

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA KEMOTERAPİ
SONRASI GELİŞEN ORAL MUKOZİT İLE PROGNOZUN İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr.Abdurrahman YİĞİT

SAMSUN – 2014

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA KEMOTERAPİ
SONRASI GELİŞEN ORAL MUKOZİT İLE PROGNOZUN İLİŞKİSİ

Dr.Abdurrahman YİĞİT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nil GÜLER

SAMSUN – 2014

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında deneyim ve bilgisi ile bana yardımcı ve yol gösterici olan, sabırlı, anlayışlı ve hoşgörülı yaklaşımı ile beni cesaretlendiren ve uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan ve aynı zamanda tez danışmanım olarak tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve danışmanım *Doç. Dr. Nil GÜLER'e*,

Veri toplama aşamasında, her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemotoloji servisi *sağlık çalışanlarına*,

Her zaman yanımda olan ve beni her konuda destekleyen sevgili *eşim ve aileme*,

En İçten Duygularım İla Sonsuz Teőekkürlerimi Sunarım

Dr. Abdurrahman YİĞİT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Lösemiler	2
2.2. Akut Lenfoblastik Lösemi	3
2.2.1. Epidemiyoloji	3
2.2.2. Etyoloji	4
2.2.3. Moleküler Patogenez	4
2.2.4. Klinik Tablo	5
2.2.5. Laboratuvar Özellikleri	6
2.2.6. Rutin Laboratuvar Değerlendirmesi	6
2.2.7. Kemik İliği İncelemesi	7
2.2.8. Sitogenetik	7
2.2.9. İmmunofenotip	8
2.2.10. Ayırıcı Tanı	8
2.3. Erişkin Akut Miyeloid Lösemi	10
2.3.1. Epidemiyoloji	11
2.3.2. Klinik Tablo	14
2.3.3. Laboratuvar Bulguları	15
2.3.4. AML'nin Sınıflandırılması	17
2.3.5. Morfolojik Subtipler	19
2.3.6. İmmunofenotipik Sınıflandırma	19
2.3.7. Klinikopatolojik Sınıflandırma	20
2.3.7.1. Minimal Farklılaşmış Akut Lösemi	20

2.3.7.2. Maturasyonsuz AML	21
2.3.7.3. Maturasyonlu t(8;21)'li AML	21
2.3.7.4. Akut Promiyelositik Lösemi	22
2.3.7.5. Akut Miyelomonositik Lösemi (Anormal Eozinofiller ve Kromozom İnversiyonu ile Birlikte)	22
2.3.7.6. Akut Monositik Lösemi	23
2.3.7.7. Eritrolösemi	23
2.3.7.8. Akut Megakaryositik Lösemi	24
2.3.7.9. Prognoz	24
2.4. Oral mukozit	25
2.4.1. Mukozit risk faktörleri	26
2.4.2. Mukozitin etiyolojisi ve klinik bulguları	27
2.4.3. Mukozitlerin sınıflandırılması ve derecelendirilmesi	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1 . Araştırmanın Tipi	31
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	31
3.3. Araştırmanın Evreni	31
3.4 . Araştırmanın Örneklemi	31
3.5. Veri Toplama Tekniği ve Araçları	32
3.6. Araştırmanın Etik Boyutu	33
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi	34
4. BULGULAR	34
4.1. Araştırmaya Alınan Hastaların Sosyo-demografik Özellikleri	34
4.2. Hastaların Tanı, Tedavi, Kronik Hastalık Varlığı ve Sigara içme Durumlarına ilişkin Bulgular	36
4.3. Oral mukozit gelişen hastaların mukozitin başladığı gün ve süresine ilişkin bulgular	38
4.4. Oral Mukozit Gelişen Hastaların Ağız Mukozasının Değerlendirilmesi	38
4.5. Oral Mukozit Gelişen Hastaların Ağız Sürüntü ve Kan Kültürleri Sonuçlarına İlişkin Bulgular	39
4.6. Oral Mukozit Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Nötropeni Sürelerinin Karşılaştırılması	41
4.7. Oral Mukozit Gelişen ve Gelişmeyen hastaların Serum Albumin, C- Reaktif Protein (CRP), LaktatDehidrogenaz (LDH) Düzeylerinin Karşılaştırılması	41

4.8. Oral Mukozit Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Ateşin Başladığı Gün Açısından Karşılaştırılması	43
4.9. Oral Mukozit Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Ölen hasta Sayılarının Karşılaştırılması	43
4.10. Oral Mukozit Gelişip Ölen Hastaların Ağız Mukozasının Değerlendirilmesi	43
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	52
8. EKLER	58
9. ÖZ GEÇMİŞ	61

TABLULAR LİSTESİ

TABLO 2.2.10.1. Erişkin ALL’de Prognostik Faktörler	9
TABLO 2.2.10.2. ALL- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması	9
TABLO 2.3.4.1. AML’de FAB ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Klasifikasyonu	18
TABLO 2.4.3.1. Oral Mukozit Değerlendirme Tablolarının Karşılaştırılması	29
TABLO 2.4.3.2. Mukozit Derecelendirmesinde Ulusal Kanser Enstitüsünün Sınıflaması	30
TABLO 4.1.1. Sosyodemografik özellikler açısından iki grup arasındaki farklar	35
TABLO 4.2.1. Hastaların Tanı, Tedavi, Kronik Hastalık Varlığı ve Sigara İçme Durumunda İki Grup Arasındaki farklar	37
TABLO 4.4.1. Oral Mukozit Gelişen Hastaların Ağız Mukozasını Değerlendirme Formuna Göre Evrelendirilmesi	38
TABLO 4.5.1. Oral Mukozit Gelişen Hastaların Ağız Mukozasının Sürüntü Sonuçlarının Dağılımı	39
TABLO 4.5.2. Oral Mukozit Gelişen Hastaların Kan Kültür Sonuçlarının Dağılımı	40
TABLO 4.6.1. İki Grup Arasındaki Nötropeni Sürelerinin Karşılaştırılması	41
TABLO 4.7.1. İki Grup Arasındaki Serum Albumin, C- Reaktif Protein (CRP), Laktat Dehidrogenaz (LDH) Düzeylerinin Karşılaştırılması	42
TABLO 4.8.1. İki Grup Arasındaki Ateşin Başladığı Gün Açısından Karşılaştırılması	43
TABLO 4.9.1. İki Grup Arasındaki Ölen Hasta Sayılarının Karşılaştırılması	44

KISALTMALAR

- ALL** : Akut Lenfoblastik Lösemi
AML : Akut Miyeloid Lösemi
ANLL : Akut NonLenfositik Lösemi
AUL : Akut Undiferansiye Lösemi
CNS : Santral Sinir Sistemi
CR : Komplet Remisyon
PY : Periferik Yayma
Kİ : Kemik İliği
Ph : Philadelphia
PCR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
MPO : Miyeloperoksidaz
ATRA : All-trans Retinoik Asit
OR : Otozomal Resesif
FA : Fankoni Anemisi
HLA : Human Lökosit Antijeni
APL : Akut Promiyelositik Lösemi
DİK : Dissemine İntravasküler Kuagulopati
AMoL : Akut Monositik Lösemi
AMgL : Akut Megakaryositik Lösemi
CRP : C-Reaktif Protein
LDH: LaktatDehidrogenaz
ARA-C : Cytarabin
ATRA :All-trans Retinoik Asit
OM: Oral Mukozit

ÖZET

Akut lösemi tedavisi sırasında kemoterapötik ajanların yan etkisi olarak sıklıkla oral mukozit (OM) gelişir. Oral mukoziti olan hastalar ağız içi enfeksiyonlara daha yatkın olurlar. Ayrıca OM hastanın beslenmesini, yutmasını, yaşam kalitesini etkiler. Bu çalışmada kendi kliniğimizdeki kemoterapi alan akut lösemi hastalarında OM gelişme sıklığını, OM gelişen hastaların kan ve mukozit yaralarında gelişen mikroorganizmaların tipini, mukozit gelişen ve gelişmeyen hastalardaki klinik ve laboratuvar farklılıklarını ve risk faktörlerini analiz etmeyi amaçladık.

Araştırmaya alınan 72 erişkin yeni tanı akut lösemi hastası, kemoterapi sonrası OM gelişen ve gelişmeyen olarak iki gruba ayrıldı. 72 hastanın 27 (%37)'sinde OM geliştiği, OM gelişen hastalarda ise mukozitin tedaviye başladıktan ortalama 6.3 ± 3.4 gün sonra geliştiği ve ortalama 9.7 ± 5.8 gün boyunca devam ettiği saptandı. İki grup arasında sosyodemografik özellikler, tanı, tedavi protokolü ve sigara içme durumları açısından anlamlı fark bulunmadı. OM gelişen hastaların ağız mukozası değerlendirilmesinde en sık %40.7 ile evre 2 mukozit saptandı. OM gelişen hastaların ağız sürüntü kültürlerinde en sık %14.8 (n:4) ile Pseudomonas Aeroginosa ve kan kültüründe ise en sık %7.4 (n:2) ile Staphylococcus Hominis üremesi saptandı. OM gelişen hastaların nütropeni süresi ortalama 32 gün iken, OM gelişmeyen hastalarda ise ortalama 22 gün saptanmıştır (p=0,02). OM gelişen hastalarda, tedavi öncesi serum albumin değerinin ise daha düşük, mukozit sırasında CRP ve LDH değerleri ise daha yüksek bulundu, p değerleri sırasıyla (p<0,001), (p<0,001), (p= 0,002). Ayrıca OM gelişen grupta, mukozit gelişmeyene göre ölen hasta sayısının daha fazla olduğu saptandı (p=0,04). OM gelişen grupta ölen hastaların 6'sında ağır mukozit (evre 3 ve 4), 3'ünde evre 1 mukozit saptanmıştır. Ağır mukozit (evre 3 ve 4) gelişen 12 hastanın ise 6'sı ölmüştür. OM gelişen hastalarda ateş 7.1 ± 4.4 gün çıkarken OM gelişmeyenlerde 4.1 ± 4.1 gün ateş yüksekliği olmuştur (p= 0,002).

Sonuç olarak; OM gelişen hastalarda nütropenin daha uzun sürdüğü, LDH, CRP değerlerinin daha yüksek olduğu ve mortalite oranının da daha fazla olduğu bulgularına bakarak OM gelişiminin kemoterapi alan hastalarda prognostik bir önemi olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca kemoterapi öncesi albümin değerleri düşük olan hastaların OM açısından daha sıkı takip edilmesi gerekliliğini vurgulamak isteriz.

Anahtar Sözcükler: Oral mukozit, Akut lösemi, Kemoterapi

ABSTRACT

Chemotherapeutic agents frequently cause oral mucositis (OM) as a side effect during the treatment of acute leukemia. Patients with oral mucositis are generally more predisposed to intraoral infections. Additionally, OM affects the nutrition, swallowing ability, and quality of life of the patient. The present study aimed to analyze the frequency of OM in acute leukemia patients receiving chemotherapy in our clinic, the type of the microorganisms in the blood, mucositis wounds of the patients that developed OM, and the clinical and laboratory differences and the risk factors in the patients who with mucositis or not.

Seventy-two adult patients with newly-diagnosed acute leukemia were included in the study and divided into two groups as patients with and without post-chemotherapy OM. Mucositis events occurred in 27 (37%) of 72 patients. Appearance time of the mucositis after the initiation day of the treatment was 6.3 ± 3.4 days and OM events were continued for 9.7 ± 5.8 days. There were no significant differences in sociodemographic data, diagnosis, treatment protocol, and smoking status between the two groups. The most common finding from the evaluation of oral mucosa of the patients with OM was stage 2 mucositis at a rate of 40.7%. The most common microorganism in the oral mucositis swab cultures was pseudomonas aeruginosa with a rate of 14.8% (n=4) and Staphylococcus hominis with a rate of 7.4% (n=2) in the blood cultures. The mean duration of neutropenia in the patients with OM was 32 days compared to a mean of 22 days in the patients without OM ($p=0.02$). The pre-treatment level of serum albumin was lower, and the levels of CRP and LDH during mucositis were higher in the patients with OM (p values, respectively: $p<0.001$, $p<0.001$ and $p=0.002$). Additionally, it was established that the number of patients that died was higher in the group with OM compared to the group without mucositis ($p=0.04$). Severe mucositis (stages 3 and 4) was identified in six of the patients that died among the group with OM and stage 1 mucositis was identified in three patients. Six of 12 patients who developed severe mucositis (stages 3 and 4) died. The fever appeared on days 7.1 ± 4.4 of the chemotherapy in the patients with OM, whereas fever was observed on days 4.1 ± 4.1 in the patients without OM ($p=0.002$).

In conclusion, the authors may suggest that the development of OM has a prognostic significance in the patients receiving chemotherapy considering the extended duration of neutropenia, higher levels of LDP and CRP, and a higher rate of mortality in patients with

OM. Furthermore, we would like to highlight that the patients with low levels of albumin prior to chemotherapy should be more closely followed for OM.

Key words: Oral mucositis, Acute leukemia, Chemotherapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk olarak 1845’de Alman patolog Rudolf Virchow “weisses blut” (beyaz kan) nedeniyle ölen bir hasta tanımlamış ve 1847 yılında “leukemia” terimini kullanmıştır. Lösemiye kısaca kemik iliğinin malign karakter kazanmış olgunlaşmamış hücrelerinin kontrolsüz olarak çoğalması olarak tanımlayabiliriz. (Lavierno ve ark.,1996; Topuz ve ark.,2000; Grup, 2001; Meadow ve Newell, 2003; Ayyıldız ve ark., 2005; Akı, 2009; Guillerman ve ark., 2011).

