım, tanıdan itibaren ortalama 4 yıl olarak gerçekleşmektedir (6).

2.1.2. Lösemi Epidemiyolojisi

ALL'nin, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki lenfoid neoplazmların yaklaşık %2,0'ını oluşturduğu tahmin edilmektedir. Yetişkin lenfoid malignitelerinin %5,0'ını ALL oluşturmaktadır. Erişkin yaş grubunda insidansı 1-2/100.000 arasında değişmektedir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan 1,4 kat daha fazladır. Erkeklerde kadınlardan biraz daha sık ve Kafkasyalı ırklarda Afrikalı-Amerikalı ırklara göre üç kat daha sık görüldüğü saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl çoğunluğu 18 yaşın altında olmak üzere yaklaşık 4000 kişide ALL hastalığı teşhis edilmektedir. Çocukluk çağıının en sık görülen malignitesi olarak kayıtlara geçmiştir. Amerika'da Akut

Lenfositik Lösemi insidansı 100.000 çocuk başına yaklaşık 3,3 olarak bulunmuştur. ALL için hayatta kalma oranları, 1980'lerden itibaren iyileşmiş ve mevcut beş yıllık genel sağ kalım oranının yüzde 85'in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (8, 9).

KLL, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 21.000 vaka görülme sıklığı ile lenfosit maligniteleri arasında en yaygın görülen maligniteler arasında yer almaktadır. Batı dünyasında belirlenen en yaygın lösemi olarak geçmektedir (10). Batı toplumlarında yıllık görülme sıklığının 4/100.000 olduğu bilinmektedir. KLL tanısı alan hastaların ortalama yaşı 65 olup sıklığı yaşla artmaktadır. 70 yaş üzeri grupta sıklığı 50/100.000'e ulaşmaktadır. 55 yaş altında görülme oranı %10,00 olarak belirlenmiştir (11).

Her yıl yeni tanı alan lösemilerin yaklaşık beşte birini AML hastaları oluşturmaktadır. Çocukluk döneminde ALL daha yüksek sıklıkla görülürken adölesan dönemde ve erişkinlik döneminde AML sıklığı ALL sıklığını geçmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018 yılında yaklaşık 19.520 AML vakası meydana geldiği belirlenmiştir. AML, yetişkinlerdeki akut lösemilerin yaklaşık %80'inden sorumludur (11).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018 yılında yaklaşık 8430 KML vakası meydana geldiği saptanmıştır (10). Erişkin lösemilerinin %15,0'ını KML oluşturmaktadır. KML hastalığının insidansı 1-2/100,000'dir. Erkeklerde kadınlardan 1,3 kat daha sık görülmektedir. KML'nin 40-60 yaş arasında görülme sıklığı artmaktadır (12).

Ülkemizde 2017 yılı kanser istatistiklerine göre 100.000 erkekte lenfoid lösemi sıklığı 3,6 iken myeloid lösemi 2,6 olarak belirlenmiştir. Kadınlarda ise lenfoid lösemi sıklığı 100.000'de 2,5, myeloid lösemi 2,2 olarak saptanmıştır (13).

2.1.3. Lösemi Etyolojisi

Lösemi hastalığının gelişmesine etkisi olan birçok faktör olduğu bilinmektedir. Bu faktörler:

- Yüksek düzeyde radyasyona maruz kalma,
- Atom bombası patlamasından kaynaklanan radyasyon gibi, benzen gibi kimyasallara maruz kalma,
- Kemoterapi veya radyoterapi almak,
- Down sendromu gibi belirli genetik bozukluklara sahip olmak,

- Miyelodisplastik sendrom gibi kan hastalıkları olmak,
- Tütün içmek,
- Obezite,
- Ailede lösemi öyküsü olması olarak geçmektedir (1, 14, 15, 16).

ALL'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, benzene maruz kalma, iyonlaştırıcı radyasyon veya daha önce kemoterapi veya radyoterapiye maruz kalma gibi bazı çevresel faktörlerin ALL etyolojisinde rol oynadığı belirlenmiştir. Genetik yapının da ALL gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. ARD5B, IKZF1 ve CDKN2A'nın somatik, polimorfik varyantlarının, 1,3 ile 1,9 kat artan ALL riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. PAX5, ETV6 ve özellikle p53'teki diğer nadir germ hattı mutasyonları da lösemi gelişimine güçlü bir şekilde katkı sağlama oluşturmaktadır. ALL, ailesel bir hastalık olarak kabul edilmediğinden çocuklarda ALL'ye yönelik herhangi bir tarama programı geliştirilmemiştir (8).

KLL hastalığında malign hücre, normal bir küçük lenfosit gibi görünen bir CD5+ B hücrelidir. Trizomi 12 ve 13q, 11q ve 17p delesyonları KLL hastalığında en yaygın görülen genetik anormalliklerdir (10). Kemik iliğinde lenfositlerin proliferasyonunu artıran, daha uzun yaşamalarına neden olan tek bir genetik değişikliğe uğramış hücreden KLL hastalığı gelişebilmektedir. Bu genetik değişikliğe uğramış hücre çoğalmakta, periferik kan ve organlarda lenfosit birikimlerine neden olmakta ve normal kan hücrelerinin üretimini engellemektedir. Hastalığın nedeni net olarak bilinmemekle birlikte diğer lösemilerden farklı olarak radyasyon ve benzen maruziyetinin KLL gelişiminde etkisi olduğu gösterilememiştir. Kalıtsal geçişi olmadığı bilinmektedir (17).

AML etyolojisinde bilinmeyen büyük bir kısım bulunmaktadır. Kök hücrelerde yaşlandıkça bazı mutasyonlar meydana gelebilmekte, klonal hematopoez etkilenebilmektedir. Akut lösemi gelişimi açısından klonal hematopoez artışı göreceli risk artışı oluşturmaktadır. AML riski açısından üç çevresel maruziyet önem taşımaktadır. Bunlar kronik benzen maruziyeti, radyasyon maruziyeti ve alkilleyici ajanlara maruziyet ve topoizomera II inhibitörleriyle (doksorubisin ve etoposid gibi) önceden tedavi olmak olarak sıralanmaktadır.

Diğer lösemi türlerinden KML, miyelodisplazi ve miyeloproliferatif sendromlar AML gelişmesi riski taşımaktadır. AML'de saptanan genetik anormalliklerin belirli morfolojik varyantlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir:

- APL ile t(15;17),
- Eozinofilik lösemi ile inv(16),
- Kromozom 11q23 anormallikleri ile topoizomerez II inhibitörlerine maruziyet,
- Radyasyon artı kemoterapi sonrası lösemilerde kromozom 5 veya 7 delesyonları görülür.

Belirli bir genetik anormalliğin tedavi sonucu üzerinde güçlü bir etkisi vardır. MDR1'in (çoklu ilaca dirençli akış pompası) ifadesi yaşlı hastalarda yaygındır ve prognozu olumsuz etkiler (10).

Belirli genetik hastalıklar primer AML nedenleri olarak geçmektedir. Bunlar Down sendromu, Fankoni anemisi, Bloom sendromu, Kostmann sendromu, Diamond Blackfan anemisi, Nörofibromatozis, Ataksi-Telenjektiazi, Shwachman-Diamond sendromu, Klinefelter sendromu, Trombositopeni-radius eksikliği (TAR) sendromu, Ailevi trombositopeni olarak sıralanabilir (18).

Amerika'da KML vakalarının %90,0'ından fazlası, Philadelphia (Ph) kromozomu ve BCR-ABL adı verilen bir füzyon gen ürünü yaratan kromozom 9 ve 22 arasında karşılıklı translokasyona sahip olduğu belirlenmiştir (BCR 9'dan, ABL 22'dendir). Kromozom anormalliği, T hücreleri hariç tüm kemik iliği kaynaklı hücrelerde görülmektedir. Kimerik gen tarafından yapılan protein, kronik fazda 210 kDa ve akut blast transformasyonunda 190 kDa'dır. Bazı hastalarda, kronik faz klinik olarak sessizdir ve hastalar Ph kromozomlu akut lösemi ile kendini göstermektedir (10).

2.1.4. Lösemide Klinik Bulgular

Lösemi hastalığında gelişen semptomlar, kandaki lösemi hücrelerinin sayısına ve bu hücrelerin vücutta nerede toplandığına bağlı olarak değişmektedir. Kronik lösemili bazı kişilerde herhangi bir semptom olmayabilir. Tanıları başka bir nedenle rutin bir kan testinden sonra konulabilir. Kronik ve akut lösemi semptomları şunları içerebilir:

- Şişmiş veya genişlemiş lenf düğümleri (özellikle boyunda veya koltuk altında)
- Açıklanamayan ateşler
- Gece terlemeleri

- Sık enfeksiyonlar
- Sürekli halsizlik
- Kolay morarma veya kanama
- Şişmiş bir karın
- Açıklanamayan kilo kaybı
- Kemiklerde veya eklemlerde ağrı (1)

Akut lösemiler genellikle ilk 3 ayda semptomatik olmaktadır. ALL hastaları tipik olarak, kemik iliği yapısının tümörle yer değiştirmesine bağlı olarak anemi, trombositopeni ve nötropeni ile ilgili semptomlarla başvurmaktadır. Halsizlik, kolay veya kendiliğinden morarma, kanama ve enfeksiyonlar görülebilmektedir. Bu semptomların yanı sıra ateş, gece terlemeleri ve kilo kaybı gibi B semptomları sıklıkla görülebilmektedir. Başvuruda erişkinlerin yarısına kadarında hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati görülebilmektedir. Merkezi sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak kafa içi basıncı artışı ve ağırlıklı olarak meningeal olmak üzere kraniyal nöropatiler veya semptomlar da görülebilmektedir (8).

KLL hastalığında erken evredeki bazı hastalarda hiçbir yakınma olmayabilir. İştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemeleri, özellikle hareketle belirginleşen halsizlik, nefes darlığı, normal insanlara göre enfeksiyonlara daha yatkın olduklarından sık soğuk algınlığı, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları geçirebilirler. Lenf bezelerinde büyüme, dalakta büyümeye bağlı ağrı, erken doyumluk yakınmaları da görülebilmektedir (17). KLL'de prognoz evre ile ilgilidir; evre esas olarak tümör hücrelerinin normal hematopoietik elementleri kemik iliğinden dışlama derecesi ile belirlenir. Hastalar genellikle hipogamaglobulinemiye sahiptir. %20,0'a kadarı, otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni veya kırmızı hücre aplazisi üretebilen otoimmün antikorlara sahiptir. Ölüm, enfeksiyon, kemik iliği yetmezliği veya araya giren hastalıklardandır. Hastalık %5,0'ında tedaviye dirençli agresif lenfomaya (Richter sendromuna) dönüşür. Tümör hücresi tarafından eksprese edilen immünooglobulinin mutasyonlar içermesine (daha yavaş seyir, iyi prognoz) veya germ hattı sekansını korumasına (daha agresif seyir, tedaviye zayıf yanıt) bağlı olarak KLL alt kümeleri mevcut olabilir. İki alt grubu klinik olarak ayırt etme yöntemleri iyi tanımlanmamıştır. CD38+ tümörleri daha kötü prognoza sahip olabilir. Normalde T hücrelerinde bulunan ve KLL vakalarının yaklaşık %45,0'ında anormal bir şekilde ifade edilen hücre içi bir

tirozin kinaz olan ZAP-70'in ifadesi, prognostik alt kümeleri tanımlamanın daha iyi bir yolu olabilir (10).