Lösemi tedavisinde kullanılan kemoterapide amaç hızlı bölünen kanser hücrelerinin bölünmelerini engellemektir. Bu amaçla verilen ilaçlar bölünen malignant hücreler ile birlikte ağız boşluğu, gastrointestinal sistem, kemik iliği ve kıl foliküllerinin de sağlıklı hücrelerini olumsuz yönde etkileyerek istenmeyen birçok yan etkiye neden olmaktadır (Dalgıç ve ark.,1998). Ağız mukozası ise hızlı hücre yenilenmesi nedeniyle kemoterapi ve radyoterapinin etkisine açık olmakla birlikte kolay zedelenmektedir. Oral mukozada bozulma, eritem ve ülseratif lezyonlar ise oral mukozitler (OM) olarak tanımlanmaktadır. Oral mukoza ise normal tükürük aktivitesi ile birlikte mikroorganizmaların invazyonunu engelleyen iki önemli bariyerden biridir. Oral mukozitler ağırlı olmakla birlikte ağız yolu ile beslenmeyi sınırlar ve ağızda fırsatçı enfeksiyonların gelişmesine neden olabilmektedir. Gelişen oral enfeksiyonlar ise bakteriyemi ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmekte ayrıca OM hastanın kişisel ve sosyal yaşam tarzını, kanser tedavisini ve beslenme durumunu belirgin bir biçimde etkileyebilmektedir (Çavuşoğlu,2007). Mukozit gelişmesine neden olan mukozal reaksiyonlar kemoterapi alan hastalarda tedavinin 5–7. gününde gözlenirken radyoterapi alan hastalarda ise tedavinin ikinci haftası karşımıza çıkmaktadır (Dalgıç ve ark.,1998; Çubukçu Elbek,2005; Çakur ve ark.,2006). Mukozitte temel amaç risk faktörlerinin belirlenmesi ve koruyucu önlemlerin alınması olmakla birlikte hastanın yaşı, genetik faktörler, kötü oral hijyen, akut ya da kronik periodontal hastalıklar, enfeksiyonlar, yetersiz beslenme, ilaca bağlı ağız kuruluğu, tükürük fonksiyonlarının bozulması,immün sistemin baskılanması ve sigara-alkol tüketimi mukozit gelişiminde kişiye bağlı risk faktörlerini oluşturmaktadır. Değiştirilebilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılabilmesi için iyi ağız bakımı yapılması ve dişlerin kontrolü şart olmakla birlikte mukozit oluştuktan sonra yine ağız içi hijyenik bakım sürdürülmeli, antiseptik ve analjezik etkili gargaralar kullanılmalı, ağrı çok şiddetli ise narkotik analjezik verilmeli ve mukozit nedeniyle beslenmesi bozulan hastaya mutlaka beslenme desteği

yapılmalıdır. Ayrıca çok az oral mukoziti olan hastalarda mortalite %1 iken, şiddetli ülserasyonlarda ölüm oranı % 40'dır. Bu veriler, kanser tedavisinde oral mukozitin önemini, morbidite ve mortalite üzerindeki olası etkilerini göstermektedir.(Potting ve ark.,2008)

Oral mukozit insidansına dayalı olan, kemoterapi alan akut lösemili erişkin hastalarda birkaç prospektif çalışma bulunmaktadır; pediatrik olmayan popülasyonda oral mukozit'e ilişkin bilgi sınırlıdır ve güncel değildir. Bu nedenle, bu çalışma oral mukozit gelişimini tanımlamak ve akut lösemili bir grup hastadaki klinik özellikleri, risk faktörlerini analiz etmek için yapıldı

2.1. GENEL BİLGİLER

Akut lösemiler hematopoetik progenitör hücrelerin neoplastik transformasyonu ve klonal proliferasyonu sonucu kemik iliğinde immatür hücrelerin artışıyla oluşan hastalıklardır ve akut lösemi tanısı için kemik iliğinde en az 500 hücre sayıldığında toplam çekirdekli hücrelerin %20 veya fazlası oranında blast bulunmalıdır. %20 sınırı, kemik iliğinde blast artışıyla giden miyelodisplastik sendrom subgruplarından ayırım için gereklidir. Akut lösemiler tedavi edilmezlerse ölümlü sonlanan hastalıklardır. Akut lösemiler akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloblastik lösemi (AML) olarak iki ana gruba ayrılırılmaktadır. AML olarak adlandırılan lösemiler arasında eritroid, monositik ve megakaryositik lösemiler de yer aldığı için AML yerine akut non lenfositik lösemi (ANLL) denilmesi daha doğru olmakla birlikte AML daha sık kullanılmaktadır. Morfoloji, histokimya, immunoloji ve moleküler incelemelerine karşın sınıfı belirlenemeyen lösemilerde akut undiferansiye lösemi (AUL) denilmektedir. Bir lösemi hücresinde hem miyeloid hem lenfoid işaretler varsa bifenotipik lösemi denir.

Lösemi insidansı toplumda 100.000'de 5 olmakla birlikte AML, ALL'den daha sık görülmekte, ALL ise çocuklarda daha sık görülür, erişkin akut lösemileri çoğunlukla AML'dir. AML insidansı yaşla birlikte artmakta ve her iki lösemi tipi de erkeklerde biraz daha sıktır, bu sıklık ileri yaşlarda daha belirginleşmektedir. Radyasyon, X ışınları ve iyonize edici diğer ışınlar lösemi yapabilmekte ve bazı genetik hastalıklar da akut lösemiye yakınlık yaratmaktadır. Etyolojide ayrıca virüsler, lökomojenik ilaçlar (alkile ediciler), radyoterapi ve kişinin immün durumunun rolüde etkili olabilmektedir (Haznedar ve ark.,2005).

2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL)

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavi edilmezse hızla ölüme yol açan neoplastik hastalıktır ve çocuklarda daha sık görülen lösemi tipidir. Bu hastalığın tedavisinde son gelişmelerle daha iyi sonuçlar alınmaktadır. ALL'nin başlangıç kliniği nadiren sinsisi olmakla birlikte klinik bulgular ve semptomlar lösemiye bağlı kemik iliği ve extramedüller tutulumla bağlıdır. Periferik kan yayması ALL tanısını düşündürmekle birlikte ek olarak klinik ve laboratuvar testleri tedavi planında ve prognozun belirlenmesinde yarar sağlar.

Erişkinlerde ALL tedavisi başlangıçta remisyon indüksiyon kemoterapisi, takiben iki ya da daha fazla siklus inteksifikasyon (konsolidasyon), CNS proflaksisi ve 2- 3 yılı bulan uzamış tedaviden oluşmakta. Çok sayıda ajan, çok farklı yaklaşım ALL'li hastalarda %25-40 oranında kür sağlamıştır. Erişkin ALL'li hastalarda ileri yaş tedavi uygulamasını anlamlı şekilde sınırlar ve bunlar özellikle 60 yaş üstü hastalardır. Erişkin ALL'li hastaların çoğunda nüks görülmektedir (Cao ve Coutre,2004).

2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ

ABD'de National Canser Institu raporuna göre insidansı 100.000'de 1.4'dir. Siyahlardaki ALL insidansı yaklaşık beyazların 2 katı kadardır. Erkek/kadın oranı 1.3/1'dir.Yaklaşık olarak 4.000 yeni vakaya her yıl ABD'de 15 yaşından genç hastalara tanı konmaktadır ve pik yaşı 2-5 yaş arasındır. Bimodal yaş spesifik insidans paternine bakıldığında genç erişkinlikten 50 yaşına kadar insidans oranı azalmakta ve daha sonra tekrar artmakta, 2. pik 50 yaş üstü görülmektedir. ALL insidansında coğrafi farklılık görülmektedir. Yüksek oranda kuzey Amerika ve Avrupa'da, düşük oranda da Afrika ve Asya popülasyonunda görülmektedir (Cao ve Coutre,2004)

2.2.2. ETYOLOJİ

Olguların çoğunda ALL'ye yatkınlık yaratacak bir neden gösterilememekle birlikte Kalıtsal olmayan faktörler ve genetik predispozan sendromlar çocuklardaki ALL ile nadiren ilişkilidir. Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan nükleer atom bombasından sonra sağ kalanlarda ALL riski 9.1 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Pik insidansı radyasyon alımından 6-7 yıl sonra görülmüştür. Az bir erişkin ALL'de, mesleki olarak düşük doz radyasyona maruz kalan kişilerle ALL ilişkisi bulunmuştur (ABD ve Avrupada) ve lösemi riski hafif artmıştır (Wilkingson ve Breyer,1991).

Çevresel kimyasal madde olan benzene yüksek dozda maruz kalanlarda ALL görülmektedir. Bunlar mesleki olarak çağdaş standartlardan daha yüksek dozda kullanıldığı dönemde kemik iliği aplazisi, kromozom hasarının ve lösemnin sebebi olarak kabul edilmektedir. Sigara içimi ile ALL arasında 60 yaş üstü hastalarda hafif risk artışı vardır. Sekonder akut lösemi kemoterapötik ajan kullanımından sonra görülürmekte genellikle myeloid lösemi gözlenir ve tedavi ilişkili ALL nadiren gözlenir (Cao ve Coutre,2004).

2.2.3. MOLEKÜLER PATOGENEZ

Lösemik blastlarda kazanılmış kromozomal anomaliler hastalığın biyolojisi ile yakın ilişkilidir. Genetiğin AML'de olduğu gibi ALL'de de 20 yıldan uzun bir süredir prognostik açıdan prediktif bir öneme sahip olduğu bilinmektedir. Genetik tanı, klinik ve tedavi stratejisi belirlemede esas rol oynamaktadır. İngiltere kanser sitogenetik grubu(UKCCG) verilerine göre çocuk ALL vakalarının %80'i, yetişkin ALL vakalarının %70'i anormal karyotipe sahiptir. Kromozomal anomaliler sayısal ya da yapısal karakterde olabilmekte ve klinik öneme sahip bazı genetik anomaliler bunlardır (Harison,2001): t(9;22); 9 ile 22 kromozom translokasyonu Philadelphia kromozomu'nun (Ph) oluşumu ile sonuçlanmaktadır. Bcr/abl hibrid geni tarafından kırılma noktasına bağlı olarak artmış tirozin kinaz aktivitesi gösteren değişik kimerik proteinler kodlanır. Ph pozitif ALL vakalarının %50-75'inde p190 KD protein, geri kalanında ise P210 KD protein varyantı görülür. Ph kromozomların bir kısmı konvansiyonel sitogenetik analizlerle tespit edilemez. Varyant ya da kompleks karyotip durumlarında görülen bu durumda PCR kullanılır. t(9;22) çocuk yaş grubu ALL'lerde %3, erişkin yaş grubu ALL'lerde %30-40 oranında görülürmekte ve kötü prognoz kriteridir ve pozitifliği durumunda 5 yıllık hastaliksız sağkalım %15'in altındadır (Radich,2001;Pui ve ark.,2004).

t(4;11); MLL geni 11q23 kromozom bandında bulunur. t(4;11) translokasyonu ile 4. kromozom üzerindeki AF-4 geni ile birleşerek MLL/AF4 füzyon geni oluşur. MLL'yi içeren kromozomal düzenlemeler üç yaşın altındaki ALL vakalarında %85 oranında görülür. Yetişkin ALL vakalarında ise bu oran %3-8'dir ve çoğunlukla proB ALL'de rastlanır. Pozitifliği durumunda ise yüksek lökosit değeri, santral sinir sistemi tutulumu ve organomegali sık görülmekte ve son derece kötü seyir gösterirler. İlk komplet remisyonda allogeneik KİT düşünülmelidir (Tamai ve ark.,2008).

DNA index >1.16 olması, hiperdiploidi, t(12;21), t(10;14) gibi genetik anomaliler çocukluk çağı ALL vakalarında yetiskinlere oranla daha sık görülürler ve olumlu prognoz göstergeleridir . Trizomi 4 ve trizomi 10 prekürsör B-ALL için olumlu prediktif özellik gösteren genetik defektlerdir (3). 8q24 ile ikili gen düzenelmeleri, genelde t(8;14) ve daha az oranda t(8;22), t(2;8) varyantları, olgun B-ALL patogeneğinde kritik rol oynarlar (Harison,2001.,Haferlach ve ark.,2005).

2.2.4. KLİNİK SEMPTOMLAR

Klinik presantasyonun çeşitli ve sinsi gelişmesine rağmen hemen hemen tüm ALL hastaların tanısında semptomlar yalnızca birkaç haftalıktır. Semptomlar genellikle kemik iliği cevabı ya da ALL'ye bağlı extramedüller tutulum bölgelerine bağlıdır. Hastaların yarısından fazlasında ateş ya da belirlenmiş enfeksiyon vardır. Hastaların üçte birinde tanıda kanama semptomları olur ve AML'li hastalarda daha az sıklıkta olur. Ciddi hemoraji ise sık değildir. Yorgunluk, letarji, baş dönmesi ya da dispne ve anemiye bağlı kardiak anjina erişkin ALL'de görülebilir.

Lösemik blastlara bağlı kemik iliği genişlemesi kemik ağrısı ve artralji yapar. Fakat kemik iliği nekrozu daha az sıklıkta (erişkindeki ALL'de) gözlenir. Yaklaşık olarak erişkin hastaların yarısında hepatosplenomegali ya da lenfadenopati tanıda saptanır. Mediastinel kitle göğüs radyografisinde ya da BT'de primer olarak T-ALL'de saptanır. Plevral efüzyon ve göğüs ağrısı şikayeti daha az sıklıkta gözlenir. ALL'li hastaların %10'undan azı SSS tutulumuna bağlı semptomlarla başvurur. Bunlar baş ağrısı, kusma, mental durum bozulması, ense sertliği ve fokal nörolojik bulgulardır. Diğer ekstramedüller bölgelere ait bulgular testis, retina ve deriye aittir. Hemen hemen bütün organlar lösemik blastik hücrelerle infiltre olabilir (Cao ve Coutre,2004).

2.2.5.LABORATUAR ÖZELLİKLERİ

ALL'li hastalarda tanısız laboratuvar testleriyle tanının doğrulanması gerekir. Prognostik sınıflama ve tedavi planı için hastalar alt gruplara ayrılır. Tetkik olarak periferik yayma, biyokimyasal testler (elektrolitler, BUN, kreatinin, hepatik enzimler, ürik asit, albumin, LDH) değerlerine bakılır. Tedaviyle ilişkili koagülasyon faktörlerinde azalma,

özellikle fibrinojende (L-Asparaginaz tedavisinde) gözlenir. Bu nedenle bunların bazal düzeylerine bakılmalıdır. Mediastinal kitle göğüs filminde görülebilir. Nörolojik semptomları olan hastalarda lösemik tutulum açısından lomber ponksiyon yapılmalıdır. Kemik iliği muayenesi gereklidir ve komplet sitogenetik çalışma ve immünolojik fenotipleme yapılmalıdır. ALL morfolojik, sitogenetik ve immunofenotipik özelliklerine göre gruplandırılmıştır (Head ve ark.,2004).

2.2.6. RUTİN LABORATUAR DEĞERLENDİRMESİ

Erişkin çoğu ALL hastasında rutin laboratuvar değerlendirmesinde normal ya da hafif yükselmiş lökosit sayısı saptanır. Hiperlökositoz ($>100.000/mm^3$) hastaların yaklaşık %15'inde saptanır ve $200.000/mm^3$ 'ü aşabilir. Bazen hastalardaki major bulgu anemiye bağlı gelişen semptomlar olabilir. Yaklaşık olarak hastaların üçte birinde trombosit sayısı $25.000/mm^3$ 'dür. Bir kısmı kanama semptomları ile başvurur. Az sayıda periferik yayma (PY) muayenesinde dolaşan lösemik hücreler açık değildir. Koagülasyon parametreleri genellikle normaldir, DİK nadiren görülür. Özellikle hızlı seyirli ve fazla tümör yükü olan hastalarda olmak üzere metabolik anormallikler, hiperürisemi görülebilir (Cao ve Coutre,2004).

2.2.7. KEMİK İLİĞİ İNCELEMESİ

ALL'li hastaların tamamına kemik iliği (Kİ) aspirasyon-biyopsisi yapılmalıdır. Örnekten histolojik, sitogenetik ve immunofenotipik analiz yapılır. Kemik iliği biyopsi sonucu hipersellülerdir. Erişkin ALL'li hastaların %7'inde kemik iliği tamamen blastik hücrelerce infiltredir. Retikülin depozitlerde artma yaygındır, fibrozis nadiren gözlenmektedir (Cao ve Coutre,2004).

2.2.8. SİTOGENETİK

Modern metafaz ayırma, band ve moleküler sitogenetik teknik uygulamaları ALL erişkin hastalarda anormal karyotiplerin prognostik önemini ortaya koymuştur. Philadelphia (Ph) kromozomunun prognostik öneminden dolayı, BCR-ABR gen yeniden düzenlenmesi için moleküler test ALL hastalarının tanısında belirlenmesi gerekmektedir. Ph kromozomu ilk olarak kronik myeloid lösemilerde (KML) saptanmıştır. BCR-ABR genlerinin uç-uca gelmesiyle oluşmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bağlantılı laboratuvar testleriyle p210 bcr-abl ve p190 bcr-abl gen transkripsiyonları belirlenebilmektedir. Erişkin ALL'lilerin %16-34'ünde anormal karyotip saptanmaktadır. Hipodiploidi %4-9 hastada, hiperdiploidi %2-9 hastada saptanır. Erişkinde karyotip anormalliği olarak t(9;22), t(4;11), t(10;14), t(8;14), t(1;19), 9p anormalliği, 6q anormalliği, 12p anormalliği t(12;21) gözlenir. Erişkinde ALL'de kötü prognozlu sitogenetik anormallikler; t(9;22), t(4;11)(q21;q23), t(1;19) (q23;p13) ve hipodiploidi anomalileridir. İyi prognoza sahip anormallikler ise; 12p anormallikleri ve t(10;14)(q24;q11) kromozomal anomalileridir. Normal ve hiperdiploidi her ikisinin arasındadır (Cao ve Coutre,2004).

2.2.9. ALL'de İMMUNOFENOTİP

ALL'nin başlangıç tedavi rejiminde temel, antijenik parametrelere bağlıdır. Böylece tüm hastalar immunofenotipik analize göre sınıflandırılır. World Health Organization(WHO) klasifikasyonuna göre erişkin ALL vakalarının %70'i perkürsör B hücre ALL, %25'i prekürsör T-ALL ve %5'i matür B-hücre (Burkit hücre) ALL'dir. Erişkinler çocuklar ile karşılaştırıldığında T-ALL daha az sıklıkta görülmektedir. Erişlik ALL'li hastalarda myeloid antijen salınımı hafif yüksek saptanmaktadır ve insidansı %15-54, çocuklarda ise %4-35'dir. Yaygın olarak belirlenen miyeloid antijenleri CD13, CD15, ve CD33'dür. Nadir vakada çok sayıda lenfoid ve miyeloid antijenler beraber salınabilir. Bu da bifenotipik lösemiye düşündürür (Avrupa grubunun kriterine göre). Klinik seyri kötüdür. T-hücre ALL iyi prognoza, matür B hücre ALL ve erken T-hücre ALL kötü prognoza sahiptir. Matur B hücre ALL yüzey antijenleri CD10, CD19, CD20 ve CD22 salınımı ile karakterizedir. Matür T hücre yüzey markırları CD1, CD2, CD3, CD4 ve CD8'dir. CD34 sıklıkla erişkin B hücre ALL'de eksprese edilir. Bu hastalarda lökosit sayısı ve Ph kromozom sıklığı yüksektir (Cao ve Coutre,2004).

2.2.10.AYIRICI TANI

ALL'nin ayırıcı tanısı nadiren zordur. Sıklıkla akut semptomatik başvurudan sonra tanı konur. ALL lenfositöz, lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile viral enfeksiyon ve lenfomadan ayırt edilmelidir. Ayırıcı tanı periferik yayma ve kemik iliği örneğinde blastik hücre saptanmasıyla yapılır. Kesin tanı immunofenotipik çalışmalarla yapılır. Periferik kanda pansitopenisi olan hastalarda tanı zor olabilir. Alösemik pansitopenik ALL'yi aplastik anemiden periferik yayma ile ayırt etmek zor olabilir.

Kronik miyeloid lösemisinin lenfoid blastik krizindeki hastalar genellikle kronik fazın başlangıcında tanı konulur. Ph (+) ALL hastadaki karakteristik kırık bölge KML'deki blastik krizden laboratuvar olarak ayırt edilemez (Cao ve Coutre,2004)

TABLO 2.2.10.1. Erişkin ALL'de Prognostik Faktörler (Otis'den,2005)

PROGNOSTİK FAKTÖRLER		PROGNOSTİK ANLAMI
Yaş	<30	İyi
	>30	Kötü
Lökosit Sayısı	< 30.000/ mm ³	İyi
	>30.000/ mm ³	Kötü
İmmunfenotip	T-hücre ALL	İyi
	Matür B hücre ve erken T hücre ALL	Kötü
Sitogenetik	12 p anormalliği, t (10;14) (q24;q11)	İyi
	Normal ,hiperdiploidi	Arada
	t (9;22), t (4;11), t (1;19), -7, +8	Kötü
Tedavi Cevabı	4 hafta içinde tam remisyon	İyi
	Dirençli minimal rezidüel hastalık	Kötü

TABLO 2.2.10.2. ALL- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması (Armitage'den,2005)

İmmunolojik Subtip Anormallik	% Vaka Oranı	FAB Subtipi	Sitogenetik
Pre-B ALL	75	L1, L2	t (9;22) , t (4;11), t (1;19)
T hücre ALL	20	L1, L2	14q11 ya da 7q34
B hücre ALL	5	L3	t (8;14) , t (8;22), t (2;8)

2.3. ERİŞKİN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ

Akut myeloid lösemi (AML), ALL ile benzer klinik özelliklere sahiptir. Fakat morfolojik, immunofenotipik ve sitogenetik özellikleri farklıdır. AML her yaşta görülebilir fakat sıklıkla erişkin yaşta gözlenir. Yaş ilerledikçe sıklığı artar. Klinik özellikler tüm yaşlarda benzerdir. Normal kemik iliği elemanlarının baskılanması sonucu genellikle sitopeni gözlenmektedir (John ve ark.,2004).

AML'de blastlar miyeloid ya da monositik farklılaşma gösterir ve yaklaşık olarak hastaların %5-10'unda blastlar eritroid ya da megakaryositik farklılaşma göstermektedir. AML blastlarında Auer rod, Sudan Black, Myeloperoksidaz (MPO), Kloroasetat esteraz ya da Non spesifik esteraz pozitifdir. Morfolojik ve sitokimyasal bulgulara ek olarak miyeloid ya da lenfoid antijenlerin varlığına dayalı akut lösemilerin sınıflamasında flow sitometri kullanılır. AML'de yüzey markırlarının analizi çok sayıdadır ve antijen salınımının varlığı hastalarda stem hücreleri ve matur miyeloid hücreleri gösterir. Lenfoid antijen salınımı AML subtiplerinde yaygın değildir. Bifenotipik ya da miks özellik gösterenler akut lösemilerin %5-20'ini oluşturmaktadır. Moleküler yöntemlerle AML'de alt gruplandırma ve ayrıştırma yapılabilir (Glick ve ark.,1980).

AML patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte çoğu hastada kromozom anomalisi saptanır. Sitogenetik translokasyon sonucu füzyon protein oluşumu sıklıkla lösemik

yolu açar. Floresan hibridizasyon (FISH) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ve mikroarray analiz genetik anormalliklerin sensitif olarak belirlenmesini sağlar. Bu da AML alt gruplarının ve minimal rezidüel hastalığın belirlenmesini sağlar. AML'deki prognoz ve tanıda sitogenetiğin öneminden dolayı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sitogenetik bulgulara dayalı yeni sınıflama oluşturmuştur. Bazı hastaların patogeneğinde genetik sendromlar ve toksik maruziyet katkıda bulunur (Lavieno ve Meguid,1996).

Tedavideki gelişmelerle birlikte AML'deki kür oranında değiştirmiştir. Bu oran 1960'da %20'den az, 1980'de %40 ve 2000 yılında %70'e çıkmıştır. Gerçekte akut promyelositik lösemide kür oranı tedaviye all-trans retinoik asit (ATRA) eklenmesiyle %70'in üstüne çıkmıştır. AML'nin diğer tiplerinde en yüksek kür oranı sonuçları 1. remisyon sonrası allojenik kök hücre transplantasyonu yapılanlarda olmuştur (John ve ark.,2004)

2.3.1. EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyolojik çalışma bulguları patogeneşte çevresel, genetik ve mesleki faktörlerin rolünü düşünülmektedir. İnsidans oranı gelişmiş ve endüstriyel şehirlerde daha fazladır. Batı Avrupada Yahudiler arasında risk yüksektir ve Asya popülasyonunda risk azalır. Toplam yıllık insidansı 3.4/100.000'dir. AML insidansı yaş ile artmaktadır ve ortalama yaş 68'dir. 30 yaş altında insidansı 1/100000 iken, 75 yaşında insidansı 17/100000'dir. İnsidansı erkeklerde daha fazla ve beyazlarda siyahlardan daha fazla gözlenir. Yaşlılarda AML insidansı artmaktadır. Muhtemelen Miyelodisplastik Sendrom (MDS)'den AML'ye dönüşüm ve çevresel maruziyette artma ile uzun yaşam beklentisinin etkisi vardır. AML 10 yaşından küçük çocuklarda lösemi vakalarının %15'inden azını, 10-15 yaş arası çocuklarda vakaların %25-30'unu ve erişkin akut lösemilerinin %80-90'ını oluşturur . Paradoksik olarak çocuklarda gözlenen konjenital lösemi genellikle AML'dir ve sıklıkla monositerdir. Yüksek sıklıkta ekstra medüller hastalık olarak deri lezyonu ve CNS tutulumu ile birlikte (John ve ark.,2004).

AML'nin patogenezinde genetik faktörler sorumludur. Defekli DNA tamiri stabil olmayan ya da kromozomal anomalisi ile karakterize sendromlu hastalarda daha yüksek insidansda bulunur. Bu bozukluklar konjenital defektler ve kemik iliği bozukluğu sendromları olarak ayrılır. Down sendromlu çocuklarda (Trizomi 21) geçici lökomoid reaksiyon görülür ve akut lösemi gelişme riski 20 kat fazladır. Down sendromunda akut lösemi 2-3 yaşlarında görülme eğilimindedir ve Down sendromlu çocuklarda gözlenen AML'de akut megakaryositer lösemi (FAB M7) daha siktir (John ve ark.,2004).

Bloom sendromu (BS); telenjektazik eritem, fotosensivite, büyüme geriliği ve immün yetmezlik ve mental retardasyon ile karakterize otozomal resesif (OR) geçişli nadir görülen bir sendromdur. Bloom sendromu geni kromozom 15q26'da lokalizedir. Ve helikoz aktivitesi ile proteini şifre ederek santral DNA tekrarlanır. Aplastik anemi ve AML gelişebilir (17,18). Klinefelter (XXY) ve Turner Sendromunda (XO)'da nadiren AML gözlenir (Paul ve ark.,1987; Shannan ve ark.,1989)

Nörofibromatozisin (NF) fenotipik olarak cafe-out lekesi, benign nörofibrom, iskelet anomalileri, intertrigon alanlarda beneklenme ile karakterizedir. NF 1 kromozom 17 uzun kolunda 17q11.2 anormallik (tümör süpresör geni etkiler) gözlenir. Nörofibromatozisli hastalar kansere yatkındır. Bunlar malign kılıf tümörleri, optik sinir gliomu ve myeloid lösemi gözlenir ve bunlar daha çok hayatın 2. dekatında görülme eğilimindedir. Diğer nadir konjenital sendromlar da akut lösemi ile birlikte dir(John ve ark.,2004).

Fankoni anemisi (FA) AML gelişme riski en yüksek olan hastalıklardan biridir (yaklaşık %9 risk). FA ilk olarak 1927'de tanımlanmıştır. FA insidansı erkeklerde hafif yüksektir. Vakların dörtte üçü 2-13 yaş arasındadır ve ortalama tanı yaşı 7'dir. Klinik tablo değişiktir fakat sıklıkla spot cafe-aut lekeleri, başparmak, radius anomalileri, kısa boy gibi iskelet anomalileri, mikrosefali mental gerilik ve renal anomalilerle karakterizedir. FA'de hücrelerde spontan kromozom kırıkları gözlenir. Kemik iliği hücrelerinin karyotipi sıklıkla anormaldir. Monozomi 7 ve kromozom 1'in yeniden düzenlenmesi sıklıkla gözlenen bulgudur (John ve ark.,2004).

Li-Fremani Sendromu (1969'da tanımlanmıştır), otozomal dominant kalıtımı ile geçen ailesel kanser sendromudur ve sarkoma, göğüs kanseri ve diğer kanserler (lösemi gibi) için artmış bir risk vardır. Bu sendrom p53 genindeki mutasyonla oluşur. Familial lösemi riski, kalıtsal kromozomal delesyon sendromu veya kan bağı ile risk artabilir. Bu aile içi genetik predispozisyon veya yaygın çevresel maruziyetle meydana gelir (John ve ark.,2004).