Anemi, solgunluk, yorgunluk, halsizlik, çarpıntı ve eforla nefes darlığı gibi belirtiler AML'li hastaların %25,0'ında prelösemik belirtiler olarak görülebilmektedir. AML'de kan elemanları incelendiğinde beyaz kan hücresi sayısı (WBC) düşük, normal veya belirgin şekilde yükselmiş olabilir. Dolaşan blast hücreleri mevcut olabilir veya olmayabilir. WBC'nin litre başına 100×10^9 'un üzerinde olması sonucu akciğerlerde ve beyinde lökostatiz oluşabilir. Derinin minör piyojenik enfeksiyonları yaygın olarak görülmektedir. Trombositopeni, özellikle trombosit sayısı $<20.000/\mu\text{L}$ ile spontan kanama, burun kanaması, peteşi, konjonktival kanama, diş eti kanaması ve morarmaya yol açar. Anoreksiya ve kilo kaybı yaygın olarak görülmekle birlikte bu tabloya ateş de eşlik edebilmektedir. AML'de bakteriyel ve mantar enfeksiyonu yaygın olarak görülmekte, toplam nötrofil sayısı $<5000/\mu\text{L}$ olduğunda enfeksiyon riski artmaktadır. Mukozal ve kutanöz bariyerlerin yıkılması enfeksiyona duyarlılığı artırmaktadır. AML'de hepatosplenomegali hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilmektedir. Hastalık lösemik menenjit, baş ağrısı, bulantı, nöbetler, papilödem, kranial sinir felçleri ile ortaya çıkabilir. Metabolik anormallikler arasında hiponatremi, hipokalemi, yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH), hiperürisemi ve nadiren laktik asidoz sayılabilir. Kanda çok yüksek blast hücre sayımı ile sahte hiperkalemi ve hipoglisemi oluşabilir. Bu durum tümör hücrelerinden salınan potasyum ve tümör hücreleri tarafından tüketilen glikoz sonucu oluşabilmektedir (10).

KML hastalığında semptomlar yavaş yavaş gelişir. Kolay yorulma, halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı ve büyük dalak nedeniyle erken doyma, aşırı terleme gibi semptomlar görülebilmektedir. Beyaz kan hücresi genellikle $>25.000/\mu\text{L}$ 'dir ve bu artış, miyelosit aşamasına geri dönen granüositler ve bunların öncülerinden kaynaklanmaktadır. Bantlar ve olgun formlar baskın olarak bulunmaktadır. KML'de bazofiller, kandaki hücrelerin %10,0- 15,0'ını oluşturabilir. Trombosit sayısı normal veya artmış olabilmektedir. Anemi sıklıkla mevcuttur. Nötrofil alkalın fosfataz skoru düşük olarak saptanmaktadır. İlik, granüositik hiperplazi ile hiperselüler yapıya sahiptir. İlik blast hücre sayısı normal veya hafif yüksek olarak izlenmektedir. B12 vitamini, B12 bağlayıcı proteinlerin serum seviyeleri ve LDH, WBC ile orantılı olarak yükselmektedir. Yüksek kan sayımı ile sahte hiperkalemi ve hipoglisemi görülebilir. Kronik faz 2-4 yıl sürer. Hızlandırılmış faz, hastalık aktivitesi veya tedavisi ile orantısız

anemi ile seyretmektedir. Trombosit sayısı düşmektedir. Ek sitogenetik anormallikler ortaya çıkmaktadır. Genellikle 6-8 ay içinde myeloid hücre serisinde olgunlaşmanın durduğu ve blastların baskın olduğu açık blastik kriz gelişmektedir. Klinik tablo akut lösemi gibidir. Olguların yarısı AML'ye dönüşür, üçte biri akut lenfoid lösemi morfolojik özelliklerine sahiptir, %10,0'ı eritrolösemidir ve geri kalanı farklılaşmamıştır. Blastik krizinde sağ kalım genellikle 4 aydan az olarak kaydedilmiştir (10).

2.1.5. Lösemi Tanı Yöntemleri

Lösemi semptomları ile başvuran hastayı araştırmak ve lösemi tanısını doğrulamak için tanı testlerini uygulamak gerekmektedir. Hastaların fiziksel muayenesini yapmak, kan örneğinin incelenmesi, kemik iliği örneğinin aspirasyon veya biyopsi yöntemiyle alınması ve mikroskop altında incelenmesi uygun olacaktır (1).

ALL tanısı konulurken ilk aşamada tam kan sayımı, elektrolit ve böbrek paneli ve LDH düzeyinin belirlenmesi gerekmektedir. Nefes darlığı semptomu olan hastalardan akciğer röntgeni istenmesi önem taşımaktadır. Fizik muayenede abdominal ağrı, hassasiyet olması durumunda abdominal ve pelvis BT (bilgisayarlı tomografi) çekimleri yapılması gerekmektedir. Amerika'da yer alan Ulusal Kanser Ağı Birliği'ne göre %20,9'dan fazla kemik iliği lenfoblast varlığı, hematoksilen ve eozin boyalı kemik iliği pıhtısı ve biyopsi bölümleri değerlendirilmektedir. Wright/Giemsa ile değerlendirilen kemik iliği aspiratının morfolojisi, tam akış sitometrik immünofenotipleme, lösemik klonun temel değerlendirmesi yapılmaktadır. Lomber ponksiyon, santral sinir sistemi tutulumunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Beyin omurilik sıvısı lenfoblastların varlığı açısından kontrol edilmektedir (8).

KLL, küçük, morfolojik olarak olgun görünümlü lenfositlerin birikimi ile tanımlanan bir hastalıktır. Tanı için çevresel kandaki monoklonal B-lenfosit sayısının mm^3 'te 5000'in üzerinde olması ve bu lenfositlerin akım sitometrik olarak KLL için özgül immünofenotipik 4 özellik taşıması gerekmektedir. Karakteristik immünofenotip, CD5+, CD19+, CD20+ (düşük), CD23+, sIg (yüzey immunoglobulin, düşük), CD79b+(düşük), FMC7-negatifliğidir. Benzer immünofenotipi taşıyan monoklonal B-lenfositlerden mutlaka ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Açıklanamayan sitopeniler olmadıkça kemik iliğinin incelenmesi gerekmemektedir. Tümör büyümesi, klinik ağırlaşma olursa Richter transformasyonu düşünülüp lenf nodu biyopsisi alınması gerekmektedir. Bu durum dışında lenf nodu biyopsisi alınması gerekmemektedir (11).

AML hastalığı tanısında kan testlerinde belirlenen anemi ve trombositopeni önem taşımaktadır. Lökosit sayısında artış görülebilmektedir ancak normal olduğu durumlar da olabilmektedir. Periferik kan yaymasında blastların görülmesi tanıyı güçlendirmektedir. Kemik iliği biyopsisinde veya periferik kan yaymasında blast sayısının %20,0'ın üzerinde olması akut lösemi tanısı koydurmaktadır. Akım sitometrisi ve özel boyalarla kemik iliği biyopsisinin boyanması ile AML-ALL veya AML alt grupları belirlenmektedir. Hastadan alınan kemik iliği örneği kromozom incelemesine gönderilmektedir (19).

KML hastasında ilk değerlendirmede hastanın tıbbi öyküsü alınmalı, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik kan yayması yapılmalıdır. Kemik iliği aspirasyon biyopsisinde blast ve bazofillerin yüzdesi, konvansiyonel sitogenetik inceleme, gerektiğinde FISH yapılarak incelenmelidir. Tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınmadığında konvansiyonel sitogenetik inceleme ve gerektiğinde FISH incelemesi yapılmalıdır. Moleküler yanıtın izleminde kullanılan bazı yöntemlerde BCR-ABL1, başlangıç değeri ile karşılaştırıldığından başlangıçta periferik kandan BCR-ABL1 çalışılması önerilir. Tanı sırasında Sokal, Euro (Hasford) ve EUTOS risk puanlamasının yapılması gerekmektedir (20, 21, 22).

2.1.6. Lösemide Tedavi Yaklaşımları

Lösemi tedavisinde seçenekler arasında kanser hücrelerini yok etmeye yönelik kemoterapi, radyoterapi ile kök hücre nakli gibi tedavi seçenekleri yer almaktadır. Kronik lösemi hastalarına, asemptomatik kişilere direkt tedavi önerilmediği durumlar da bulunmaktadır (1).

ALL tedavisinde çok sayıda ilaç ve kemoterapi rejiminin etkili olduğu bilinmektedir. Tedavi, saptanan genetik bozukluğa, yaşa, lökosit sayısına, lenfoblastların tipine göre de değişmektedir. Tedavinin 4 temel dönemi vardır. Bu dönemler sırasıyla remisyon sağlanması, pekiştirme tedavisi, sinir sistemini koruyucu tedavi, idame tedavisi olarak sıralanabilir. ALL'de remisyon tedavisi hastalığın başlangıcında uygulanan 4-8 haftalık bir tedavi rejimidir. Sıklıkla vincristin ve daunoblastin, idarubisin, kortizon kullanılmaktadır. Siklofosfamid, L- asparaginaz da verilebilmektedir. Bu ilaçlar lösemik hücreleri öldürürken kansızlık, kanama ve ateş gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Remisyon indüksiyonunda kullanılan çoğu ilaç beyin omurilik sıvısına geçmediği için iyileşme (remisyon) sağlandıktan sonra

beyin-omurilik sıvısında bulunan lösemik hücrelerin tedavisi için bel kemiğine kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmaktadır (23, 24).

KLL'de anemi veya trombositopeni gelişene kadar destekleyici tedaviler verilmektedir. Periferik yıkıma bağlı azalmış RBC ve/veya trombosit sayıları, birçok durumda sitotoksik tedavi olmaksızın splenektomi veya glukokortikoidlerle tedavi edilebilmektedir. Fludarabin, 25 (mg/m²)/gün intravenöz x 5 gün her 4 haftada, hastaların yaklaşık %75,0'ında yanıtları indüklemektedir. Rituksimab (375–500 mg/m² gün 1), fludarabin (25 mg/m² gün 2- 4, döngü 1'de ve sonraki döngülerde 1-3) artı siklofosamid (fludarabin ile 250 mg/m²) yaklaşık %70,0'ında tam yanıtlar indükler. Glukokortikoidler, önemli bir antitümör yararı eklemeyen enfeksiyon riskini artırmaktadır. Bruton'un tirozin kinazının bir inhibitörü olan ibrutinib, KLL'de oldukça aktiftir ve çoğu bunu birincil tedavi olarak kullanılmaktadır.

Bendamustin ve klorambusil gibi alkilleyici ajanlar da tümöre karşı aktiftir. Venetoclax (bcl- 2'nin bir inhibitörü) de etkili bir ajandır. Aylık intravenöz immünoglobulin (IVIg) ciddi enfeksiyon riskini önemli ölçüde azaltır ancak pahalıdır ve genellikle ciddi bir enfeksiyon geçirmiş hastalar için ayrılmıştır. Terapötik olarak çoğu hastada palyatif bakım hedeflenmektedir. Genç hastalar, yüksek doz tedavisi ve otolog veya allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu için aday olabilir; uzun süreli hastalısız sağkalım kaydedilmiştir. Monoklonal antikorlar alemtuzumab (anti-CD52) ve rituksimab, obinutuzumab ve ofatumumab (tüm anti-cD20'ler) ayrıca tek ajanlar olarak veya klorambusil ile kombine halde kullanılabilir. CD19 veya CD22'ye yönelik kimerik antijen reseptörü T hücreleri de kullanılmaktadır. Bcl-2 inhibitörü venetoklaks, ibrutinib ile kombinasyon halinde yüksek düzeyde aktiviteye sahiptir (10).

AML'de tedavide löseminin eradike edilmesi isteniyorsa agresif tedavi başlangıçtaki hücre kütlelerinin azaldığı noktadan sonra devam etmelidir. Kemoterapinin tipik aşamaları, tedavi yaklaşık 1 yıl süren remisyon indüksiyonu ve remisyon sonrası tedaviyi içermektedir. Eritrosit ve trombosit transfüzyonu ile destekleyici bakım enfeksiyonların agresif bir şekilde önlenmesi, teşhisi ve tedavisi çok önemlidir. Koloni uyarıcı faktörler hastalarda çok az fayda sağlayabilir veya hiç fayda sağlamayabilir. Koloni uyarıcı faktörlerin daha yaşlı hastalarda ve aktif enfeksiyonu olanlarda kullanılması önerilmektedir. Febril nötropeni geniş spektrumlu antibiyotiklerle (seftazidim gibi) tedavi edilmelidir. Ateşli nötropenin 7 günden uzun sürdüğü durumlarda geniş spektrumlu bir mantar önleyici madde de tedaviye eklenmelidir.

AML'de hastaların yaklaşık %60-80'i 7 gün boyunca sürekli infüzyonla 100-200 (mg/m²)/gün ve daunorubisin (45 [mg/m²]/gün) veya idarubisin (12-13) ile tedavi edildiğinde ilk remisyona ulaşacaktır. Etoposidin eklenmesi remisyon süresini iyileştirebilir. Tedavi edilen hastaların yarısı remisyona ilk tedavi döngüsüyle girer ve diğer %25,0'ı iki tedavi döngüsü ile remisyona girer. Hastaların yaklaşık %10,0-30,0'ında 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve olası iyileşme gelişmektedir. Düşük nüks riski olan (hücreler t[8;21] veya inv[16] içerir) remisyon elde eden hastalar 3-4 döngü sitarabin almaktadır. Relaps riski yüksek olan hastalarda allojenik kemik iliği nakli tedavisi düşünülebilir.

AML'de nüks sonrası tedaviye yanıt kısadır ve nüks etmiş hastaların prognozu kötüdür. APL'de arsenik trioksit artı trans-retinoik asit (tretinoin), lösemik hücrelerin ve moleküler CR'lerin farklılaşmasını indükler. Hastaların bir kısmı, akciğerde farklılaşmış neoplastik granüositlerin tortulaşmasından kaynaklanan pulmoner semptomlar geliştirebilir. Glukokortikoidler bu sendromdan iyileşmeyi hızlandırabilir.

Tek yumurta ikizi veya insan lökosit antijeni (HLA) ile özdeş kardeşten kemik iliği nakli AML için etkili bir tedavidir. Tipik protokol, konakçı iliğini kesmek için yüksek doz kemoterapi ve/veya tüm vücut ışınlanması ve ardından donörden ilik infüzyonu kullanır. Komplikasyonlar arasında graft-versus-host hastalığı, interstisyel pnömoni, fırsatçı enfeksiyonlar (özellikle CMV) yer almaktadır. Dirençli lösemili son dönem hastalarının

%30,0'a kadarı, transplantasyondan olası iyileşmeye ulaşır, remisyon sırasında transplantasyon yapıldığında sonuçlar daha iyi olmaktadır (10).

KML hastalığı tedavisi hastalığın ilerleme durumu, blastik evrede olup olmadığı, hastanın yaşına göre şekillenmektedir. Tanı alındığında hastalar çoğunlukla kronik evrede bulunmaktadır. Kronik evrede olup lökosit sayısı yüksek olan hastaların damarlarda tıkanma gibi riskli durumlarla karşılaşmaması için lökoferez işlemi uygulanabilmektedir. Hidroksiüre tedavisi bir diğer lökosit düşürme yöntemi olarak kullanılmaktadır. KML hastalarında Philadelphia kromozomunun etkilerini ortadan kaldırmaya yönelik tirozin kinaz engelleyici olarak etki gösteren İmatinib ilk basamak tedavinin temelini oluşturmaktadır. Dasatinib ve Nilotinib de KML tedavisinde kullanılabilen ilaçlar olarak bilinmektedir. Kemik iliği nakli diğer adıyla kan kök hücre nakli ise KML'de kür oluşturma olasılığı yüksek bir tedavidir ve birçok hastada uygulanan bir tedavi olarak geçmektedir (25). KML'si olan erişkenlerde ve özellikle

gebe hastalarda lökoferez işleminin güvenle uygulanabildiği bildirilmiştir. Gebelerde lökoferez uygulaması lökostaz durumunda güvenli bir alternatif tedavi olarak geçmektedir (26, 27).

Akut lösemi hastalarında veya KML'nin blast krizi sırasında blastların artışı sonucunda lökostaz ya da tümör lizis sendromu gibi durumlarla karşılaşabilmektedir. Lökoferez işleminin terapötik veya profilaktik olarak uygulaması sonucunda her iki durumda da oldukça faydalı olduğu belirlenmiştir. Lökoferez işlemi lösemilerde kullanımı önerilen ve araştırılan bir yöntem olarak bilinmektedir (10, 28).

2.2. Aferez Yöntemleri

2.2.1. Aferezle İlgili Tanımlar ve Lökoferez

Aferez işlemi kan komponentlerinin ayrıştırılması prensibi ile işleyen bir sistem olmakla birlikte tıbbi tedavi uygulamalarında kullanılmaktadır. Hasta veya sağlıklı donörlere uygulanabilen bu işlem Dr Richard Lower tarafından 1666 yılında köpeklerde deneysel olarak uygulanmıştır. Uygulanan kişiye göre hastaya yapılan uygulamalarda terapötik aferez, donöre yapılan uygulamalarda donör aferezi olarak isimlendirilmektedir.

Hastaya uygulanan sitaferez, komponent değişimi, plazma immünomodulator tedavi işlemleri terapötik aferez olarak adlandırılmaktadır (Tablo 2.3). Sitaferez kandaki hücresel elemanların ayıştırılıp hastaya geri verilmesi işlemine denilmektedir (29).

Tablo 2.3. Aferez işlemleri

Sitaferez	Komponent değişimi	Plazma immünomodulator tedavi
Sitoredüktif lökoferez	Terapötik plazma değişimi	Lipid aferezi
Trombositaferez	Terapötik eritrosit değişimi	Ekstrakorporeal fotoimmünoterapi

Sitaferez uygulamaları başlığı altında yer alan lökoferez işlemi lösemi tedavisinde hiperlökostaz durumlarında uygulanabilen bir işlem olarak geçmektedir. Hastanın kanının beyaz kan hücrelerini ayıran, seçilen hücreleri toplayan ve hastanın kanının geri kalanını replasman sıvısı eklenerek veya eklenmeden geri veren tıbbi bir cihazdan geçirildiği bir işlemdir (30).

Lökoferez işleminde iki temel amaç bulunmaktadır. İlki normal lökositleri örneğin granülositleri, kök hücreleri veya T lenfositleri toplamak, ikincisi ise fazla lökositleri uzaklaştırmaktır. Granülosit ve T lenfosit toplamak için allojenik vericilerde donör lökoferezi uygulanmaktadır. Otolog veya allojenik transplant yapılması amaçlanarak periferik kök hücre toplama işlemi de yapılabilmektedir (31).

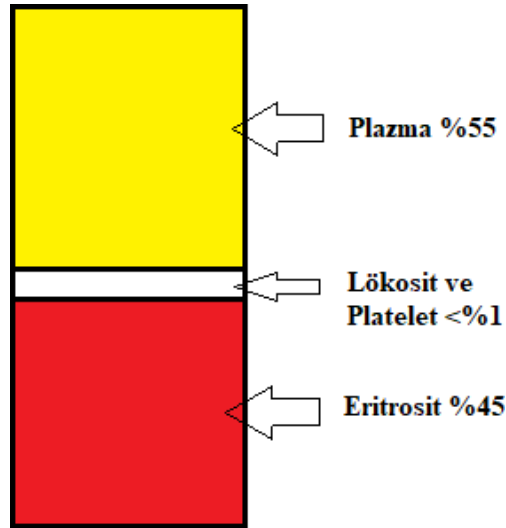
Lökoferez işleminde hastanın bir kolundan devamlı olarak kan alınmakta ve hücre ayırıcı denilen bir alete transfer edilmektedir. Hücre ayırıcı, lökositleri kandan ayırarak ve hastaya ayrıştırılmış olan alyuvar, plazma ve trombosit içeren kan geri verilmektedir. Lökoferez işlemi birkaç saat sürebilen bir işlemdir (25).

2.2.2. Aferez Cihazları ve Çalışma Teknikleri

Aferez cihazlarının çalışma teknikleri santrifüj tekniği, filtrasyon tekniği ve adsorbsiyon tekniği olarak üç sınıfa ayrılmaktadır (32).

A. Santrifüj Tekniği

Santrifüj tekniğinde temel olarak özgül ağırlıkların birbirinden farklı olması prensibinden faydalanılmaktadır. Kan hücreleri ve plazma bileşenleri fiziki merkez kaç kuvveti kullanılarak birbirinden ayrıştırılmaktadır (33). Santrifüj tekniği en sık kullanılan aferez teknikleri arasında yer almaktadır (34).



Şekil 2.1. Santrifüj sonrası özgül ağırlığa göre kan bileşenlerinin sıralaması

Santrifüj işlemi sonucu tüpün içindeki kan özgül ağırlıklarına göre birbirinden ayrılmaktadır. Santrifüj işlemi manuel veya otomatik olarak yapmak mümkün olmaktadır. Santrifüj işlemi sonrasında olgun eritrositler en dipte plazma ise yüzeyde

yerleşmektedir. Bu iki katman arasında ise genç eritrosit, granülosit, mononükleer hücre ve trombositler ağırlıklarına göre sıralama olarak yerleşmektedir (Şekil 1) (33).

B. Filtrasyon Tekniği

Filtrasyon tekniğinde kullanılan membran ayrıştırıcıları porları 0,2-0,5 µm olan membranlardan seçilmektedir. Partiküller boyutlarının farklılığına göre kandan izole edilmektedir. Kana uygulanan basınç ile gözeneklerin bir tarafından diğerine plazma süzülür. Membrandan süzülen plazma ayrıştırılıp hücreler hastaya verilmektedir. Trombositlerde kayıp olmaması santrifüj tekniğinden daha üstün olmasına neden olmaktadır. Ortalama kan akım hızı dakikada 90-200 ml olmasının yanı sıra kan akım hızının daha da artırılması plazma süzülme hızını artırmamaktadır. Ayrıca hemoliz riski kan akım hızı artması ile artmaktadır (35, 36, 37).

C. Adsorbsiyon Tekniği

Adsorbsiyon tekniği kandaki hastalık yapıcı etkenlerin uzaklaştırılmasını sağlayan aferez teknikleri arasında yer almaktadır. Prensipte affinite kromatografisi kullanılmaktadır. Antijen, antikor, dextran sülfat ya da heparin gibi maddelere kandaki spesifik yapılar bağlanıp arındırılmaktadır (38, 39).

2.2.3. Lökoferez İşlem Süresi ve Sıklığı

Lökoferez işlemi genel olarak 1,5 veya 2 kan hacmi işlemden geçirilerek yapılmaktadır. Serum fizyolojik, albumin, TDP (Taze Donmuş Plazma) ile replasman yapılabilmektedir. Akut miyeloid lösemi hastalarında lökosit sayısının 100.000/mm³ 'ün altında tutulması tavsiye edilmektedir. Lökoferez işlemi sonucu lökosit sayısındaki düşme bir kan volümü işlendiğinde %50,0 ila %68,0 arasında gerçekleşmektedir (40, 41).

Lökoferez işlemi birkaç saat sürebilen bir işlem olup hastanın ihtiyacına, klinik durumuna göre işlem sayısı belirlenmektedir (25).

2.2.4. Lökoferez Endikasyonları

Hiperlökostaz ve lökostaz durumlarında lökoferez işlemi oluşabilecek komplikasyonların engellenmesinde oldukça faydalı olmaktadır. Akut lösemili hastalarda erken mortalite nedenlerinden olan serebral ve pulmoner lökostaz gibi ciddi durumların önlenmesinde lökoferez kullanılabilir. Dehidratasyon, sepsis ve kan

transfüzyonu da lökostatlı hastalarda görülebilen ve hastaların kliniğinde önem taşıyan durumlardır. Lökoferez işlemi bu komplikasyonların gelişme olasılığı olan hastalarda kullanılabilir (42, 43).

Terapötik aferez uygulanabilecek durumları ve fayda görme durumlarını Amerika Kan Bankaları Birliği (American Association of Blood Banks: AABB) ve Amerika Aferez Derneği kategorize etmiştir (Tablo 2.4) (3).