Lösemnin insidansındaki benzer artışlar boya üretimi, kauçuk ve organik sentez işlerinde çalışan işçilerde rapor edilmiştir. Benzen akciğer ve deri yoluyla absorbe edilen bir solventtir. Vücutta yağ ve sinir dokusunda depo edilmektedir ve toksisite toplam doz ile ilişkilidir. Çin'deki fabrikalarda benzene maruz kalanlarda lösemi riski 4-7 kat artmıştır. Ortalama latent period 11.4 yıldır. 25 ppm veya daha yüksek dozda sabit olarak benzene maruz kalan Çinli işçilerde doz cevap eğrisi en yüksek olarak saptanmıştır (John ve ark.,2004).

Sigara içimi lösemi ile hafif bağlantılıdır. Metaanalizlerde tahmin edilen relatif risk sigara içenlerde 1.3-1.5'dir. Tütünde potansiyel lökomojenik kimyasallar vardır. Bunlar; urethane, nitrosamine ve radyoaktif bileşiklerdir. Amerikan Kanser Enstitüsünün çalışmasında sigara içenlerde miyeloid lösemi insidansında artış belirlenmiştir. AML gelişme riski 20 paket- yıldan daha fazla sigara içenlerde 2-3 kat daha yüksektir. 40 paket/yıl sigara içip AML gelişenlerde -7/7q- ve -5/5q- gibi sitogenetik anomaliler sık görülür (John ve ark.,2004).

İyonizan radyasyonun lökomojenik etkisi 20. yüzyılın başında saptanmıştır. Röntgen X ray 1895 yılında keşfedilmiştir. İlk olarak kanser 1902 yılında radyolojistin elinde rapor edilmiştir. Lösemi vakasından ölüm (Marie Cure) 1934 yılında olmuştur. Takiben lösemi prevalansında artış olduğu 1940'larda radyolojistlerde tesbit edilmiştir. Atom bombası 1945 yılında Hiroşima ve Nagazakiye atılmıştır. Uzun dönem takipte latent periodun 5-21 yıl olduğu gösterilmiştir. İyonizan radyasyonun primer karsinojenik etkisi çift sarmal DNA'nın kırılmasıdır. Lösemi riski radyasyon dozu ve uygulama yaşı ile ilişkilidir. En yüksek risk erken yaşlardır (15 yaş altı). Çernobil'den sonra radyoaktif maruziyet çevreyi yaygın olarak etkilemiştir. Dignostik radyoloji, benign ve malign hastalıklar için uygulanan radyoterapi ve radyonüklid uygulama lösemi ile ilişkilidir. Diagnostik radyolojinin artmış riskle bağlantılı olmadığı düşünülürken, hamilelik süresince maruz kalan hastalarda yapılan çok sayıda

çalışmada çocukluk dönemi lösemi riskinde artış gösterilmiştir. Smith ve Doll, ankilozan spondilitli hastalarda tek doz pelvik radyasyon uygulanmasının lösemi riskini 5 misli artırdığını rapor etmişlerdir. Risk radyoterapiden 3-5 yıl sonra pik yapmaktadır (John ve ark.,2004).

İlaçlar AML ile ilişkilidir ve antineoplastik ilaçlarla ilgili deliller inandırıcıdır. Özellikle alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz II inhibitörleriyle olmaktadır. Alkilleyici ajanlar nokta mutasyonuna neden olurlar. Bu da RAS gibi onkojenlerin aktivasyonları ile sonuçlanır. Ek olarak kromozomal delesyon ve translokasyon ayarı bozulur (5 ve 7. kromozomlarda).Topoizomeraz II inhibitörleri kritik enzimlerde azalmaya yol açarak DNA replikasyonunda karmaşıklığa yol açar. Bu da kromozomal translokasyonla oluşan yeni ayarla 11q22 ya da 21q22'de füzyon geni oluşumu ile sonuçlanır. İlaç tedavisi sonrası lösemiler tedavi başlangıcından ortalama 3-10 yıl sonra görülür. Alkile ajanla 5-9 yıl sonra, topoizomeraz II inhibitörleri ile 6 ay- 5 yıl sonra görülür. Alkile ajan ya da topoizomeraz II inhibitörleri ile birlikte radyasyon alanlarda latent period kısadır (ortalama 22-29 ay). Hematolojik malignitelerde otolog transplantasyon için yapılan salvage (kurtarma) tedavi sonrası da artmış sekonder MDS ve AML riski vardır (John ve ark.,2004).

Hodgkin lenfomadan sonra lösemi riski normal popülasyona göre 11-16 kat artmıştır. Hamileliği süresince alkol alanlar AML risk artışı ile ilişkilidir. Özellikle genç çocuklardaki AML ile ilişkilidir. Antibiotikler (kloromfenikol) ve analjezikler (fenilbutazon, sülfonpirazon) kemik iliği süpresyonu, aplastik anemi, agranülositoz ve nadiren AML ile ilişkilidir. Klorokin, methoksiprosolen, lijerşik asit ve dietilamid'in AML ile ilişkisi rapor edilmiştir. AML kauçuk, boya, mumyalama sıvısı, böcek zehiri, kümes hayvanları, elektrik kablosu çekme işinde çalışanlarda rapor edilmiştir (John ve ark.,2004).

2.3.2. KLİNİK TABLO

AML ile ilişkili semptomların nedeni normal hematopoezin bozulmasına bağlıdır. Bu da anemi, enfeksiyon riskinde artış ve kanama ile sonuçlanır. En sık görülen şikayet yorgunluk ya da birkaç aydır olan kırıklıktır. Zayıflık ve halsizlik gözlenir. Ateş sıktır ve hastaların %15-20'inde ilk başvuruda vardır. Bu da lösemik infiltrasyon veya nötropeniye

sekonder enfeksiyon sonucu oluşur. Kanama semptom ve bulguları peteşi-ekimoz, epistaksis ve hafif burun kanamasından oluşur. Klinik, trombositopeninin ciddiyeti ve DİK'in varlığı ile ilişkilidir. Kemik ağrısı %20'den az hastada gözlenir. Organomegali ve adenopati daha çok ALL'de olmakla birlikte AML'li hastaların %50'sinde de görülür.

Miyeloid (granülositik) sarkoma ya da miyeloblastoma eksramedüller bir tutulum olup vakalarının % 2-14'ünde gözlenir. Cildi tutan tipi kloroma olarak adlandırılır. Genellikle lokalizedirler ve sıklıkla kemik, periosteum, yumuşak doku, lenf nodları ya da deride yerleşir. Yaygın olanlar orbita ve paranasal sinüslerde yerleşir. Fakat nadiren gastrointestinal, genitoüriner sistem, göğüs, serviks, tükrük glandı, mediastenum, plevra, peritoneum ve bilier sistemde bulunabilir. Granulositik sarkom AML tanısında veya tanıdan önce de görülebilir. Testiküler infiltrasyon ALL'ye göre AML'de daha az sıklıktadır. Lösemik deri infiltrasyonu ya da lösemik kutis AML'nin seyri süresince hastaların %13'ünde gözlenir ve diğer eksramedüller alanların tutulumu ile birlikte (SSS'ni de içine alabilir). Bu lezyonlar sıklıkla nodülerdir ve lokalizedir. Diş eti hipertrofisi akut monositik lösemide karakteristiktir. Konjenital lösemili çocukların yaklaşık yarısında gri-mavi nodüler deri lezyonu vardır. AML ile ilişkili benign lezyonları olarak Sweet Sendromu ve Pyoderma gangrenozum gözlenir.

Tanı anında CNS tutulum insidansının belirlenmesi zordur. Çünkü lomber ponksiyon her zaman yapılmamaktadır. Menenjial hastalık çocukların %20'inde, erişkinlerin %16'ında rapor edilmiştir. CNS tutulumu erken yaşta (2 yaş altı), hiperlökositoz olanlarda ve akut monositik lösemi tipinde sıktır. Genellikle asemptomatiktir, fakat baş ağrısı, kranial sinir felci (özellikle 5 ve 7) semptomları olabilir. Oküler tutulum körlükle sonuçlanır ve meninjeal tutulumu düşündürür.

AML'de diğer organ sistemlerinde de bozukluk olabilir. Akciğer semptomları lökositoz, nütropeniye bağlı enfeksiyon ya da trombositopeni sonucu hemoraji olan hastalarda gözlenir. Gastrointestinal semptomları enfeksiyon (özellikle perirektal abse) ve barsağın lösemik infiltrasyonu sonucu gelişen nekrotizan kolitise bağlı olabilir. Obstrüktif sarılık granulositik sarkoma sekonder görülebilir ve AML'li hastalarda nadiren hepatik bozukluk olabilir (Giles ve ark.,2001).

2.3.3. LABORATUAR BULGULARI

AML hastalarında kan sayımı sonuçları çok farklıdır. Lökosit sayısı hastaların yarısından fazlasında artmıştır. Fakat lökosit sayısı 100.000/ mm³'den fazla olan hasta sayısı %20'den azdır. Blastlar genellikle periferik yaymada tanınır. Auer ve Phi bodyler AML için düşündürücü morfolojik bulgulardır. Phi bodyler fusiform ya da iğ şeklinde çubuklardır ve Auer çubuklara benzerler.

Hematopoeik bozukluk sonucu sitopeni oluşur ve semptom ve bulgulara katkıda bulunur. Anemi AML'de yaygındır ve sıklıkla normokrom normositerdir. Nükleuslu eritrositler ve retikülositopeni sıklıkla vardır. Kemik iliğinde megaloblastik eritroid prekürsörleri özellikle akut eritrolösemi veya MDS'den transforme AML'de gözlenir. Trombositopeni tanı anında ciddi olabilir ve DİK ile birliktelik gösterebilir. Trombositozis nadiren saptanır. Fakat büyük trombositler olabilir. DİK AML'de ALL'den daha sık gözlenir. Sıklıkla akut promyelositik lösemide (APL) gözlenir. DİK lösemik hücrelerdeki azurofilik granüllerden prokuagülan doku faktörlerinin salınımına bağlı oluşur. DİK tipik olarak APL'nin tedavisi süresince ve ilk başvuruda görülebilir. Sızıntı şeklinde ya da yaygın kanama ile belirti verir ve trombositopeni, hipofibrinojenemi, yüksek fibrin yıkım ürünleri, koagülasyon faktörlerinde eksiklik (F 5 ve 8'i içerir) ile karakterizedir.

Hiperürisemi AML'li hastaların %50'inden fazlasında saptanır ve tümör lizis ile karakterizedir. Uygun hidrasyon ve alloprünol uygulaması ile tümör lizisin komplikasyonları önlenebilir. İndüksiyon kemoterapisi süresince gözlenir ve sıklıkla hiperlökositoz ortamında görülür. Serum LDH yükselmiştir ve özellikle monositik (M4/M5) subtipinde gözlenir. Fakat görülme oranı ALL'den daha azdır (Wiernig ve ark.,1996).

Hiperlökositoz ile ilişkili yalancı laboratuvar verileri olabilir. Bunlar; artmış trombosit sayısı (lökosit fragmanlarının trombosit olarak sayılması), pseudohipoksemi (lösemi hücrelerince O₂ kullanımı), yalancı uzamış koagülasyon testleri, pseudohiperkalemi ve pseudohipoglisemidir. Hiperlökositoz prognozu kötü etkiler. Çünkü birlikte CNS tutulumu ve hemoraji, respiratuvar bozukluk ve yüksek relaps oranı vardır. Hiperlökositozlu hastalarda lökostaz riskini azaltmak için teropatik olarak lökoferez, yüksek doz hidroksiüre uygulaması ve indüksiyon tedavisinin hemen verilmesi gibi uygulamalar yapılabilir. Kan transfüzyonu başlangıçta minimum yapılmalıdır çünkü kan viskozitesinin artışı lökositozisi artırır. Bununla

birlikte trombosit transfüzyonu hemoraji riskinin azaltılması için gereklidir. Çünkü lökoferez trombositlerin damar dışına kaçmasına neden olarak trombositopeniye neden olur. Lökostaz başlangıcı ani olabilir ve bir kez başladı mı fulminan ve irreversibl olabilir (Giles ve ark.,2001)

2.3.4. AML'nin SINIFLANDIRILMASI

MDS ve akut lösemilerin WHO klasifikasyonu FAB klasifikasyonundan farklıdır. FAB klasifikasyonunda temel morfoljidir. WHO'da yalnızca morfoloji değil, ayrıca klinik, immunofenotip ve sitogenetik özellikler de dikkate alınır. WHO klasifikasyonuna göre AML 5 major katogoriye ayrılır . Geenetik anormalliklerle birlikte olan AML'de görülen anomaliler: t(8;21) (q22;q22), inv 16 (p13;q22) ya da t(16;16) (p13;q22), t(15;17)(q22;q12) ya da yapısal anomalileri içerir (11q23 gibi).

Genetik anormalliklerle birlikte olan AML ile FAB morfolojik subtipindeki klinikopatolojik sendromlar korele değildir ve tartışmalıdır. Birden çok seride displazi ile birlikte olan AML'deki sitogenetik iyi değildir. Bunlar -7/del (7q), -5/del (5q), +8, +9, +11,del (20q)+21 ve daha az sıklıkla t(2;q119), t(1;7) ve 3q21 dir. Anormal 3q26 bölgesi trombosit yapım artışı ile birlikte dir. Sıklıkla yaşlı hastalarda gözlenir ve tedaviye cevabı kötüdür (John ve ark.,2004).