Tablo 2.4. Terapötik aferez uygulamasında Amerika Aferez Derneği kategorileri

Kategori I	Primer veya standart tedavi, terapötik aferez uygulanabilir
Kategori II	Kabul edilebilir yan tedavi, terapötik aferez uygulanabilir
Kategori III	Terapötik aferez işlemi standart tedaviye dirençli hastalarda denenebilir tedavi
Kategori IV	Terapötik aferez işlemi kontrollü çalışmalarda etkisiz bulunmuş

Lökoferez işleminin semptomatik hiperlökositoz olması durumunda uygulanması ASFA kategorisi II olarak yani kabul edilebilir bir yan tedavi olarak kullanılmasının uygun olduğu belirlenmiştir. Lökoferez işleminin hiperlökositoz gelişmesi durumuna karşı profilaktik olarak uygulanmasında ise ASFA kategorisi III olarak yani standart tedaviye direnç gösteren hastalarda kullanılmasının uygun olduğu belirlenmiştir. Lökoferez işlemi ile kandaki lösemi hücreleri hızla uzaklaştırılmaktadır (3).

2.2.5. Lökoferez İşlemi Komplikasyonları

Terapötik aferez işlemine tolerasyon genel olarak oldukça iyi düzeyde gerçekleşmektedir. Sitrat ilişkili ekstremelerde uyuşma, göğüs ağrısı, sıkışma hissi gelişebilmektedir. Daha da nadir olarak hipotansiyon gelişmesi görülebilmektedir. İşleme bağlı ölüm olayı da oldukça nadirdir (44, 45, 46). Lökoferez işleminde intravasküler sıvı ve eritrosit hacim kaymasının daha sık olması, daha sık sitrat toksisitesi olması, trombositlerin dolaşımdan uzaklaştırılması gibi nedenlerle terapötik plazma değişimi ve eritrosit değişimi işlemlerinden daha sık yan etki yarattığı bilinmektedir (31).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma verileri retrospektif olarak Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde veya Hematoloji Yoğun Bakım Ünite'sinde yatarak takip edilen, lösemi hastalığı olan ve en az bir defa lökoferez tedavisi uygulanmış olan 67 hastanın hastane sistemi üzerindeki kayıtlarından elde edilmiştir. Araştırma Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasındaki hastaların verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği kesitsel tipte bir araştırmadır.

Araştırmaya alınma kriterleri:

- 18 yaş üzeri olmak
- Erişkin Hematoloji Kliniği'nde veya Hematoloji Yoğun Bakım'da yatışı olması
- Lösemi hastalığı olması
- En az bir defa lökoferez işlemi uygulanmış olması

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- 18 yaş altı olan hastalar
- Lösemi dışı hastalığı olup lökoferez işlemi uygulanan hastalar

Araştırmada lökoferez tedavisi verilmiş olan hastaların bu tedavi öncesinde ve sonrasındaki hemoglobulin (Hb), hematokrit (Htc), WBC, lenfosit, nötrofil, monosit, platelet sayısı, INR (Uluslararası Düzeltme Oranı), CRP (C-reaktif protein), BUN (kan üre azotu), kreatinin, AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin aminotransferaz), LDH, Na (sodyum), K (potasyum), Ca (kalsiyum), P (fosfor), albümin değerleri karşılaştırılmıştır. Hastaların ek hastalığı olma oranı ve mortalite oranları karşılaştırılmıştır. Hastaya lökoferez işlemi uygulanmasından itibaren hastanın sağ kalım durumu değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak belirtilmiş olup Kolmogorov Smirnov normallik testi ile incelenen sayısal değişkenlerin normal dağılımı değerlendirilmiştir. Oranların ve yüzdelerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapılmıştır. Bağımlı grup ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılıma uyduğu belirlenen verilerde bağımlı gruplarda T

testi, normal dağılımı uymadığı belirlenen verilerde ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kaplan Meier yaşam analizi ile lökoferez işlemi sonrasında hastaların sağ kalım durumu değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Araştırmaya alınan hastaların %65,7'sinin erkek, %59,7'sinin AML tanılı, %65,7'sinin takiplerde vefat ettiği, %7,5'inin erken dönemde yani ilk bir ayda vefat ettiği, %59,7'sinin yeni tanı aldığı, %71,6'sının 65 yaş altında olduğu, %70,1'inin eşlik eden komorbiditesinin olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

Değişken	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Kadın	23	34,3
	Erkek	44	65,7
Lösemi tanısı	Akut Miyeloid Lösemi	40	59,7
	Akut Lenfositik Lösemi	17	25,4
	Kronik Myeloid Lösemi	3	4,5
	Kronik Lenfositik Lösemi	7	10,4
Mortalite durumu	Vefat etmiş	44	65,7
	Vefat etmemiş	23	34,3
Erken mortalite durumu	Vefat etmiş	5	7,5
	Vefat etmemiş	62	92,5
Nüks/yeni tanı olma durumu	Yeni tanı almış	40	59,7
	Nüks etmiş	27	40,3
65 yaş ve üzeri veya altı olma durumu	65 yaş altı	48	71,6
	65 yaş ve üzeri	19	28,4
Komorbidite olma durumu	Komorbidite var	47	70,1
	Komorbidite yok	20	29,9
Toplam	67	100,0	

Komorbiditesi olduğu belirlenen hastaların %35,8'inin hipertansiyonu, %14,9'unun Diabetes Mellitus'unun, %6,0'ının kronik böbrek yetmezliğinin, %28,4'ünün koroner arter hastalığı ve aynı oranda hastanın hepatit B hastalığı olduğu, %11,9'unun kronik obstrüktif akciğer hastalığı, %7,5'inin osteoporoz hastalığı olduğu, araştırmaya alınan hastaların hiçbirinde guatr hastalığı olmadığı, %7,5'inin epilepsi hastalığı olduğu, %9,0'ının depresyon hastalığı, %3,0'ının glokom ve hipotiroidi hastalığı, %1,5'inin de hipoparatiroidi hastalığı olduğu saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların komorbidite durumları

Değişken		Sayı (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon	Var	24	35,8
	Yok	43	64,2
Diabetes Mellitus	Var	10	14,9
	Yok	57	85,1
Kronik böbrek yetmezliği	Var	4	6,0
	Yok	63	94,0
Koroner arter hastalığı	Var	19	28,4
	Yok	48	71,6
Hepatit B hastalığı	Var	19	28,4
	Yok	48	71,6
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	Var	8	11,9
	Yok	59	88,1
Osteoporoz hastalığı	Var	5	7,5
	Yok	62	92,5
Guatr hastalığı	Var	0	0,0
	Yok	37	100,0
Epilepsi	Var	5	7,5
	Yok	62	92,5
Depresyon	Var	6	9,0
	Yok	61	91,0
Glokom	Var	2	3,0
	Yok	65	97,0
Hipoparatiroidi	Var	1	1,5
	Yok	66	98,5
Hipotiroidi	Var	2	3,0
	Yok	65	97,0

Araştırmaya alınan hastaların yaş ortalamasının $54,0 \pm 20,0$, uygulanan lökoferez işlemi seans sayısı ortalamasının $2,1 \pm 1,7$ olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların yaş, boy, kilo, Beden Kitle İndeksi(BKİ), bel çevresi ile Sistolik Kan Basıncı (SKB), Diyastolik Kan Basıncı (DKB) ölçümlerinin değerleri

Değişken	Ortalama \pm Standart Sapma	Minimum- Maksimum
Yaş	$54,0 \pm 20,0$	18-88
Lökoferez işlem sayısı	$2,1 \pm 1,7$	1-11

4.2. Hastaların Lökoferez İşlemi Öncesi ve Sonrası Bazı Ortalama ve Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılması

Araştırma grubunun lökoferez işlemi öncesi ve sonrası kan testleri ile belirlenen Hb, K, Ca değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması aşağıdaki tabloda yer almaktadır. Lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında Hb ve K değerleri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Lökoferez işlemi sonrasında Ca değeri ortalamasının ($8,10\pm 0,80$) lökoferez işlemi öncesi ortalamasından ($8,68\pm 0,88$) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında Hb, K, Ca değerleri ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama \pm Standart Sapma	Minimum- Maksimum	P değeri
Öncesi Hb	8,99 \pm 1,88	4,0-15,0	0,695
Sonrası Hb	9,07 \pm 1,47	5,0-14,2	
Öncesi K	4,01 \pm 0,87	1,8-6,5	0,756
Sonrası K	4,05 \pm 0,84	2,5-7,5	
Öncesi Ca	8,68 \pm 0,88	7,0-12,0	<0,001
Sonrası Ca	8,10 \pm 0,80	5,7-10,5	

Hb: Hemoglobulin, K: Potasyum, Ca:kalsiyum.

Lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında Htc, INR, CRP, Na, AST, ALT değerleri ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

Lökoferez işlemi sonrası WBC sayısı ortancasının ($46,50$), lökoferez işlemi öncesi ortancasından ($158,73$) daha düşük olduğu görülmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Lökoferez işlemi sonrası lenfosit sayısı ortancasının ($7,46$), lökoferez işlemi öncesi ortancasından ($26,29$) daha düşük olduğu görülmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Lökoferez işlemi sonrası nötrofil sayısı ortancasının ($4,79$), lökoferez işlemi öncesi ortancasından ($10,22$) daha düşük olduğu görülmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Lökoferez işlemi sonrası monosit sayısı ortancasının ($15,22$), lökoferez işlemi öncesi ortancasından ($69,13$) daha düşük olduğu

görölmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Lökoferez işlemi sonrası platelet sayısı ortancasının (38,50), lökoferez işlemi öncesi ortancasından (47,00) daha düşük olduğu görölmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Lökoferez işlemi sonrası BUN ortancasının (21,91), lökoferez işlemi öncesi ortancasından (15,91) daha yüksek olduğu görölmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Lökoferez işlemi sonrası kreatinin sayısı ortancasının (0,85), lökoferez işlemi öncesi ortancasından (0,95) daha düşük olduğu görölmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Lökoferez işlemi sonrası LDH ortancasının (840,0), lökoferez işlemi öncesi ortancasından (940,0) daha düşük olduğu görölmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Lökoferez işlemi sonrası P ortancasının (3,80), lökoferez işlemi öncesi ortancasından (3,20) daha yüksek olduğu görölmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.5)

Lökoferez işlemi sonrası albümin ortancasının (3,10), lökoferez işlemi öncesi ortancasından (3,30) daha düşük olduğu görölmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında laboratuvar ortancalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca Değeri	Minimum-Maksimum	P değeri
Öncesi Htc	28,01±6,01	27,80	10,6-48,8	0,122
Sonrası Htc	27,40±4,90	27,80	12,0-43,9	
Öncesi WBC	214,54±176,38	158,73	0,7-957,1	<0,001
Sonrası WBC	66,51±81,71	46,50	1-526	
Öncesi lenfosit	103,27±174,17	26,29	0,24-908,48	<0,001
Sonrası lenfosit	30,33±70,29	7,46	0,07-501,79	
Öncesi nötrofil	28,61±60,43	10,22	0,14-417,81	<0,001
Sonrası nötrofil	15,74±40,52	4,79	0,03-317,30	
Öncesi monosit	78,25±65,19	69,13	0,09-347,82	<0,001
Sonrası monosit	22,52±27,62	15,22	0,02-168,28	
Öncesi platelet	75,42±94,53	47,00	11-574	<0,001
Sonrası platelet	48,79±48,68	38,50	4-316	
Öncesi INR	1,24±0,40	1,25	0-2,49	0,083
Sonrası INR	1,23±0,26	1,20	0,80-2,20	
Öncesi CRP	7,25±6,98	5,19	0-34	0,592
Sonrası CRP	8,33±8,41	5,36	0-36	
Öncesi BUN	22,45±19,31	15,91	5,4-88,7	<0,001
Sonrası BUN	29,78±22,31	21,91	6-114	
Öncesi kreatinin	1,26±1,42	0,95	0-12	0,034
Sonrası kreatinin	1,15±0,81	0,85	0,46-4,91	
Öncesi AST	51,33±57,55	35,00	13-347	0,417
Sonrası AST	53,91±60,13	33,50	8-385	
Öncesi ALT	36,46±33,13	26,00	6-166	0,129
Sonrası ALT	42,59±37,32	27,00	7-156	
Öncesi LDH	1464,6±1686,7	940,0	200-11540	0,003
Sonrası LDH	1284,3±1437,9	840,0	173-7087	
Öncesi Na	137,47±4,13	138,0	120,0-145,0	0,858
Sonrası Na	137,79±5,10	138,0	127,0-159,0	
Öncesi P	3,32±1,59	3,20	0,7-7,9	0,006
Sonrası P	4,07±2,42	3,80	0,7-13,6	
Öncesi albümin	3,24±0,55	3,30	2,0-4,3	0,001
Sonrası albümin	3,02±0,55	3,10	1,6-4,0	

Htc: Hematokrit, WBC: Beyaz kan hücresi sayısı, INR: Uluslararası Düzeltme Oranı, CRP: C-reaktif protein, BUN: kan üre azotu, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Na: Sodyum, P: Fosfor

4.3. Hastaların Komorbidite Olma Oranı ile Mortalite Oranlarının, 65 Yaş ve Üzeri veya 65 Yaş Altı Olma Oranları ile Cinsiyetlerinin ve Lösemi Tanılarının Oranlarının Karşılaştırılması

Araştırmaya alınan hastalardan vefat etmiş olanların komorbiditesi olma sıklığının (%77,3) vefat etmemiş hastaların komorbiditesi olma sıklığından (%56,5) daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p=0,078$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların komorbiditesi olma oranı ile mortalite oranlarının karşılaştırılması

Değişken	Komorbidite olma durumu					
	Var		Yok		Toplam**	
Mortalite durumu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Vefat etmiş	34	77,3	10	22,7	44	65,6
Vefat etmemiş	13	56,5	10	43,5	23	34,4
Toplam	47	70,1	20	29,9	67	100,0

Ki-kare=3,106; p=0,078 **:sütun yüzdesi alınmıştır.

Komorbiditesi olan hastaların 65 yaş ve üzeri olma sıklığının (%89,5) 65 yaş altı olma sıklığından (%62,5) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Komorbiditesi olmayan hastaların 65 yaş altı olma sıklığının (%37,5) 65 yaş ve üzeri olma sıklığından (%10,5) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların komorbiditesi olma oranı ile 65 yaş altı ve üzeri olma oranlarının karşılaştırılması

Değişken	Komorbidite olma durumu					
	Var		Yok		Toplam**	
65 yaş altı ve üzeri olma	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
65 yaş altı	30	62,5	18	37,5	48	71,6
65 yaş ve üzeri	17	89,5	2	10,5	19	28,4
Toplam	47	70,1	20	29,9	67	100,0

Ki-kare=4,730; p=0,030 **:sütun yüzdesi alınmıştır.

Hastaların 65 yaş altı olanların kadın cinsiyette olma sıklığının (%87,0) erkek cinsiyet olma sıklığından (%63,6) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Hastaların 65 yaş ve üzeri olanların erkek cinsiyette olma

sıklığının (%36,4) kadın cinsiyet olma sıklığından (%13,0) istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların 65 yaş altı veya üzeri olma oranı ile mortalite oranlarının karşılaştırılması

Değişken	65 yaş altı veya üzeri olma durumu					
	65 yaş altı		65 yaş ve üzeri		Toplam**	
Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Erkek	28	63,6	16	36,4	44	65,7
Kadın	20	87,0	3	13,0	23	34,3
Toplam	48	71,6	19	28,4	67	100,0

Ki-kare=4,043; p=0,044 **:sütun yüzdesi alınmıştır.

Hastaların 65 yaş altı olanların AML tanısı olma sıklığının (%72,5) diğer tanıları olma sıklıklarından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastaların 65 yaş ve üzeri olanların KLL olma sıklığının (%57,1) diğer tanıları olma sıklıklarından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların 65 yaş altı veya üzeri olma oranı ile lösemi tanıları oranlarının karşılaştırılması

Değişken	65 yaş altı veya üzeri olma durumu					
	65 yaş altı		65 yaş ve üzeri		Toplam**	
Lösemi tanısı	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
AML	29	72,5	11	27,5	40	59,7
ALL	14	82,4	3	17,6	17	25,3
KML	2	66,7	1	33,3	3	4,5
KLL	3	42,9	4	57,1	7	10,5
Toplam	48	71,6	19	28,4	67	100,0

Ki-kare=3,866; p=0,276 **:sütun yüzdesi alınmıştır.

4.4. Hastaların lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında WBC ve LDH ortalamalarının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre karşılaştırılması

Tüm hastalarda lökoferez işlemi sonrasında WBC ortalamasının ($66,5 \pm 81,7$) lökoferez işlemi öncesinde ölçülmüş olan WBC ortalamasından ($214,5 \pm 176,3$)

istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0,001). Lökoferez işlemi sonrasında WBC sayısının azalma yüzdesi %68,9 olarak belirlenmiştir.

65 yaş altı hastalarda lökoferez işlemi sonrasında WBC ortalamasının lökoferez işlemi öncesinde ölçülmüş olan WBC ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Lökoferez işlemi sonrasında hastaların WBC ortalaması %63,3 azalmıştır. 65 yaş altı hastalarda lökoferez işlemi sonrasında LDH ortalamasının lökoferez işlemi öncesinde ölçülmüş olan LDH ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Lökoferez işlemi sonrasında hastaların LDH ortalaması %8,0 azalmıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. 65 yaş altı hastalarda WBC ve LDH ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca Değeri	Minimum-Maksimum	Azalma yüzdesi	P değeri
Öncesi WBC	197,84±144,76	161,9	0,7-682,0	63,3	<0,001
Sonrası WBC	62,71±66,15	47,85	1-374		
Öncesi LDH	1547,44±1942,54	903,5	203-11540	8,0	0,047
Sonrası LDH	1422,17±1641,76	866,5	173-7087		

WBC: Beyaz kan hücresi sayısı, LDH: Laktat Dehidrogenaz.

65 yaş ve üzeri hastalarda lökoferez işlemi sonrasında WBC ortalamasının lökoferez işlemi öncesinde ölçülmüş olan WBC ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Lökoferez işlemi sonrasında hastaların WBC ortalaması %70,3 azalmıştır. 65 yaş ve üzeri hastalarda lökoferez işlemi sonrasında LDH ortalamasının lökoferez işlemi öncesinde ölçülmüş olan LDH ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Lökoferez işlemi sonrasında hastaların LDH ortalaması %25,4 azalmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. 65 yaş ve üzeri hastalarda WBC ve LDH ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca Değeri	Minimum-Maksimum	Azalma yüzdesi	P değeri
Öncesi WBC	256,74±238,17	138,14	91,1-957,1	70,3	<0,001
Sonrası WBC	76,10±113,67	45,05	8-526		
Öncesi LDH	1255,32±717,18	1272,0	200-2734	25,4	0,014
Sonrası LDH	936,26±598,98	826,0	221-2569		

WBC: Beyaz kan hücresi sayısı, LDH: Laktat Dehidrogenaz.

4.5. Hastalara Uygulanan Lökoferez İşlemi Sayısının Lösemi Tanısına ve 65 Yaş ve Üzeri veya 65 Yaş Altı Olma Durumuna Göre Dağılımının Değerlendirilmesi

Tüm hastalarda lösemi tanılarına göre lökoferez yapıma sayıları karşılaştırıldığında AML, ALL, KML, KLL hastalarının lökoferez işlemi yapıma sayısında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Ki-kare değeri: 16, 402; p: 0,565). Aşağıdaki tablolarda lösemi tanılarının her biri 65 yaş ve üzeri ve 65 yaş altı gruplara ayrılarak lökoferez işlem sayısına göre değerlendirilmiştir.

AML hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. AML hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı

Değişken	65 yaş altı veya üzeri olma durumu					
	65 yaş altı		65 yaş ve üzeri		Toplam**	
Lökoferez işlem sayısı	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
1	15	78,9	4	21,1	19	47,5
2	10	66,7	5	33,3	15	37,5
3	2	66,7	1	33,3	3	7,5
4	1	100,0	0	0,0	1	2,5
5	1	50,0	1	50,0	2	5,0
Toplam	29	72,5	11	27,5	40	100,0

Ki-kare=1,590; p=0,810 **:sütun yüzdesi alınmıştır.

ALL hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı hastalarda istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği, 65 yaş ve üzeri 2 kişiye 6 defa lökoferez işlemi yapılmışken 65 yaş altında kimseye 6 defa lökoferez işlemi yapılmadığı belirlenmiştir. 65 yaş üzeri hastalara 6 defa lökoferez yapıma sıklığının 65 yaş altı hastalardan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. ALL hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı

Değişken	65 yaş altı veya üzeri olma durumu					
	65 yaş altı		65 yaş ve üzeri		Toplam**	
Lökoferez işlem sayısı	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
1	6	85,7	1	14,3	7	41,2
2	4	100,0	0	0,0	4	23,5
3	2	100,0	0	0,0	2	11,8
5	1	100,0	0	0,0	1	5,9
6	0	0,0	2	100,0	2	11,7
11	1	100,0		0,0	1	5,9
Toplam	14	82,4	3	17,6	17	100,0

Ki-kare=11,102; p=0,049 **:sütun yüzdesi alınmıştır.

KML hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. KML hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı

Değişken	65 yaş altı veya üzeri olma durumu					
	65 yaş altı		65 yaş ve üzeri		Toplam**	
Lökoferez işlem sayısı	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
1	1	100,0	0	0,0	1	33,3
2	1	100,0	0	0,0	1	33,3
3	0	0,0	1	100,0	1	33,3
Toplam	2	66,7	1	33,3	3	100,0

Ki-kare=3,000; p=0,223 **:sütun yüzdesi alınmıştır.

KLL hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. KLL hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı

Değişken	65 yaş altı veya üzeri olma durumu					
	65 yaş altı		65 yaş ve üzeri		Toplam**	
Lökoferez işlem sayısı	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
1	2	100,0	0	0,0	2	28,6
2	0	0,0	3	100,0	3	42,8
3	1	100,0	0	0,0	1	14,3
4	0	0,0	1	100,0	1	14,3
Toplam	3	42,9	4	57,1	7	100,0

*Ki-kare=7,000; p=0072, **:sütun yüzdesi alınmıştır.*

4.6. Hastaların Erken ve Genel Mortalite Oranlarının 65 Yaş ve Üzeri veya 65 Yaş Altı Olan Hastalarda Lösemi Tanısına Göre Karşılaştırılması

Tüm hastalar değerlendirildiğinde mortalite gelişen hastalarda 65 yaş ve üzeri (%52,6) veya 65 yaş altı olma (%58,3) sıklığının istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olmadığı belirlenmiştir (Ki-kare değeri:0,0180; p:0,671). Erken mortalite durumu ilk bir ayda mortaliteyi değerlendirmekte olup 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olan hastalarda erken mortalite sıklığının istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olmadığı belirlenmiştir (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Erken mortalite durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı

Değişken	65 yaş altı veya üzeri olma durumu					
	65 yaş altı		65 yaş ve üzeri		Toplam**	
Mortalite durumu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Vefat etmiş	3	60,0	2	40,0	5	7,5
Vefat etmemiş	45	72,6	17	27,4	62	92,5
Toplam	48	71,6	19	28,4	67	100,0

*Fisher exact testi p=0,617**:*sütun yüzdesi alınmıştır.