TABLO 2.3.4.1 AML’de FAB ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)Klasifikasyonu
(Wetzler’den,2005)

A- French- American- British (FAB) Sınıflaması	
Mo: Minimal farklılaşan lösemi	
M 1: Maturasyonsuz miyeloblastik lösemi	
M 3: Maturasyonlu myeloblastik lösemi	
M 4: Miyelomonositik lösemi	
M 4Eo: varyant, kemik iliğinde anormal artışıyla	
M 5: Monositik lösemi	
M 6:eritrolösemi (Di Guglielmo hastalığı)	
M 7: megakaryositik lösemi	
B- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Klasifikasyonu	
Genetik Anormalliklerle Birlikte Olan AML	AML ile t (8; 21) (q22; q22), AML-1 (CBF alfa)/ETO
	AML ile Kİ’de anormal eozinofiller (inv 16 (p13;q22) ya da t (16; 16) (p13; q22), CBF beta/MYH11)
	Akut promiyelositik lösemi (AML ile t (15; 17) (q22; q12) (PML/RAR- alfa ve varyantları)
	AML ile 11q23 (MLL) anormallikleri
Birden Çok Seride Displazi İle Birlikte Olan AML	MDS ya da MDS/Miyeloproliferatif hastalık gözlenen
	Öncesinde MDS olmayan
Tedavi İle İlişkili AML ve MDS	Alkali Ajan İlişkili
	Topoizomeraz II inhibitör ilişkili
	Diğer Tipler
Diğer Gruplarda Sınıflandırılmayan AML	Minimal farklılaşan AML
	Maturasyon olmayan AML
	Maturasyonlu AML
	Akut myelomonositik AML
	Akut monoblastik ve monositik lösemi
	Akut eritroid lösemi
	Akut megakaryoblastik lösemi
	Akut bazofilik lösemi
	Miyelofibrozisli akut panmyelozis
	Miyeloid Sarkoma

2.3.5. MORFOLOJİK SUBTİPLER

FAB sınıflamasında AML 8 subtipe ayrılmıştır. Temel olarak morfoloji ve sitokimyasal boyalar temel alınmakla birlikte bazı vakalarda immunofenotipik veriler kullanılır. 4 tip (M0, M1, M2, M3) sıklıkla granülositotiktir ve maturasyon derecesine göre farklılık gösterir. M4’de hem granülositik hem de monositik hücre olmakla birlikte %20’den azı monositik hücredir. Ayrıca M5 dominant olarak monositiktir (en az %80 monositik hücre). M6 primer olarak eritroid farklılaşma göstermekle birlikte displastik özellikte olan megaloblastik değişiklikler içerir. M7 flowsitometri ya da immunohistokimya ile megakaryosit antijeni belirlenmesiyle varlığı tesbit edilir (John ve ark.,2004).

2.3.6. İMMUNOFENOTİPİK SINIFLANDIRMA

AML’deki miyelomonositik farklılaşma süresince salınan antijenlerin varlığıyla belirlenir. Bunlar CD13 , CD14 , CD15 , CD33 , CD117 ve MPO’dır. Ayrıca eritroid antijenler; glycophorine A, CD71 ve megakaryositik antijenler; CD41 , CD42, CD61 antijenini içerir.

Kök hücre markırları CD34 AML’li vakaların %40-65’inde blastlarda eksprese edilir. Çoğu vakada yüzey markırları FAB klasifikasyonu ya da prognoz ile iyi korele değildir. AML’li vakaların %90’dan fazlasında CD33 ya da CD13 pozitifdir. %80-90’ında HLA-DR pozitifdir ve %25’den azında CD15 pozitifdir. CD11b ve CD14 pozitifliği değişkendir. Fakat monositik (M4/M5) subtipinde görülme eğilimindedir.

Yüzey markırlarının prognostik önemi ve morfolojik birlikteliği değişkendir. CD34 nadiren az farklılaşan alt tiplerde gözlenir (M0, M1, M5). Yaygın olarak monositik (M4/M5), granulositik (M1, M2, M3) subtiplerinde gözlenir. CD34 genellikle kötü prognostik markırdır. Özellikle yaşlılarda MDS sonrası ya da ilaç rezistansı gen (MDR-1) salınımı ile birlikte ise kötü prognostiktir. Bununla birlikte CD34 yaygın olarak FAB M2 AML ile t(8;21) kromozomal translokasyonu ve FAB M4 ile inv (16) ile birlikte bulunur ve bunların her ikisi iyi prognostiktir.

Lenfoid antijenler AML'li hastaların %10-30'unda blastlarda pozitifdir. Terminal deoksiniükleotidil transferaz (Tdt) ise normalde kemik iliği ve timusta erken lenfoid hücrelerce DNA polimeraz tarafından eksprese edilir. Çeşitli AML'lerde Tdt pozitiflik oranı % 0-55, ortalama %18 rapor edilmiştir. Bu farklılık farklı metotların kullanılması ve pozitiflik için alınan bazal düzey değerlerinin kullanılmasından kaynaklanır. AML'li erişkin hastalardaki çalışmalarda yaklaşık olarak hastaların yarısında Tdt pozitifliği kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Lenfoid antijenler olan CD2 (T cell) ve CD19 (B cell) pozitifliği iyi prognozla ilişkilidir. AML'de CD19 ile birlikte t(8;21) varsa iyi prognozudur. CD7 sıklıkla matür T ve natural killer lenfositlerde vardır. AML'li erişkin vakaların %15-20'inde vardır ve kötü prognozla ilişkilidir. Genellikle az farklılaşan subtiplerde (M0/M1) ve CD341 ya da Tdt pozitifliği ile birlikte dir.

CD56 naturel hücre adezyon molekülü ile aynı hücre yüzey glukoproteini sıklıkla CD11, CD14 ve CD19 pozitif olan AML M0 , t(8;21) ve trizomi 8 olan hastalarda gözlenir. CD56 salınımı lösemililerde de nadiren vardır. Prekürsör myeloid /naturel killer hücre fenotipinde vardır (John ve ark.,2004).

2.3.7. KLİNİKOPATOLOJİK SENDROMLAR

WHO sınıflamasına göre AML 4 gruba ayrılır; spesifik genetik anormallikler, daha önceki MDS, daha önceki sitotoksik tedavi ve FAB sınıflamasına göre kategorize edilmeyen grup olarak sınıflandırılır. Takip eden paragraflarda klinikopatolojik sendromlar açık olarak morfolojik, klinik ve genetik özelliklerine göre açıklanmıştır.

2.3.7.1. Minimal Farklılaşmış Akut Lösemi (AML M0)

Bu vakalardaki blastlar morfoloji ve sitokimyasal temelde tanımlanmamaktadır. Fakat immunofenotiplendirme miyeloid antijen gösterir. Bu vakalarda agranüler ve Auer rod yoktur. AML M0 tanısında MPO ve sudan black pozitifliği %3'den azdır. Fakat lösemi hücrelerinin %20'den fazlası myeloid antijenleri salgılar (CD13,33,117). Lenfoid ilişkili antijenler (CD2,7,19) ve Tdt sıklıkla AML-M0 da salgılanır. AML-M0 ile ilişkili spesifik sitogenetik anormallikler olmamasına rağmen kromozom 5 ve 7'nin kompleks karyotip anormallikleri

mevcuttur. Bunlar MDS ve sekonder lösemiye benzer. Kromozom 8 ve 13'ün trizomileri vardır. AML-M₀ yaşlı hastalarda görülme eğilimindedir (ortalama yaş 60). Bunlarda kök hücre kaynaklı CD34 ve Tdt pozitifliği siktir. Komplet remisyon oranı ve survey AML-M₀'da düşüktür.

2.3.7.2. Maturasyonsuz AML

AML (FAB M1) şöyle tanımlanmıştır; miyeloblastların %90'ından fazlasında maturasyon yoktur. Auer cisimciklerinin varlığı değişkendir. Blastların %3'ü Sudan Black ya da MPO ile reaksiyon verir. Blastlar myeloid antijen CD13, CD14, CD33 taşır. AML M₀ gibi AML M1'in diğer tiplerden ayrımı yapılmalıdır. Tüm AML vakalarının %10-20'ini AML-M1 oluşturur. Çocuklara nazaran erişkinde daha sık görülür. Görülme yaşı ortalama 45-50'dir. Nonspesifik semptomlar yaygındır. Hepatosplenomegali, LAP hastaların üçte birinde görülür. Hastaların yaklaşık yarısında lökositoz vardır. Hastaların ¼ ünde lökopeni vardır. Çoğu hasta anemik ve trombositopeniktir. AML-M1 ile ilişkili spesifik sitogenetik markır yoktur. Hiperlökositoz hariç prognoz iyidir.

2.3.7.3. Maturasyonlu-t(8; 21)'li AML

t(8;21) maturasyonlu AML vakalarının (FAB-M2) %29-40 arasında sitogenetik anormallik bildirilmiştir. Tüm AML hastalarının %5-12'inde bu sendrom mevcuttur. Çoğunluğu çocuk ve genç erişkindir. Klinikte splenomegali, kloroma, sıklıkla anemi ve trombositopeni mevcuttur. İlk olarak 1973 yılında tanımlanmıştır. t(8;21)'de tipik morfoloji belirgin auer cisimcikleri, ilikte eozinofili, sitoplazmik granüller ve vakuollerdir. İmmunofenotipik markırlar; natuler killer ilişkili antijenler olan CD56 artışı ve daha az yaygın olarak B hücre antijeni olan CD19'dur. Ayrıca CD34'de bulunabilir, fakat CD2 ve CD7 genellikle yoktur.

t(8;21) genellikle denovo AML'de görülür. Kemoterapiye çok iyi yanıt verir. Bununla birlikte bazı hastalarda özellikle çocuklarda ve granulositoz ya da eksramedüller hastalığına sahip olan hastalarda yüksek relaps oranı ve kötü survey vardır.

2.3.7.4. Akut Promiyelositik Lösemi (APL)

APL AML'li hastaların %5-10'unu oluşturur. Resiprokal t(15;17) ile karakterizedir. Bu hastalar genellikle gençtir. Ortalama yaş 30-38 arasındadır. Bu hastalık 1950 yılında tanımlanmıştır. İntrakranial kanama nedeniyle erken mortalite yüksektir. Hemoraji bulunan hastaların %90'ından fazlasında DIC bulunur. Lökopeni sıklıkla hipergranüler APL'de bulunur iken lökositöz mikrogranüler tipte görülme eğilimindedir. Lösemi hücrelerinin karakteristiği çok sayıda belirgin granüllerin ve auer rodların bulunmasıdır. AML'nin immunofenotipi diğer AML subtiplerinden ayrıdır. Miyeloid antijenleri olan CD13 ve CD33 vardır, fakat HLA-DR yoktur. ATRA kullanılmasıyla çalışmalarda t(15;17)'li hastalarda %95 tam remisyon oranı elde edilmiştir .

DIC ile birlikteliğinden dolayı ilk raporlarda APL kötü prognozlu olmasına rağmen, ATRA tedavisine cevabının iyi olması nedeniyle uzun süreli prognoz iyidir (John ve ark.,2004).

2.3.7.5. Akut Miyelomonositik Lösemi (Anormal Eozinofiller ve Kromozomal 16 İnversonu ile Birlikte)

AML'li hastaların yaklaşık %5-10'unda anormal morfolojik eozinofil prekürsörleri, sitokimyasal reaktivite ve yapı değişikliği kemik iliğindeki monositoz ve miyeloblast/monoblastik infiltrasyon ile bağlantılıdır. Ortalama yaş 40-45'dir. Organomegali sıktır ve çoğu hastada lökositöz vardır. Hiperlökositöz (>100.000/mm³) hastaların %20-25'inde vardır . CNS tutulumu ve lösemik kutis yaygındır. İnmatüre eozinofillerde tek nükleus ve geniş atipik bazofilik granüllerle eozinofilik granüller bulunur. Neoplazik hücreler Sudan Black yöntemi, PAS ve nonspesifik esteraz ile belirlenebilir. Flow sitometri ile AML

M4 vakalarının tümünde panmiyeloid markır olan CD13 mevcuttur ve kök hücre antijeni olan CD34 vardır. Fakat diğer miyeloid monositik markırlar CD11, CD11, CD14 ve CD33 değişken sıklıkta bulunur. T lenfosit markırı olan CD2, HLA-DR ile birlikte sıktır. 16. kromozomda inversiyon olan AML'nin tedavi ile komplet remisyon oranı diğer tiplere göre daha yüksektir. 16 inversiyonlu AML hastalarında SSS relapsı daha yüksektir.

2.3.7.6. Akut Monositik Lösemi

AML vakalarının %2-10'unu oluşturur. Eksramedüller hastalık akut monositik lösemi'de diğer AML tiplerinden daha yaygındır ve cilt lezyonları, SSS hastalığı ve dişeti infiltrasyonu olabilir. Lökositoz hastaların %10-30'unda görülen yaygın bir bulgudur. Lizozim seviyelerinin yükselmesi hastaların 2/3'ünde saptanır ve renal yetmezlik ve proteinüriye neden olabilir. 11q23 translokasyonu kötü prognozla ve t(9;11) ise iyi prognozla ilişkilidir.

2.3.7.7. Eritrolösemi (AML M6)

Tüm AML vakalarının %5'inden azını oluşturur. Eritroblast komponent ile karakterizedir. Auer rod hastaların 2/3'ünden fazlasında megaloblastlarda vardır. Eritrolösemi genellikle 50 yaş ve daha yaşlılarda görülür ve genellikle erkeklerde görülür. Anoploidi yaklaşık hastaların 2/3'ünde vardır. Sitogenetik anormallikler özellikle sekonder eritrolösemi ile ilişkilidir. Sıklıkla 5 ve 7. kromozomda oluşur. Hastaların üçte birinde major semptom kemik ağrısıdır. Kemik ağrısı ile birlikte hipergamaglobulinemi ve ANA, RF, Coombs (+)'liği bulunur. Genellikle AML'nin diğer tiplerine göre kötü prognoza sahiptir.

2.3.7.8. Akut Megakaryositik Lösemi

AML’li vakaların %5-10’nu oluşturur. Megakaryositik farklılaşmayı düşündüren sitoplazmik küçük kabarcıklar blastlarda bulunur. Miyeloid yüzey markırları olan CD13 ya da CD33 pozitifdir. CD34 sıklıkla yoktur. Tanı en az bir trombosit Antijeni (CD41, CD42, CD61)’nin lösemi hücreleri üzerinde bulunmasıyla konur. Kemik iliği aspirasyonu zordur ve anlamlı fibrozis vardır. Akut megakaryositik lösemi spontan, kemoterapi sonrası lösemi ya da MDS ve myeloproliferatif hastalıktan sonra oluşabilir. Sitogenetik anormallikler çok çeşitlidir. Fakat kromozom 8 ve 21 anormallikleri, sekonder lösemilerde ise kromozom 5 ve 7’de anormallikler olur

Akut megakaryositik lösemi prognozu kötüdür. Akut miyelofibrozisin fulminan klinik gidişatı vardır ve survisi 1 yıldan azdır. AML gelişen Down Sendromlu hastalar genellikle M6, M7 subtipindedir ve tedaviye iyi yanıt verir (John ve ark.,2004).