AML hastalarında mortalite gelişme durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermediği belirlenmiştir (p>0,05) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. AML hastalarında mortalite durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı

Değişken	65 yaş altı veya üzeri olma durumu					
	65 yaş altı		65 yaş ve üzeri		Toplam**	
Mortalite durumu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Vefat etmiş	19	65,5	10	34,5	29	72,5
Vefat etmemiş	10	90,9	1	9,1	11	27,5
Toplam	29	72,5	11	27,5	40	100,0

Ki-kare=2,579; p=0,108 **:sütun yüzdesi alınmıştır.

ALL hastalarında mortalite gelişme durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. ALL hastalarında mortalite durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı

Değişken	65 yaş altı veya üzeri olma durumu					
	65 yaş altı		65 yaş ve üzeri		Toplam**	
Mortalite durumu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Vefat etmiş	8	80,0	2	20,0	10	58,8
Vefat etmemiş	6	85,7	1	14,3	7	41,2
Toplam	14	82,4	3	17,6	17	100,0

Ki-kare=0,093; p=0,761 **:sütun yüzdesi alınmıştır.

KLL hastalarında mortalite gelişme durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. KLL hastalarında mortalite durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı

Değişken	65 yaş altı veya üzeri olma durumu					
	65 yaş altı		65 yaş ve üzeri		Toplam**	
Mortalite durumu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Vefat etmiş	1	100,0	0	0,0	1	33,3
Vefat etmemiş	1	50,0	1	50,0	2	66,7
Toplam	2	66,7	1	33,3	3	100,0

Ki-kare=0,750; p=0,386 **:sütun yüzdesi alınmıştır.

KML hastalarında mortalite gelişme durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.20).

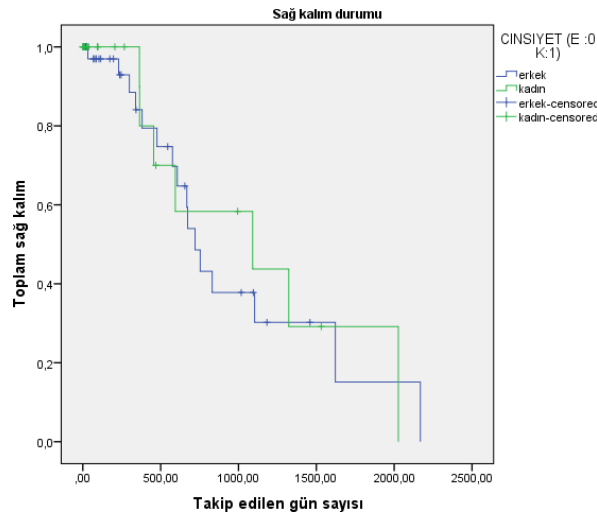
Tablo 4.20. KML hastalarında mortalite durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre dağılımı

Değişken	65 yaş altı veya üzeri olma durumu					
	65 yaş altı		65 yaş ve üzeri		Toplam**	
Mortalite durumu	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Vefat etmiş	1	25,0	3	75,0	4	57,1
Vefat etmemiş	2	66,7	1	33,3	3	42,9
Toplam	3	42,9	4	57,1	7	100,0

Ki-kare=1,215; p=0,270 **:sütun yüzdesi alınmıştır.

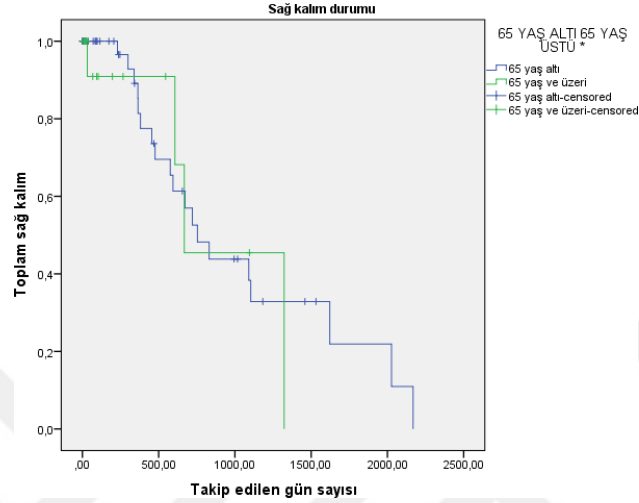
4.7. Hastaların Cinsiyetleri, 65 Yaş ve Üzeri veya 65 Yaş Altı Olma Durumu, Nüks Gelişmesi veya Yeni Tanı Almış Olma Durumu, Komorbiditesi Olma Durumuna Göre Kaplan-Meier Yaşam Analizi Sonuçları

Hastaların kadın veya erkek olma durumuna göre yaşam analizi yapıldığında takip süresinin ilk, orta ve son dönemlerindeki sağ kalımın cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda değişmediği belirlenmiştir (Log Rank (Mantel-Cox) $p=0,816$; Breslow (Generalized Wilcoxon) $p=0,629$; Tarone-Ware $p=0,162$) (Şekil 4.1).



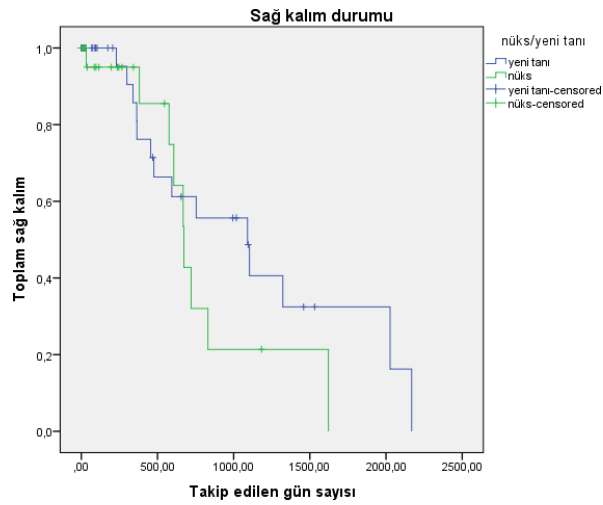
Şekil 4.1. Hastaların cinsiyetine göre sağ kalım durumu çizelgesi

Hastaların 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre yaşam analizi yapıldığında takip süresinin ilk, orta ve son dönemlerindeki sağ kalımın 65 yaş altı ve üstü olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda değişmediği belirlenmiştir (Log Rank (Mantel-Cox) $p=0,778$; Breslow (Generalized Wilcoxon) $p=0,773$; Tarone-Ware $p=0,833$) (Şekil 4.2).



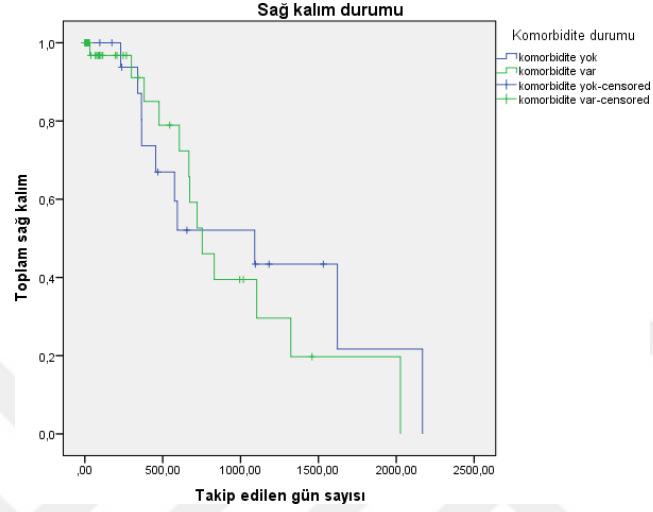
Şekil 4.2. Hastaların 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre sağ kalım durumu çizelgesi

Hastaların nüks gelişmesi veya yeni tanı almış olma durumuna göre yaşam analizi yapıldığında takip süresinin ilk, orta ve son dönemlerindeki sağ kalımın nüks gelişen veya yeni tanı almış olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda değişmediği belirlenmiştir (Log Rank (Mantel-Cox) $p=0,304$; Breslow (Generalized Wilcoxon) $p=0,612$; Tarone-Ware $p=0,473$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hastalarda nüks gelişmesi veya hastaların yeni tanı almış olma durumuna göre sağ kalım durumu çizelgesi

Hastaların komorbiditesi olma durumuna göre yaşam analizi yapıldığında takip süresinin ilk, orta ve son dönemlerindeki sağ kalımın komorbiditesi olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda değişmediği belirlenmiştir (Log Rank (Mantel- Cox) $p=0,701$; Breslow (Generalized Wilcoxon) $p=0,834$; Tarone-Ware $p=0,996$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Hastaların komorbiditesi olma durumuna göre sağ kalım durumu çizelgesi

5. TARTIŞMA

Lösemi hastalığında kan hücrelerinin bazılarında kontrolsüz artış olması diğer kan hücrelerinin görevlerini yerine getirememelerine neden olabilmektedir (1). Lösemilerde oluşan hiperlökositoz tablosunda periferik kanda lökosit sayısının aşırı artışı sonucunda hayati tehlike oluşturan bir klinik durum gelişebilmektedir. Lökosit sayısının aşırı artışı sonucunda organ yetmezliği ve erken ölümler gibi tablolar gelişebilmektedir. Lökositler çeşitli organlarda birikerek dispne, hipoksi, taşikardi ve merkezi sinir sistemi bulguları gibi klinik bulguların oluşmasına neden olabilmektedir. Lökostaz denilen bu klinik durum özellikle akut lösemili hastalarda hayati önem taşımaktadır (2). Lösemilerde ve hiperlökositoz tablosunda uygulanabilen lökoferez işlemi ile normal lökositler toplanabilmekte, dolaşımdaki fazla lökositler uzaklaştırılabilmektedir. Lökoferez işlemi hiperlökositoz tablosu oluşumuna karşı yan bir tedavi olarak uygulanabildiği gibi profilaktik olarak da uygulanabilmektedir (3). Dicle Üniversitesi'nde yapılan bir araştırmada terapötik sitaferezin en sık hiperlökositoz tablosu olan lösemi hastalarına uygulandığı rapor edilmiştir (47).

Bu araştırma Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında lösemi hastalığı olan ve en az bir defa lökoferez işlemi uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilerek yapılmış olup araştırma evreni dışlama ve dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan oluşmaktadır. Bu araştırma evreninin herhangi bir genellenebilirliği olmamakla birlikte araştırma sadece kendi örneklemini temsil etmektedir. Araştırmanın retrospektif yapısı nedeniyle kayıt altına alınmış değişkenler değerlendirilmiştir. Hastaların lökoferez tedavisi aldıktan sonra takip edilerek istenen değerlerin toplanabileceği prospektif tipte araştırmaların planlanması daha kapsamlı değerlendirmelerin yapılmasına yardımcı olacaktır.

Bu araştırma bulgularında lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında değerlendirilen kan değerlerinde Hb, Htc değerlerinin anlamlı olarak değişmediği tespit edilmiştir. Benzer olarak Trakya Üniversitesi'nde yapılmış bir araştırmada da bu değerlerde anlamlı değişiklik olmadığı rapor edilmiştir (48). Terapötik lökoferez uygulanan bir vaka serisinde de hastaların Hb değerlerinin lökoferez işlemi sonrasında düştüğü belirlenmiştir. Bu bulgu da araştırmamız ile benzerlik göstermektedir (49).

Bu araştırmada lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında WBC, trombosit, albümin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme olduğu görülmüş olup Trakya

Üniversitesi'nde yapılmış araştırmada da benzer olarak bu değerlerde anlamlı düşme görüldüğü bildirilmiştir (48). Terapötik lökoferez uygulanan vaka serisinde de araştırmamıza benzer olarak WBC değerlerinde lökoferez işlemi sonrasında düşme olduğu saptanmıştır.

Araştırmamızda lökoferez işlemi sonrası WBC düşme yüzdesi %68,9 bulunmuşken bu vaka serisinde %5,1'den %84,0'a değişen yüzdelerde azalma olduğu görülmüştür (49). Yapılan başka araştırmalarda ise lösemi hastalarında lökoferez işlemi sonrasında %20,0-90,0 arasında değişen değerlerde WBC yüzdesinin azaldığı bildirilmiştir (28,50). Bu durum araştırmamızda uygulanan işlemin başarısını ifade etmektedir. İnönü Üniversitesi'nde daha önce yapılmış olan bir araştırmada 65 yaş altı lösemi hastalarında WBC düşme yüzdesi %50,6 iken 65 yaş üzeri lösemi hastalarında WBC düşme yüzdesi %54,6 olarak rapor edilmiştir (51). Bu araştırmada 65 yaş altında ve üzerindeki hastaların lökoferez işlemi sonrasındaki WBC azalması karşılaştırılmış olup iki yaş grubunda da istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu tespit edilmiştir. 65 yaş altı lösemi hastalarında WBC düşme yüzdesi %63,3 iken 65 yaş üzeri lösemi hastalarında WBC düşme yüzdesi %70,3 olarak belirlenmiştir. WBC sayısında anlamlı oranda düşme olması lökoferez işleminin başarılı olduğunu göstermektedir. 65 yaş üzeri grupta lökoferez işlemi sonrasında WBC sayısında daha fazla düşme olması bu yaş grubunda daha fazla sayıda lökoferez uygulanması, bu yaş grubundaki lösemilerin lökoferez işlemine daha iyi yanıt vermesi gibi nedenlere bağlı olabilir. 65 yaş ve üzeri grupta lökoferez işlemi sonrasında WBC sayısında daha fazla düşme olmasının nedenleri hem lösemi tipleri hem de olası karıştırıcı faktörler değerlendirmeye alınarak ileri bir araştırma ile araştırılabilir.

İnönü Üniversitesi'nde daha önce yapılmış olan araştırmada AML ve ALL hastalarında lökoferez işlemi sayısının 65 yaş altı ve üzeri olan gruplarda anlamlı değişmediği rapor edilmiştir (51). Bu araştırmada farklı olarak 65 yaş altı ve üzeri olan gruplarda AML, KLL, KML lösemisi olan hastalarda lökoferez işlemi yapılma sayısının anlamlı farklı olmadığı, sadece ALL tanılı 65 yaş üzeri hastalarda 6 defa lökoferez yapılma oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun nedeni ileri yaşlarda ALL hastalarında hiperlökositoza bağlı lökoferez ihtiyacının daha fazla olması olabilir.

Lökoferez işlemi sonrasında bu araştırmada lenfosit, nötrofil ve monosit değerlerinin anlamlı olarak düştüğü görülmüştür. WBC'nin yanı sıra bu hücrelerin de lökoferez ile kandan temizlendiği belirlenmiştir. Kanın pıhtılaşma parametrelerini

gösteren INR ve kandaki enfeksiyonu gösteren CRP değerlerinin lökoferez işleminden etkilenmediği görülmüştür.

Bu araştırmada K, Na, AST, ALT değerlerinin lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında anlamlı değişiklik göstermediği saptanmıştır. Doku hasarını gösteren LDH enziminin lökoferez sonrasında düştüğü tespit edilmiştir. İnönü Üniversitesi'nde daha önce yapılmış olan bir araştırmada 65 yaş altı lösemi hastalarında lökoferez işlemi sonrasında LDH düşme yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı olarak %43,9 iken 65 yaş üzeri lösemi hastalarında LDH düşme yüzdesi %52,4 olarak bulunmuştur (51). Bu araştırmada ise 65 yaş altı hastalarda lökoferez işlemi sonrasında LDH düşme yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı olarak LDH enzimi azalması %8,0 olarak, 65 yaş üzeri hastalarda ise %25,4 olarak belirlenmiştir. Bu durum LDH enziminin lökoferez işlemi ile kandan temizlendiğini ve 65 yaş ve üzeri grupta daha yüksek oranda kandan temizlenme olduğunu düşündürmektedir. Ca değerlerinin lökoferez işlemi sonrasında düştüğü, P değerlerinin ise lökoferez işlemi sonrasında yükseldiği görülmüştür. Lökoferez işlemi uygulanan hastaların Ca ve P değerlerinin aralıklı takibi faydalı olabilir.

Lökoferez işlemi sonrasında BUN değerlerinin arttığı, kreatinin değerlerinin ise düştüğü saptanmıştır. Böbrek işlevi açısından bu değerlerin lökoferez işlemi sonrasında takip edilmesi faydalı olabilir.

Bu araştırmada tüm hastalardaki komorbidite oranı %70,1 bulunmuş olup en sık komorbiditenin %35,8 ile hipertansiyon olduğu tespit edilmiştir. Takiplerde vefat etmiş olan hastaların komorbiditesi olma sıklığının (%77,3) vefat etmemiş hastalardan (%56,5) daha yüksek olduğu ancak anlamlı olmadığı görülmüştür. Komorbiditesi olan hastaların daha yüksek oranda mortalitesinin olması lökoferez işlemine alınacak hastaların komorbidite açısından değerlendirilmesi ve gereken önlemlerin alınmasının önemini göstermektedir. Daha önce İnönü Üniversitesi'nde yapılmış olan bir araştırmada 65 yaş altı ve üzeri hastaların komorbidite oranlarında anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir (51). Bu araştırmada 65 yaş üzeri lökoferez işlemi uygulanan lösemi hastalarının komorbiditesi olma sıklığının (%89,5) 65 yaş altı hastalardan (%37,5) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum ilerleyen yaşlardaki hastalarda lökoferez işlemi uygulanırken daha dikkatli değerlendirme gerektiğini düşündürmektedir.

Bu aarştırmada erken mortalite oranı %7,5, toplam mortalite oranı %65,7 olarak bulunmuştur. İnönü Üniversitesi'nde daha önce yapılmış olan çalışmada erken mortalite oranı 65 yaş altındaki lökoferez uygulanan lösemi hastalarında %4,8, toplam mortalite oranı %47,6 olarak bildirilmiştir. 65 yaş ve üzerindeki lökoferez uygulanan lösemi hastalarında %16,7, toplam mortalite oranı %66,7 olarak rapor edilmiştir (51). Bu aarştırmada ise erken mortalite oranı 65 yaş altındaki lökoferez uygulanan lösemi hastalarında %6,2, toplam mortalite oranı %58,3 olarak belirlenmiştir. 65 yaş ve üzerindeki lökoferez uygulanan lösemi hastalarında %10,5, toplam mortalite oranı %52,6 olarak bulunmuştur. Bu aarştırma daha geniş örneklem ile yapılmış olup AML, ALL, KLL ve KML hastalarının tümünü kapsamaktadır. Saptanan farklılık bu durumdan kaynaklanmış olabilir.

Bu aarştırmada hastaların tümünün 65 yaş altı ve 65 yaş ve üzeri olma durumuna göre mortalite sıklıkları karşılaştırıldığında yaş gruplarına göre mortalite sıklıklarında anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Lösemi türlerine göre değerlendirildiğinde de mortalitenin yaş gruplarına göre değişmediği tespit edilmiştir. İnönü Üniversitesi'nde daha önce yapılan aarştırmada da benzer bulgular elde edilmiştir (51). Örneklem genişletilerek bu analizlerin tekrarlanması ve takip çalışması ile mortalite sonuçlarının değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

Bir aarştırmada lökoferez işlemi sonrasında AML hastalarında 28 günlük mortalite değerlendirilmiş olup lökoferez işleminin mortalite üzerinde olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir. Uzun vadeli mortalite değerlendirildiğinde ise mortalite oranlarında anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür (52). Bu aarştırmada da AML hastaları 65 yaş altı ve üzeri olarak gruplandırılıp uzun vadeli sağkalım analizi uygulandığında lökoferez işlemi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı bulunmuştur.

Bu aarştırmada tüm lösemi hastalarında yapılan yaşam analizinde 65 yaş altı ve 65 yaş ve üzeri hastaların, erkek veya kadın olan hastaların, nüks geliştirmiş veya yeni tanı almış olan hastaların, komorbiditesi olan veya olmayan hastaların lökoferez işlemi sonrasındaki ilk, orta ve son dönemlerindeki sağ kalımının anlamlı oranda değişmediği saptanmıştır. Sağkalımı etkileyen değişkenlerin tanı konulmasından itibaren başka bir aarştırma ile daha geniş değerlendirilmesi uygun olacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Araştırmaya alınan hastaların %65,7'sinin takiplerde vefat ettiği, %7,5'inin erken dönemde yani ilk bir ayda vefat ettiği, %59,7'sinin yeni tanı aldığı, %71,6'sının 65 yaş altında olduğu, %70,1'inin eşlik eden komorbiditesinin olduğu belirlenmiştir
- Komorbiditesi olduğu belirlenen hastaların en yüksek sıklıkla hipertansiyonu ve Diabetes Mellitus hastalığı olduğu saptanmıştır.
- Araştırmaya alınan hastaların yaş ortalamasının 54,0±20,0, uygulanan lökoferez işlemi seans sayısı ortalamasının 2,1±1,7 olduğu tespit edilmiştir.
- Lökoferez işlemi öncesi ve sonrasında Hb, Htc, INR, CRP, Na, K, AST, ALT değerleri ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Lökoferez işlemi sonrası P ortancasının daha yüksek olduğu görülmüş olup bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Lökoferez işlemi sonrasında Ca değeri ortalamasının lökoferez işlemi öncesi ortalamasından anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Lökoferez işlemi uygulanan hastaların Ca ve P değerlerinin aralıklı takibi faydalı olabilir. Lökoferez işlemi sonrası LDH ortancasının, lökoferez işlemi öncesi ortancasından daha düşük olduğu görülmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Lökoferez işlemi sonrası albümin ortancasının daha düşük olduğu görülmüş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.
- Lökoferez işlemi sonrası WBC, lenfosit, nötrofil, monosit, platelet sayısı ortancasının daha düşük olduğu görülmüş olup bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır.
- Lökoferez işlemi sonrası BUN ortancasının, lökoferez işlemi öncesi ortancasından daha yüksek olduğu görülmüş olup bu farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). Lökoferez işlemi sonrası kreatinin sayısı ortancasının, lökoferez işlemi öncesi ortancasından daha düşük olduğu görülmüş olup anlamlı olduğu saptanmıştır. Böbrek işlevi açısından bu değerlerin lökoferez işlemi sonrasında takip edilmesi faydalı olabilir.

- Araştırmaya alınan hastalardan vefat etmiş olanların komorbiditesi olma sıklığının vefat etmemiş hastaların komorbiditesi olma sıklığından daha yüksek olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Komorbiditesi olan hastaların daha yüksek oranda mortalitesinin olması lökoferez işlemine alınacak hastaların komorbidite açısından değerlendirilmesi ve gereken önlemlerin alınmasının önemini göstermektedir.
- Komorbiditesi olan hastaların 65 yaş ve üzeri olma sıklığının anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Hastaların 65 yaş altı olanların AML tanısı olma sıklığının diğer tanıları olma sıklıklarından anlamlı oranda daha yüksek olduğu bulunmuştur.
- Hastaların 65 yaş ve üzeri olanların KLL olma sıklığının diğer tanıları olma sıklıklarından istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır.
- Tüm hastalarda lökoferez işlemi sonrasında WBC ortalamasının lökoferez işlemi öncesinde ölçülmüş olan WBC ortalamasından anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Lökoferez işlemi sonrasında WBC sayısının azalma yüzdesi %68,9 olarak belirlenmiştir. Bu durum araştırmamızda uygulanan işlemin başarısını ifade etmektedir.
- 65 yaş altı hastalarda lökoferez işlemi sonrasında WBC ortalamasının anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Lökoferez işlemi sonrasında hastaların WBC ortalaması %63,3 azalmıştır. 65 yaş altı hastalarda lökoferez işlemi sonrasında LDH ortalamasının anlamlı oranda daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Lökoferez işlemi sonrasında hastaların LDH ortalaması %8,0 azalmıştır.
- 65 yaş ve üzeri hastalarda lökoferez işlemi sonrasında WBC ortalamasının anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Lökoferez işlemi sonrasında hastaların WBC ortalaması %70,3 azalmıştır. 65 yaş ve üzeri grupta lökoferez işlemi sonrasında WBC sayısında 65 yaş altı gruba göre daha fazla düşme olmasının nedenleri hem lösemi tipleri hem de olası karıştırıcı faktörler değerlendirmeye alınarak ileri bir araştırma ile araştırılabilir.