2.3.7.9. PROGNOZ

Klinik tablo morfoloji, yüzey markırları ve sitogenetik AML’deki kliniko-patolojik sendromları kombine olarak tanımlar. Prognozu spesifik faktörlerin kombinasyonu belirler. Yaş önemli prognostik faktördür. Yaşlı ve çok küçük hastalar kötü prognozludur (Brincker,1985). Hastaların klinik durumu yani; performans statusu ya da serum albumin düzeyi sonucu etkiler. Önceden kemik iliği bozukluğu olan hastalar; yani MDS ya da miyeloproliferatif sendrom gibi yada kemoterapi anamnezi olanlarda cevap ve survi denovo AML’ye kıyasla düşüktür. Eksramedüller hastalık sıklıkla M5’de kötü prognozla ilişkilidir. Yüzey markırlarının prognoz üzerindeki etkisi değişkendir ve diğer faktörlere bağlıdır (John ve ark.,2004)

2.4. ORAL MUKOZİT

Ağız mukozası, hızlı hücre yenilenmesi nedeniyle kemoterapi ve radyoterapinin etkisine açıktır ve kolay zedelenmektedir. Radyoterapi ayrıca tükürük salınımını da azaltarak ağız içi komplikasyonlarının artmasına yol açmaktadır (Bavbek,2000).

Mukozit kanser tedavisinde sıklıkla karşılaşılan ve hastaların beslenmesini, günlük yaşam fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini düşüren bir komplikasyondur. Kanserli hastalarda kemoterapi, radyoterapi, kemik iliği ve kök hücre transplantasyonunun komplikasyonu olarak sık görülen ve hastaların tedaviye uyumunu güçleştiren ciddi bir problemdir (Çavuşoğlu, 2007, Eren ve ark., 2007)

Oral mukoza ise normal tükürük aktivitesi ile birlikte mikroorganizmaların invazyonunu engelleyen iki önemli bariyerdir biridir (Alıcı ve Akbaş, 2008) . Ancak mukoza kanser tedavisi sırasında yüksek mitotik aktivitesi nedeniyle birçok kemoterapötik ajandan etkilenir. Kemoterapi ile mukozit gelişme oranı uygulanan ilaca, dozuna ve uygulama şekline göre değişebilmektedir (Bavbek,2000). Standart doz kemoterapilerin %40'ında, yüksek doz kemoterapilerin %50'sinden fazlasında oral mukozit görülür. Özellikle 5-Fluorurasil (5-FU), Doksorubisin, Etoposid, Vinblastin ve Metotreksat gibi ilaçlarla yapılan tedavide ise bu oran %90'a kadar çıkabilmektedir (Karthaus ve ark., 1999;Symonds ,2008).

Mukozitte hedef korunmadır ve bunun için tedavi öncesi iyi bir ağız içi bakımı ve dişlerin kontrolü şarttır. Mukozit oluştuktan sonra yine ağız içi hijyenik bakımı sürdürülmeli, antiseptik ve analjezik etkili gargaralar kullanılmalı, ağrı çok şiddetli ise narkotik analjezik verilmeli ve mukozit nedeniyle beslenmesi bozulan hastaya mutlaka beslenme desteği yapılmalıdır (Bavbek ,2000).

Mukozitin, morbidite, tedaviye uyum ve tedavi sonuçları üzerinde de önemli etkileri vardır (Treister ve Sonis,2008). Mukozit, hastanın günlük fonksiyonlarını, beslenmesini ve yaşam kalitesini etkiler (Çavuşoğlu,2007). Gelişen yan etkilerin şiddeti, kemoterapinin kesilmesine veya ertelenmesine ve hastanede kalma süresinin uzamasına neden olmaktadır (Wilkes,1998;Çubukçu, 2005). Hastalarda nazogastrik sonda veya total parenteral beslenme

kullanılması, damar yolunun açılmasına gereksinim duyulması, opioid kullanılması olasılığını arttırmaktadır (Treister ve Sonis.,2008). Ayrıca hastanın planlanan tedaviyi tolere etme yeteneğini riske sokabilir, dozların atlanmasına ya da dozun azaltılmasına neden olabilmektedir. Bunlara ek olarak mukozit, fırsatçı enfeksiyon gelişme riskini ve sepsis nedeniyle mortaliteyi artırır (Çavuşoğlu,2007). Bu nedenle uzun dönemli tedavi sonuçları da olumsuz etkilenir (Yılmaz,2007). Mukozanın hasarı sonucu gelişen ülserler üzerindeki bakteriyel kontaminasyon sistemik enfeksiyon için ciddi risk oluşturur. Bazı çalışmalarda ciddi septisemilerin %25-50'sinde oral odak gösterilmiştir (Eren ve ark.,2007; Ovilla ve ark.,2007).

2.4.1. ORAL MUKOZİT RİSK FAKTÖRLERİ

Hastanın yaşı, genetik faktörler, kötü oral hijyen, akut ya da kronik periodontal hastalıkları, enfeksiyonlar, yetersiz beslenme, ilaca bağlı ağız kuruluğu, tükürük fonksiyonlarının bozulması, immün sistemin baskılanması ve sigara-alkol tüketimi mukozit gelişiminde kişiye bağlı risk faktörleridir (Sonis ,2004).

Yaş: Özellikle çocuklar immün sistemleri tam gelişmediğinden ve yaşlılar yaşa bağlı dejeneratif değişiklikler olduğundan ve tükürük üretimi azaldığından risk altındadırlar (Can ve ark., 2011)

İmmün sistem yetersizliği: Otoimmün hastalığı veya diabetes mellitüs hikayesi olan hastaların savunma sistemi olumsuz etkilendiğinden riskli grup olarak tanımlanmıştır (Can ve ark., 2011).

Oral mukozanın bütünlüğü: Bakteri üretimine, mukozanın tahrişine ve bütünlüğünün bozulmasına neden olduğu için tedavi öncesi diş hastalığının olması, takma dişlerin kullanılması, yetersiz ağız bakımı ve alkol/sigara kullanma hikayesinin olması oral mukozit insidansını arttırmada önemli faktörler olarak tanımlanmıştır (Can ve ark., 2011).

Beslenme alışkanlığı: Kötü beslenme, dehidratasyon, diş çürümesini tetikleyen rafine edilmiş şekerlerin kullanımı, mukozanın bütünlüğünün bozulmasına neden olan asitli ve baharatlı yiyeceklerin tüketimi risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Can ve ark., 2011).

Tedavi yaklaşımı: Tedavide kullanılan antineoplastik ajanların türü ve veriliş şekli, eşzamanlı kemoradyoterapinin uygulanması ve destek tedaviler mukozit insidansını arttırılabileceği ifade edilmiştir (Can ve ark., 2011)

2.4.2. MUKOZİTİN ETİYOLOJİSİ VE KLİNİK BULGULARI

Oral mukozit sitotoksik kemoterapötik ilaçların sistemik etkileri ve radyasyonun oral mukozaya lokal etkileri sonucu oluşmaktadır (Çavuşoğlu,2007). Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ve radyoterapinin amacı hızla bölünen kanserli hücreleri öldürmektir. Gastrointestinal sistemde bulunan epitelyal hücreler tedaviden özellikle etkilenirler. Çocuklarda bazal epitelyal hücrelerinin proliferasyon hızı yetişkinlerden fazla olduğu için mukozit daha sık görülür (Treister ve Sonis.,2008)

2.4.3. MUKOZİTLERİN SINFLANDIRILMASI VE DERECELENDİRİLMESİ

Kemoterapinin indüklediği oral mukozitin patafizyolojisinde güncel modelde 4 faza ayrılmıştır, başlangıç enflamatuvar/vasküler fazı , epitelyal faz , ülseratif / bakteriyolojik faz ve iyileşme fazıdır (Barasch ve Peterson,2003).

Enflamatuvar faz: Kemoterapi ve radyoterapi sonrası direkt etki, sitokin salınımı, doku hasarı başlaması ile sınırlıdır. Klinik olarak mukozada soluk alanlar seçilir, parlaklık kaybolur.

Epitelyal faz: Bölünen hücrelerin bazal epitele kadar azalması sonucunda oluşur. Klinik olarak eritem, atrofi ve nadiren yeni başlangıçlı ülser fark edilir.

Ülseratif faz: Ülserlerin üzerine fibrin oturması ve ikincil enfeksiyonların başladığı dönemdir. Genellikle klinik olarak nötropenin en ağır olduğu dönemle çakışır.

İyileşmefaz: Yeniden epitel proliferasyon ve diferansiasyonu başlar. Hastanın nötropenisi düzelme eğilimindedir. Mukozit ve ağız içi ülserleri genel olarak kemoterapiden 4 gün sonra başlar ve 7-14 gün sonra en yoğun hal alır. Nötropenin düzelmesi ile geriler. Radyoterapi sonrasında özellikle baş-boyun bölgesi ışınlamalarında mukozit ve ağız komplikasyonları 6-8 haftaya dek uzayabilir (Celkan,2007)

Mukozitin klinik değerlendirmesinde henüz standart tanısal ve değerlendirme kriterleri bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation/WHO) ve Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event/NCICTC) veya Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubunun (Radiation Therapy Oncology Group/RTOG) derecelendirmesi kullanılmaktadır . WHO oral mukoziti anatomik, semptomatik ve fonksiyonel olarak evre“sıfır” ile (oral mukozit yok) evre “dört” (oral beslenme mümkün değil ve hastanın total parenteral desteğe ihtiyacı olması) arasında, RTOG ve Kanser Hemşireliği Batı Araştırma Birliği (Western Consortium for Cancer Nursing Research/WCCNR) mukoziti anatomik görünümüne göre derecelendirmektedir. Ulusal Kanser Enstitüsünün derecelendirmesi de WHO ‘ya benzer olarak 4 düzeydedir (Wohlschlaeger,2004).

TABLO 2.4.3.1 Oral Mukozit Değerlendirme Tablolarının Karşılaştırılması

Grade	0	1	2	3	4
WHO*	Normal	Hassasiyet ± Eritem	Eritem, Ülser Hasta katı gıdalar alabilir.	Ülser ve yaygın eritem Hasta katı gıdalar alamaz.	Mukozit yaygın Oral beslenme mümkün değil
RTOG*	Normal	Eritem	Yamalı lezyon <1,5 cm, Birleşik değil	Yamalı lezyon > 1.5 cm, Birleşik	Derin ülserler ± kanama
WCCNR*	Lezyon yok Pembe Kanama yok	Lezyon: 1- 4 Hafif kırmızı Kanama yok	lezyon: > 4 Orta derecede kırmızı Kanama spontan	Lezyonlard a birleşme Çok kırmızı Kanama spontan	- - -

WHO*=Word Health Organization;

RTOG*=Radiation Therapy Oncology Group.

WCCNR*=Western Consortium for Cancer Nursing Research

TABLO 2.4.3.2 Mukozit Derecelendirmesinde Ulusal Kanser Enstitüsünün Sınıflaması

Mukozit	1	2	3	4	5
Klinik muayeneye göre değerlendirme	Mukozada eritem	Yamalı ülserler veya psödomembranlar	Birleşik ülserler veya psödomembranlar Hafif travma ile kanama	Doku nekrozu Kendiliğinden kanama; Yaşamı tehdit eden durumlar	Ölüm
Fonksiyonel ve Semptomlara göre Değerlendirme	Üst GİS: Hafif semptomlar normal alım Alt GİS: Hafif semptomlar	Üst GİS: Belirgin semptomlar Diyetin düzenlenmesi gıda alımı Alt GİS: Müdahale gerektiren semptomlar, fakat günlük aktivitede bozulma	Üst GİS: Belirgin semptomlar sıvı ve katı gıdaları alamama, günlük aktivitede Bozulma Alt GİS: Gaita inkontinansı, günlük aktivitede bozulma	Yaşamı tehdit eden semptomlar	Ölüm

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu araştırma kemoterapi alan akut lösemi hastalarında OM gelişenlerde, OM gelişmeyenlere göre nötropeni süresinin, kanda üreyen mikroorganizmanın farklı olup olmadığının, OM gelişimi ile ilişkili klinik ve laboratuvar verilerinin belirlenmesi amacıyla kesitsel bir çalışma olarak gerçekleştirildi.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Servisinde 1 Aralık 2012-1 Aralık 2013 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.3. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın Evreni; Aralık 2012 – Aralık 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji servisinde yatmakta olan akut lösemi hastalarından oluşmaktadır.

3.4. Araştırmanın Örnekleme

Araştırmanın örneklemini Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji servisinde CALBG İDARABUCİN+ARA-C, HİPERCVAD, LOW DOSE ARA - C kemoterapi protokollerinde tedavi alan akut lösemi hastalarından, 18-80 yaş arası, ağız yarası olmayan 72 hastadan oluştu.

3.5. Veri Toplama Tekniği ve Araçları

Araştırma verileri her bir hasta ile tedavinin başladığı ilk 14 gün hasta ile görüşülerek ve ağız mukoza muayenesi yapılarak elde edildi. Hasta izlem formu ile sosyodemografik özellikler, ağız mukozası değerlendirme formu ile ağız içi ve çevresi değerlendirildi.

Çalışmamızda, Akut Miyeloid Lösemi (AML) hastalarından 43 hasta, sitarabin (24 saat sürekli infüzyon 100 mg/m²/gün, 1-7.günler) ve İdarubisin (30 dk içinde 12 mg/m²/gün infüzyon, 1-3.günler) oluşan 7+3 geleneksel şemayı aldı, 13 hasta Azasitidin (subkutan 75 mg/m²/ gün 1-7.günler), 2 hasta idarubicin (5 dk içinde infüzyon 12 mg/m²/gün, 2-4-6-8 .günler) ve All-Trans Retinoic Acid (peroral iki eşit doza bölünmüş olarak 45 mg/m²/gün), 1 hasta Low-dose cytosine arabinoside (LD- Ara C) (Subkutan 30 mg/gün 1-21.günler) ile tedavi edildi. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarından 8 hasta Hyper- CVAD tedavi protokolünün A kolunu Cyclophosphamide (12 saatte bir 2 saatlik infüzyon 300 mg/m²/gün,1-3.günler), Doxorubicine (15 dakika infüzyon 25 mg/m²/gün, 5 ve 6.günler), Vincristine (i.v puşe 2 mg/gün , 4 ve 11.günler), dexametazon (i.v puşe 40 mg/gün, 1-4. günler ve 11-14.günler) ve 5 hasta CALBG tedavi protokolünü Cyclophosphamide (4 saat infüzyon 1200 mg/m²/gün, 1.gün), Daunorubicin (4 saat infüzyon 45 mg/m²/gün ,1-3. günler), Vincristine (i.v puşe 2 mg/gün , 1-8-15 ve 22.günler), Prednisolone (i.v puşe 60 mg/m²/gün,1-21.günler), L-Asparaginaz (subkutan 6000 IU/m²/gün, 5-8-11-15-18 ve 22.günler) ile tedavi edildi.

Oral mukozit gelişen hastalardan ağız içi lezyon tabanından mikroskopik boyalı inceleme, kültür alındı. Ateşi olan hastalardan rutin kan kültürleri alındı.

Dermografik ve klinik veriler (lösemi türü, kemoterapi türü ve süresi, Beyaz kan sayımı, C- Reaktif Protein, Albumin, Laktat Dehidrogenaz düzeyleri) hastane kayıtlarından elde edildi.

Araştırma verileri Hasta izlem Formu (Ek-1), Ağız Mukozasını Değerlendirme Formu (Ek-2) kullanılarak elde edildi.

Hasta izlem Formu: Araştırmacı tarafından hazırlanan hasta izlem formu hastaların sosyodemografik özellikleri, hastalık tanıları, tedavi şekilleri, tedavi protokolleri, kronik hastalık varlığı ve sigara içme durumlarını içermektedir (Ek-1).

Ağız mukozasını değerlendirme formu: Ağız mukozasını değerlendirme formu WHO nun özellikle klinik araştırmalarda sitostatik ajanların neden olduğu toksisitelerin tanımlanmasında yaygın olarak kullanılan tanılama araçlarıdır. Bu sınıflandırmada oral mukozaya ilişkin anatomik değişiklikler ve mukozitlerin şiddeti“sıfır” ile “dört” arasında puanlanmaktadır. Grade “sıfır” mukozit olmadığını gösterirken, grade “bir” de bu sorunun hafif, grade “iki” de orta, grade “üç” de ciddi ve grade“dört” de yaşamı tehdit edecek düzeyde olduğunu göstermektedir (Ek-2).

3.6. Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmaların yürütülmesinde bilimsel ilkelerin yanı sıra evrensel etik ilkelerine uyulması zorunludur. Bu amaç doğrultusunda araştırmada, özerklik, gizliliğin ve güvenliğin korunması, yeterli ve doğru bakım alma, zarar vermeme/yararlılık ilkeleri göz önünde tutuldu. Çalışmalarda insan olgusunun kullanımı bireysel haklarının korunmasını gerektirdiğinden çalışma süresince insan Hakları Helsinki Deklerasyonu'na sadık kalındı.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığından etik kurul izni alındı.
(27.12.2013) - 2013/504

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Verileri değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve frekans veriler ise sayı (%) ile ifade edilmiştir. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Grupların ikili karşılaştırmasında normal dağılıma uyan veriler için “Student T testi”,normal dağılıma uymayan veriler için “Mann-Whitney U” testi kullanılmıştır ve bu testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise “Ki kare testi(Chi square test)” ve “Fisher’in Kesin testi(Fisher’s exact test)” kullanılmıştır ve bu testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Araştırmaya Alınan Hastaların Sosyodemografik Özellikleri

Araştırma kapsamına alınan oral mukozit gelişen (Grup 1), oral mukozit gelişmeyen (Grup 2) hastaların sosyodemografik özelliklerine göre dağılımı Tablo 6.1.1’de gösterildi.

TABLO 4.1.1. Sosyodemografik özellikler açısından iki grup arasındaki farklar

Sosyodemografik Özellikler	Grup 1 (n=27) n (%)	Grup 2 (n=45) n (%)
Yaş (yıl)	54.2±16.8	52.5 ±19.7
Cinsiyet		
Kadın	12 (44)	16 (34)
Erkek	15 (56)	29 (66)
Medeni Durum		
Evli	24 (89)	39 (87)
Bekar	3 (11)	6 (13)
Eğitim Durumu		
Okur- Yazar Değil	6 (22)	7 (16)
İlköğretim	14 (52)	27 (60)
Lise	3 (11)	7 (16)
Üniversite	4 (15)	4 (8)

Not: Grup 1 : Oral mukozit gelişen hastalar

Grup 2: Oral mukozit gelişmeyen hastalar

Oral mukozit gelişen hastaların yaş ortalaması 54.2 ± 16.8 yıl, oral mukozit gelişmeyen hastaların ise yaş ortalaması $52,5 \pm 19.7$ yıl olup iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.802$). Oral mukozit gelişen hastaların %44.4 kadın (n:12) , % 55.6 erkek (n:15), oral mukozit gelişmeyen hastaların ise %34.1 kadın (n:16), %65.9 erkek (n:29) olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.454$). Oral mukozit gelişen hastaların %88.9' si evli iken oral mukozit gelişmeyen hastaların ise %86.7'si evli olup medeni durum açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p=0.783$). Oral mukozit gelişen hastaların %22 (n:6) 'si okur-yazar değil, %52 (n:14)'si ilköğretim , % 11 (n:3)'i lise, %15 (n:4)'i üniversite mezunu iken oral mukozit gelişmeyen hastaların ise %16 (n:7)'sı okur –yazar değil, %60 (n:27)'ı ilköğretim, %16 (n:7)'si lise, %8 (n:4)'si ise üniversite mezunu idi. Eğitim seviyesi açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.709$).

4.2. Hastaların Tanı, Tedavi, Kronik Hastalık Varlığı ve Sigara İçme Durumlarına İlişkin Bulgular

Çalışmaya alınan 72 Akut lösemi hastasının %81.9 (n:59) AML,% 18.1 (n:13) ALL hastası oluşturmaktadır. Oral mukozit gelişen hastaların % 77.8 (n:21) AML , % 22.2 (n:6) ALL hastası, oral mukozit gelişmeyen hastaların ise %84.4 (n:38) AML , %15.6 (n:7) ALL tanılı hastalar oluşturmakta olup, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.476$). Oral mukozit gelişen hastaların % 59.3'una İdarabucin-Adriamycin , %11.2'ine Hyper-CVAD , %11.2'sine CALBG , %14.8'ine Azacitidine, Oral mukozit gelişmeyen hastaların %60'ına İdarabucin-Adriamycin, %20'sine Azacitidine, %11.1'ine Hyper-CVAD, %4.4'ine ise CALBG kemoterapi protokolü uygulandı, iki grup arasında tedavi protokolleri İdarabucin-Adriamycin ($p=0.951$), Hyper-CVAD ($p=0.658$), CALBG ($p=0.281$), Azacitidine ($p=0.580$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Oral mukozit gelişen hastaların %22.2'sinde, Oral mukozit gelişmeyen hastaların ise %11.1'inde kronik hastalık varlığı belirlendi, iki grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($p=0.205$). Oral mukozit gelişen hastaların %25.9'unun, Oral mukozit gelişmeyen hastaların ise %28.9'unun sigara içtiği belirlendi. Sigara içme açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

TABLO 4.2. 1. Hastaların Tanı, Tedavi, Kronik Hastalık Varlığı ve Sigara İçme Durumunda İki Grup Arasındaki farklar

	Grup 1 (n=27) n (%)	Grup 2 (n=45) n (%)
Tanı		
AML	21 (%77.8)	38 (%84.4)
ALL	6 (%22.2)	7 (%15.6)
Tedavi Protokolü		
İdarabucin-Adriamycin	16 (%59.3)	27 (%60)
Hyper-CVAD	3 (%11.1)	5 (%11.1)
CALBG	3 (%11.1)	2 (%4.4)
Azacitidine	4 (%14.8)	9 (%20)
LD-Ara C	1 (%3.7)	0 (%0)
İdarabucin+ATRA	0 (%0)	2 (%4.4)
Kronik Hastalık		
Var	6 (%22.2)	5 (%11.1)
Yok	21 (%77.8)	40 (%88.9)
Sigara İçme		
Kullanıyor	7 (%25.9)	13 (%28.9)
Kullanmıyor	20 (%74.1)	32 (%71.1)

Not: Grup 1 : Oral mukozit gelişen hastalar

Grup 2: Oral mukozit gelişmeyen hastalar

4.3. Oral mukozit gelişen hastaların mukozitin başladığı gün ve süresine ilişkin bulgular

Çalışmaya alınan 72 yeni tanı lösemi hastasının 27 (%37)'sinde oral mukozit geliştiği, Oral mukozitin ise kemoterapiye başladıktan ortalama 6.3 ± 3.4 gün sonra geliştiği ve ortalama 9.7 ± 5.8 gün boyunca devam ettiği saptandı.

4.4. Oral Mukozit Gelişen Hastaların Ağız Mukozasının Değerlendirilmesi

Oral mukozit gelişen yeni tanı lösemi hastaların %14.8 (n:4)'sinde Evre 1 , %40.7 (n:11)'sinde Evre 2 , %29.6 (n:8)'sında Evre 3 , %14.8 (n:4)'sinde ise Evre 4 Mukozit saptandı.

TABLO 4.4.1. Oral Mukozit Gelişen Hastaların Ağız Mukozasını Değerlendirme Formuna Göre Evrelendirme

	Grup 1	
	(n:27)	
	n (%)	
Ağız Mukoza		
Değerlendirmesi		
Evre 1	4	(%14.8)
Evre 2	11	(%40.7)
Evre 3	8	(%29.6)
Evre 4	4	(%14.8)

Not: Grup 1 : Oral mukozit gelişen hastalar

4.5. Oral Mukozit Gelişen Hastaların Ağız Sürüntü ve Kan Kültürleri Sonuçlarına İlişkin Bulgular

Oral mukozit gelişen hastaların ağız sürüntü kültürlerinin %14.8(n:4)'ünde Pseudomonas Aeroginosa, %7.4 (n:2)'ünde Streptococcus Viridans , %7.4(n:2)'ünde Enterococcus Faecium , %3.7 (n:1)'sinde Candida Albicans , %3.7 (n:1)'sinde Acinetobacter Baumanı, %3.7 (n:1)'sinde Morgenalla Morgagni , %3.7 (n:1)'sinde Entorobacter Cloace saptanmıştır. %25.9 (n:7)'u ise Kontamine ve %29.6 (n:8)'ında ise üreme olmamıştır.

TABLO 4.5.1. Oral Mukozit Gelişen Hastaların Ağız Mukozasının Sürüntü Kültür Sonuçlarının Dağılımı

	Grup 1
	(n:27)
	n (%)
Ağız Mukoza	
Kültürü	
Pseudomonas Aeroginosa	4 (%14.8)
Streptococcus Viridans	2 (%7.4)
Enterococcus Faecium	2 (%7.4)
Candida Albicans	1 (%3.7)
Acinetobacter Baumanı	1 (%3.7)
Morgenalla Morgagni	1 (%3.7)
Entorobacter Cloace	1 (%3.7)
Kontamine	7 (%25.9)
Üreme Yok	8 (%29.6)

Not: Grup 1 : Oral mukozit gelişen hastalar

Oral mukozit gelişen hastaların kan kültürlerinde ise %7.4(n:2) Staphylococcus Hominis , %7.4(n:2) ESBL Negatif E.coli, %3.7(n:1) Acinetobacter Baumannii, %3.7(n:1) Staphylococcus Epidermidis, %3.7(n:1) Koagülaz Negatif Staphylococcus saptanmıştır. %74.4(n:20) 'inde ise kan kültüründe üreme saptanmamıştır. Oral mukozit gelişmeyen hastaların kan kültürlerin ise %2.2 (n:1)'sinde ESBL Negatif E.coli, %2.2 (n:1)'sinde Staphylococcus Capıtıs, %2.2 (n:1)'sinde Staphylococcus Hominis, %4.4 (n:2)'sinde Staphylococcus Epidermidis saptanmıştır. %88.9 (n:40)'ında ise kan kültüründe üreme saptanmamıştır. İki grup arasında kanda üreyen Staphylococcus Hominis (p=0.286), Koagülaz Negatif Staphylococcus (p=0.194), Acinetobacter Baumannii (p=0.197), ESBL Negatif E.coli (p=0.290), Staphylococcus Capıtıs (p=0.435), Staphylococcus Epidermidis (p=0.879) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Oral mukozit gelişen hastaların hiç birinde ağız mukozit sürüntü kültüründeki ile kan kültüründe üreyen mikroorganizma benzer saptanmadı. İki grup arasında kan kültüründe üreme oranı (p=0.185) ve ürememe oranı (p=0.117) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

TABLO 4.5.2. Oral Mukozit Gelişen Hastaların Kan Kültür Sonuçlarının Dağılımı

	Grup 1
	(n:27)
	n (%)
Kan Kültür	
Sonuçları	
Staphylococcus Hominis	2 (%7.4)
ESBL Negatif E.coli	2 (%7.4)
Acinetobacter Baumannii	1 (%3.7)
Staphylococcus Epidermidis	1 (%3.7)
Koagülaz Negatif Staphylococcus	1 (%3.7)
Üreme Yok	20 (%74.4)

Not: Grup 1 : Oral mukozit gelişen hastalar

4.6. Oral Mukozit Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Nötropeni Sürelerinin Karşılaştırılması

Oral mukozit gelişen yeni tanı lösemi hastaların nötropeni süresi ortalama 32 gün iken, oral mukozit gelişmeyen hastalarda ise ortalama 22 gün saptanmıştır. Nötropeni süresi açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p = 0.02$).

TABLO 4.6.1. İki Grup Arasındaki Nötropeni Sürelerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (n:27)	Grup 2 (n:45)	Anlamlılık
Nötropeniden Çıkış Süresi (Gün)	32	22	p=0.02

Not: Grup 1 : Oral mukozit gelişen hastalar

Grup 2: Oral mukozit gelişmeyen hastalar

4.7. Oral Mukozit Gelişen ve Gelişmeyen hastaların Serum Albumin, C- Reaktif Protein (CRP), Laktat Dehidrogenaz (LDH) Düzeylerinin Karşılaştırılması

Oral mukozit gelişen hastaların kemoterapi öncesi ortalama serum albumin düzeyi 3.15 g/dl iken oral mukozit gelişmeyen hastaların ortalama serum albumin düzeyi 3.78 g/dl saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p<0,0001$).

Oral mukozit gelişen hastaların mukozit sırasında ortalama serum C-Reaktif Protein (CRP) düzeyi 154 mg/l iken oral mukozit gelişmeyen hastaların ortalama serum C-Reaktif Protein (CRP) düzeyi 56.9 mg /l saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$).

Oral mukozit gelişen hastaların mukozit sırasında ortalama serum Laktat Dehidrogenaz (LDH) düzeyi 859.1 U/L iken oral mukozit gelişmeyen hastaların ortalama serum Laktat Dehidrogenaz (LDH)düzeiyi 465 U/L saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p = 0,002$).