- 65 yaş ve üzeri hastalarda lökoferez işlemi sonrasında LDH ortalamasının anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır. Lökoferez işlemi sonrasında hastaların LDH ortalaması %25,4 azalmıştır.
- Tüm hastalarda lösemi tanılarına göre lökoferez yapılma sayıları karşılaştırıldığında AML, ALL, KML, KLL hastalarının lökoferez işlemi yapılma sayısında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
- AML hastaları, KML hastaları, KLL hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısının 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir.
- ALL hastalarına uygulanan lökoferez işlemi sayısında anlamlı farklılık olduğu, 65 yaş ve üzeri 2 kişiye 6 defa lökoferez işlemi yapılmışken 65 yaş altında kimseye 6 defa lökoferez işlemi yapılmadığı bulunmuştur.
- Tüm hastalar değerlendirildiğinde mortalite gelişen hastalarda 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma sıklığının anlamlı oranda farklı olmadığı belirlenmiştir. Erken mortalite durumu ilk bir ayda mortaliteyi değerlendirmekte olup 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olan hastalarda erken mortalite sıklığının istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı olmadığı belirlenmiştir.
- AML, ALL, KLL, KML hastalarında mortalite gelişme durumunun 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma durumlarına göre anlamlı oranda farklılık göstermediği tespit edilmiştir.
- Hastaların kadın veya erkek olma, 65 yaş ve üzeri veya 65 yaş altı olma, nüks gelişmesi veya yeni tanı almış olma, komorbiditesi olma durumuna göre yaşam analizi yapıldığında takip süresinin ilk, orta ve son dönemlerindeki sağ kalımın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda değişmediği rapor edilmiştir.
- Sağkalımı etkileyen değişkenlerin tanı konulmasından itibaren başka bir araştırma ile daha geniş değerlendirilmesi uygun olacaktır.
- Bu konuda hasta sayısı artırılarak yapılacak prospektif randomize araştırmalara ihtiyaç olduğu öngörülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Leukemia fact sheet, Australia. Available from: https://canceraustralia.gov.au/system/tdf/publications/leuk_leukemia_cancer_factsheet_51e648025a242.pdf?file=1&type=node&id=3603 Access Date:24.01.2022
2. Dutcher JP, Schiffer CA & Wiernik PH (1987) Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukaemia: impact on remission rate and duration, and survival. *Journal of Clinical Oncology*, 5, 1364–1372.
3. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, Balogun R A, Klingel R, Meyer E, ... & Schwartz G E J (2019). Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *Journal of clinical apheresis*, 34(3), 171-354.
4. Cuttner J, Conjalka MS, Reilly M, Goldberg J, Reisman A, Meyer RJ & Holland JF (1980) Association of monocytic leukaemia in patients with extreme leukocytosis. *The American Journal of Medicine*, 69, 555–558.
5. Cuttner J, Holland JF, Norton L, Ambinder E, Button G & Meyer RJ (1983) Therapeutic leukocytapheresis for hyperleukocytosis in acute myelocytic leukaemia. *Medical and Pediatric Oncology*, 11, 76–78.
6. Kasper FH, Jameson JL, Harrison 20th Eddition, 2020, United States, Section 6, Leukocytosis and Leukopenia,64; pg:275-278.
7. National Cancer Institute. Adult acute lymphoblastic Leukaemia (PDQ) – patient version. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/Patient/page4> [Accessed July 2012].
8. Puckett Y, & Chan O (2017). Acute Lymphocytic Leukemia.
9. Çelik S, Güncel Hematoloji Onkoloji Çalışmaları, Bölüm 6, Erişkinlerde Akut Lenfoblastik Lösemi, sf:39-50.
10. Kasper FH, Jameson JL, Harrison 20th Eddition, 2020, United States, Section 6, Leukocytosis and Leukopenia,66; pg:285-296.
11. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, 2012, Kronik Lenfoid Lösemi (KLL) Tanı Ve Tedavi Kılavuzu.

12. Türk Hematoloji Derneği, Ulusal Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, 2016, Kronik Myeloid Lösemi (KML) Tanı Ve Tedavi Kılavuzu.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri 2017, Ankara-2021. Erişim Adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf. Erişim Tarihi:25.01.2022.
14. Bruzzoni-Giovanelli H, González J R, Sigaux F, Villoutreix B O, Cayuela J M, Guilhot J, ... & Rousselot P (2015). Genetic polymorphisms associated with increased risk of developing chronic myelogenous leukemia. *Oncotarget*, 6(34), 36269.
15. Miligi L, Costantini A S, Crosignani P, Fontana A, Masala G, Nanni O, ... & Vineis P (1999). Occupational, environmental, and life- style factors associated with the risk of hematolymphopietic malignancies in women. *American journal of industrial medicine*, 36(1), 60-69.
16. Larsson S C, & Wolk A (2008). Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta- analysis of cohort studies. *International journal of cancer*, 122(6), 1418-1421.
17. Türk Hematoloji Derneği İnternet Sitesi, Kronik Lenfositer Lösemi, Hastalığın nedenleri ve risk faktörleri, Erişim Adresi: thd.org.tr, Erişim tarihi:01.03.2022.
18. Sema A N A K, & Uysalol E (2011). Akut Miyeloid Lösemi AML. *Çocuk Dergisi*, 12(4), 153-158.
19. Türk Hematoloji Derneği İnternet Sitesi, Akut Miyeloid Lösemi, Erişim Adresi: thd.org.tr, Erişim tarihi:01.03.2022.
20. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, Tso CY, Braun TJ, Clarkson BD, Cervantes F, et al. Prognostic discrimination in “goodrisk” chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63: 789-799.
21. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90: 850-858.

22. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, Guilhot F, Porkka K, Ossenkoppele G, Lindoerfer D, Simonsson B, Pffirmann M, Hehlmann R. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011;118:686-692.
23. Türk Hematoloji Derneği İnternet Sitesi, Akut Lenfoblastik Lösemi, Erişim Adresi: thd.org.tr, Erişim tarihi:01.03.2022.
24. Barot S V, & Advani A S (2022). Treatment of Adult B-and T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Overview of Current Treatments and Novel Advances. *Clinical Management of Acute Lymphoblastic Leukemia*, 105-133.
25. Türk Hematoloji Derneği İnternet Sitesi, Kronik Miyeloid Lösemi, Erişim Adresi: thd.org.tr, Erişim tarihi:01.03.2022.
26. Raghuwanshi B, Chouhan S, & Jain A (2020). Leukocytapheresis in Chronic Myeloid Leukemia With Leukostasis. *Cureus*, 12(12).
27. Staley E M, Simmons S C, Feldman A Z, Lorenz R G, Marques M B, Williams III, L A, ... & Pham H P (2018). Management of chronic myeloid leukemia in the setting of pregnancy: when is leukocytapheresis appropriate? A case report and review of the literature. *Transfusion*, 58(2), 456-460.
28. Kuku İ, Kaya E, Erkurt M A, Uzer E, Özgül M, Dikilitaş M, ... & Aydoğdu İ (2004). Hiperlökositozlu lösemi hastalarımızda terapötik ve profilaktik lökoferez Deneyimlerimiz.
29. Agishi T (1985). Spectrum of blood purification. *Prog Med*, 134(10), 861-864.
30. Pham H P, & Schwartz J (2015). How we approach a patient with symptoms of leukostasis requiring emergent leukocytapheresis. *Transfusion*, 55(10), 2306-2311.
31. Yenicesu İ, Pediatrik Terapötik Aferez, XXXIX. Ulusal Hematoloji Kongresi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.
32. Arslan Ö, Arat M, Göktürk S, Ayyıldız E, & İlhan O. (2003). Therapeutic plasma exchange and the clinical applications. *Turk J Haematol*, 20(1), 7-17.

33. Winters JL. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Prog* 2012;2012:7- 12.
34. Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA et al. Introduction and overview of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:240–9.
35. Levy J, Pusey CD: Plasma Exchange. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ (eds), *Comprehensive Clinical Nephrology* (4th edition). USA: Elsevier, 2010;1108-1116
36. Kaplan AA: Plasmapheresis with hemodialysis equipment. In: Uptodate. Schwab SJ (ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
37. Gerhardt RE, Ntoso KA, Koethe JD, Lodge S, Wolf CJ: Acute plasma separation with hemodialysis equipment. *J Am Soc Nephrol* 1992;2(9):1455-1458.
38. Giraud C, Korach J M, Andreu G, Lacaze C, & Vaicle M (2002). Principe de la séparation des éléments du sang. *Transfusion clinique et biologique* (Paris), 9(3), 179- 185.
39. Konak Ü İ, Turhan İ, & Certel M (2014). Proteinlerin Kromatografik Yöntemlerle Saflaştırılması. *Akademik Gıda*, 12(2), 79-87.
40. Vallejos C S, McCredie K B, Brittin G M, Freireich EJ Biological effects of repeated leukapheresis of patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1973, 42:925-33.
41. Akdoğan Ali, Hacettepe Üniversitesi hastaneleri kan bankası aferez ünitesi'nde gerçekleştirilen tedavi amaçlı aferez işlemlerinin değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi tıp fakültesi iç hastalıkları anabilim dalı Ankara 2002.
42. Porcu P, Cripe LD, Nq EW, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000, 39:1-18.
43. Bruserud Ø, Liseth K, Stammen S, et al. Hyperleukocytosis and leukocytapheresis in acute leukaemias: experience from a single centre and review of the literature of leukocytapheresis in acute myeloid leukaemia. *Transfusion Med.* 2013;23(6):397–406. doi:10.1111/ tme.12067.

44. Kaplan A. (2012, March). Complications of apheresis. In *Seminars in dialysis* (Vol. 25, No. 2, pp. 152-158). Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.
45. Itam K P, & Okafor I M (2016). Use of apheresis in the treatment of Haematological conditions. *World Scientific News*, (50), 250-265.
46. Neyrinck M M, & Vrieling H (2020). Prevention and Management of Apheresis Complications. In *Best Practices of Apheresis in Hematopoietic Cell Transplantation* (pp. 187-200). Springer, Cham.
47. Balık Aydın B, 2010-2015 yılları arasında terapötik aferez ünitesinde yapılan tüm terapötik aferez işlemlerinin değerlendirilmesi ve trombotik trombositopenik purpuralı hastaların klinik özellikleri ve yanıtları, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, 2016.
48. Bozkaya Y, Terapötik aferez işlemlerinin değerlendirilmesi; retrospektif ve prospektif veri toplama çalışması, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, 2013.
49. Makroo R N, Kakkar B, Chowdhry M, Agrawal S, Seth S, & Thakur U K (2017). Therapeutic leukapheresis in a tertiary care hospital: A case series. *Asian Journal of Transfusion Science*, 11(1), 65.
50. Tendulkar A A, Jain P A, Gupta A, Sharma N, Navkudkar A, & Patle V (2017). Therapeutic leukocyte reduction for acute and chronic myeloid leukemias: A 4-year experience from an oncology center in India. *Asian journal of transfusion science*, 11(2), 156.
51. Berber I, Erkurt M A, Kuku I, Kaya E, Gozukara Bag H, Nizam I, ... & Ozgul M. (2016). Leukapheresis treatment in elderly acute leukemia patients with hyperleukocytosis: A single center experience. *Journal of Clinical Apheresis*, 31(1), 53-58.
52. Nan X, Qin Q, Gentile C, Ensor J, Leveque C, Pingali S R, ... & Iyer S (2017). Leukapheresis reduces 4-week mortality in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis—a retrospective study from a tertiary center. *Leukemia & lymphoma*, 58(9), 2110-2117.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