TABLO 4.7.1. İki Grup Arasındaki Serum Albumin, C- Reaktif Protein (CRP), Laktat Dehidrogenaz (LDH) Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (n:27)	Grup 2 (n:45)	Anlamlılık
Serum Albumin (g/dl)	3.15	3.78	p<0,0001
C- Reaktif Protein (CRP) (mg/L)	154	56.9	p<0,0001
Laktat Dehidrogenaz (LDH) (U/L)	859.1	465	p=0.002

Not: Grup 1 : Oral mukozit gelişen hastalar

Grup 2: Oral mukozit gelişmeyen hastalar

4.8. Oral Mukozit Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Ateşin Başladığı Gün Açısından Karşılaştırılması

Oral mukozit gelişen hastaların kemoterapiye başladıktan ortalama 7.1 ± 4.4 günde ateşi çıkarken oral mukozit gelişmeyen hastaların ortalama 4.1 ± 4.1 günde ateşinin çıktığı saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p=0,002$).

TABLO 4.8.1. İki Grup Arasındaki Ateşin Başladığı Gün Açısından Karşılaştırılması

	Grup 1 (n:27)	Grup 2 (n:45)	Anlamlılık
Ateşin Başladığı Gün	7.1 ± 4.4	4.1 ± 4.1	$p=0.002$

Not: Grup 1 : Oral mukozit gelişen hastalar

Grup 2: Oral mukozit gelişmeyen hastalar

4.9. Oral Mukozit Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Ölen hasta Sayılarının karşılaştırılması

Oral mukozit gelişen 27 yeni tanı lösemi hastasının 9 (%33.3) 'u tedavi sırasında vefat ederken, Oral mukozit gelişmeyen 45 hastanın ise 6 (%13.3) 'ü vefat etmiştir. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p=0,04$).

TABLO 4.9.1. İki Grup Arasındaki Ölen Hasta Sayılarının Karşılaştırılması

	Grup 1 (n:27)	Grup 2 (n:45)	Anlamlılık
Ölen Hasta Sayısı	9	6	p=0.04

Not: Grup 1: Oral mukozit gelişen hastalar

Grup 2: Oral mukozit gelişmeyen hastalar

4.10. Oral Mukozit Gelişip Ölen Hastaların Ağız Mukozasının Değerlendirilmesi

Oral mukozit gelişen grupta ölen hastaların 6 (%67)'sında ağır mukozit (evre 3 ve 4), 3 (%33)'ünde evre 1 mukozit saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Son yıllarda kanser hastalarında etkin ve çok yönlü tedavi yaklaşımlarıyla yaşam sürelerinde önemli artış sağlanırken, tedaviye bağlı gelişen oral mukozit nedeni ile nutrisyonel problemler morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Ağızda mukozit, semptomatik etkisinin yanı sıra, nazogastrik sonda veya total parenteral beslenme kullanılması, damar yolunun açılmasına gereksinim duyulması, opioid analjezik kullanılması olasılığını artırmaktadır. Oral mukozitin erken belirlenip gerekli beslenme desteğinin başlatılması, kemoterapiye cevabın artırılması, infeksiyon oranlarının azaltılması, klinik yanıt ve yaşam sürelerinin artırılması açısından önem taşımaktadır. Kanseri hastalarda oral mukozit ile ilgili çalışmaların daha çok solid tümör olgularında yapıldığı görülmektedir. Lösemi olgularında yapılan çalışmaların çoğunda ALL'li çocuklar incelenmiştir. Erişkin akut lösemi hastalarında oral mukoziti değerlendiren fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle erişkin akut lösemi olgularda oral mukoziti değerlendirmek için bu çalışmayı planladık.

Oral mukozit, kanserli hastalarda kemoterapi, radyoterapi ve kök hücre transplantasyonunun komplikasyonu olarak görülmektedir. Mukozit, hastanın günlük fonksiyonlarını, beslenmesini ve yaşam kalitesini etkilemekte ve hastanın planlanan tedaviyi tolere etme yeteneğini riske sokabilmektedir, dozların atlanmasına ya da dozun azaltılmasına neden olmakta ve bunlara ek olarak mukozit, fırsatçı enfeksiyon gelişme riskini ve sepsis nedeniyle mortaliteyi arttırmakta ve hastanede yatma süresinin uzamasına ve tedavinin maliyetinin artmasına yol açmaktadır. (Sonis,2004; Saadeh,2005)

Çalışmamızda oral mukozit gelişimi üzerine yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve kronik hastalıkların etkili olmadığı saptanmamıştır.

Ramírez-Amador ve arkadaşlarının erişkin yaş grubunda yaptığı çalışmada, izlem sırasında oral mukozit, 13 Akut Lenfoblastik lösemi ve 13 Akut Miyeloid Lösemi tanı hastada aynı sayıda (n:5, % 38.5) ve 3 Akut Hibrid Lösemi hastasının ikisinde (% 66.7) gözlemlendi. Akut Lösemi tipi ve oral mukozit gelişimi arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu çalışmada oral mukozit gelişimi üzerine yaş, cinsiyet, eğitim, meslek, sigara kullanımının etkili olmadığı tespit edilmiştir (Ramírez-Amador ve ark.,2010). Çubukcu 'nun yaptığı çalışmada

da oral mukozit gelişimi üzerine yaş, cinsiyet, eğitim durumlarına göre farklılık göstermediği tesbit edilmiştir (Çubukcu ve Çınar,2012). Yapılan benzer bir çalışmada da yaş ile oral mukozit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Papadeas ve ark.,2007). Bulgularımızdan farklı olarak diğer bir çalışmada ise mukozit gelişimi üzerine cinsiyetin etkili olduğu ve mukozit oluşumunun gençlerde daha sık olduğunu göstermektedir (Saadeh,2005). Çalışmamızda oral mukozit gelişen hastalarda sigara içme açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgumuz daha önceki yayınlarla uyumludur (Papadeas ve ark.,2007;Ramírez-Amador ve ark.,2010; Çubukcu ve Çınar,2012).

Çalışmamızda hastaların (%37)'sinde oral mukozit geliştiği, Oral mukozit gelişen hastalarda ise mukozitin tedaviye başlandıktan ortalama 6.3 ± 3.4 gün sonra geliştiği ve ortalama 9.7 ± 5.8 gün boyunca devam ettiği saptandı. Pels 'ın 78 yeni tanı 2 ile 18 yaş arası çocuk ALL hastasında yaptığı çalışmada oral mukozit gelişimi sıklıkla metotrexat başladıktan 2 - 4 gün sonra olmuştur. Kemoterapiden sonraki 6 aylık takipte çocukların %3.17'sinde oral mukozit izlendi. Mukozit lezyonları çeşitli şiddetlerdeydi. Oral mukozada lokal eritem %35 oranında, beyaz pseudomembranöz lezyon %18, oral mukozal erozyon %40, oral ülseratif lezyon %4 oranında gözlemlendi (Pels,2012). Sonis'in yaptığı araştırmada oral mukozit gelişimi tedaviye başladıktan 5-7 gün sonra geliştiği gözlenmiştir (Sonis,2004). Yirmidokuz erişkin Akut Lösemi hastası ile yapılan çalışmada , 12 hastada (%41.4) 'ünde oral mukozit gelişmiştir, tedaviye başladıktan ortalama 9.8 ± 6.0 gün sonra oral mukozit gelişmiş ve ortalama 7 ± 4.1 gün devam etmiştir (Ramírez-Amador ve ark.,2010). Yetmiş çocuk ALL hastası ile yapılan çalışmada toplam 100 mukozit epizodu izlenmiştir, WHO kriterlerine göre epizodların %37'sinde Evre I mukozit, % 30'unda Evre II, %23'ünde Evre III, % 10'unda Evree IV mukozit izlenmiştir (Anirudhan ve ark.,2008). Malignite sebebiyle kemoterapi alan 104 çocuk hastanın %57'sinde(n:59) 'inde oral mukozit (>WHO Grade I) gelişmiştir. OM oranı Akut lösemi hastalarında % 85'dir (40 hastanın 34'ü). Mukozit gelişim zamanı 3 gün ile 28 hafta arasında değişmiştir. Akut lösemide bu değer median 6 haftadır (Ye ve ark.,2013). 90 kemoterapinin indüklediği oral mukozit çocuk ALL hastası çalışmaya alınmış, Oral mukozit tedaviye başladıktan ortalama 6.4 . gün başlıyor ve ortalama 3.8 gün devam ediyor (Abdulrhman ve ark.,2012).Yine başka bir çalışmada 169 çocuk ALL hastasının 77 (%46)'sında kemoterapinin indüklediği oral mukozit gelişmiştir (Figliolia ve ark.,2008). Bizim bulgularla yukardaki çalışma sonuçları karşılaştırıldığında bizim bulduğumuz kemoterapinin indüklediği oral mukozitin başladığı gün ve süresi açısından birbirine yakın iken, Kemoterapinin indüklediği oral mukozit yüzdesi biraz daha düşük bulunmuştur. Bizim

çalışmamızda kemoterapinin indüklediği oral mukozit yüzdesinin düşük bulunmasının sebebi literatürdeki çalışmalarında daha çok çocuk lösemi hastalarında yapılmış olması, çocuklarda bazal epitel hücrelerinin proliferasyon hızı yetişkinlerden daha fazladır ve çocuklarda uygulanan kemoterapi protokollerinin daha yoğun ve yüksek dozlarda olmasına bağlanabilir. Nitekim yapılan erişkin lösemi hastalarındaki çalışmada oral mukozit yüzdesi bizim bulgularla benzerdir (Ramírez-Amador ve ark.,2010).

Çalışmamızda oral mukozit gelişen yeni tanı lösemi hastaların %14.8 (n:4)'sinde Evre 1 , %40.7 (n:11)'sinde Evre 2 , %29.6 (n:8)'sında Evre 3 , %14.8 (n:4)'sinde ise Evre 4 Mukozit saptandı. 70 çocuk ALL hastasında yapılan çalışmada ise toplam 100 mukozit epizodu incelenmiş ve epizotların % 37'si evre 1 , %30'u evre 2 , % 23'ü evre 3, %10'unda evre 4 oral mukozit saptanmıştır(Anırudhan ve ark.,2008). Dünya sağlık örgütü mukozitlerin %10'unu ağır mukozit (Evre 3 ve 4) olduğunu açıklamıştır(Eren ve ark.,2007). Bizim çalışmamızda ağır mukozit (Evre 3 ve 4) %44.4 iken, Anırudhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ağır mukozit %33 saptanmıştır.

Oral enfeksiyonlar da temel enfeksiyöz olaylar; 1.Bakteriyel enfeksiyonlar: Genelde gram negatif ve aerop bakteriler tarafından oluştururlar. İltihabi belirtiler alttaki kemik iliğinin baskılanması sonucu maskelenebilir. 2.Mantar enfeksiyonları: Candida türleri normal oral floranın %40-60 'ını oluşturur. Oral denge bozulduğunda ise fırsatçı enfeksiyonlara dönüşür. En sık oral candida nedeni Candida Albicans 'tır. Ancak Candida Krusei, Cronobakter Dublinensis 'te oral mukozit yapabilir. Yine Aspergillus, Mucorales ve Histoplasma gibi diğer fungal oraganizmalar baş ve boyun enfeksiyonlarına neden olmalarına rağmen bunlar ağız bölgesinde çok yaygın değildir. 3. Viral enfeksiyonlar: Çoğu olguda enfeksiyonlar Herpes Simpleks (HSV), Varisella-zoster virüsü (VSV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi latent virüslerin reaktivasyonu ile ortaya çıkarken Sitomegalovirüs (CMV)'e bağlı enfeksiyonlara latent virüsün reaktivasyonu veya yakın zamanda alınan virüs neden olabilir (Ozturk,2004).

Anırudhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral mukozit kültürlerinin fungal üreme olarak 4 (%10.2) 'ünde Aspergillus, 24 (%61.5)'ünde C.Albicans saptanırken, bizim çalışmamızda ise Aspergillus üremesi saptanmazken C.Albicans 1 (%3.7)'inde üremiştir. Çalışmamızdaki belirgin düşük Candida Albicans üremesinin sebebi hastaların rutin olarak

profilaktik posakonazol 600 mg/gün kullanımı olabilir. Anırudhan ve arkadaşlarının çalışmasında oral mukozit kültürlerinin bakteriyel üreme olarak Enterokok 1 (%3.6)'inde , S.Viridans 4 (%14.2)'inde, P.Aeruginosa 3 (%10.7)'ünde, S.Aureus 4 (%14.2)'inde saptanırken , Acinetobakter üremesi olmamıştır (Anırudhan ve ark.,2008). Bizim çalışmamızda ise kültürlerin, Enterokok 2 (%7.4)'sinde, S.Viridans 2 (%7.4)'sinde, P.Aeruginosa 4 (%14.8)'ünde, Acinetobakter 1 (%3.7)'inde ayrıca gram negatif bakteriler olan M.Morgagni 1 (%3.7)'inde, E.Cloace 1 (%3.7)'inde üremesi olurken S.Aureus üremesi olmamıştır. Aynı çalışmada kan kültürlerinin fungal üreme olarak C.Tropicalis 2 (%33.3)'sinde, Aspergillus 2 (%33.3)'sinde, Rhodotorula 1 (%16.6)'inde saptanırken, çalışmamızda ise kan kültürlerinde fungal üreme saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada kan kültürlerinin bakteriyel olanlarında ise Koagülaz negatif stafilokok ,E.Coli , Klebsiella, P.Aeruginosa'nın herbiri aynı sayıda 2 (%14.2)'sinde , Acinetobakter 1 (%7.1)'inde, Enterokok 4 (%28.5)'ünde saptanırken, S.Epidermidis ve S.Hominis üremesi olmamıştır (Anırudhan ve ark.,2008). Bizim çalışmamızda ise kültürlerin, Koagülaz negatif stafilokok 1 (%3.7)'inde, Acinetobakter 1 (%3.7)'inde, E.coli 2 (%7.4)'sinde, S.Epidermidis 1 (%3.7)'inde, S.Hominis 2 (%7.4)'sinde üremesi olurken Enterokok, Klebsiella, P.Aeruginosa üremesi olmamıştır.

Nötrofiller bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı vücudun ilk savunma hattını oluştururlar ve mikroorganizmaları, ölü dokuları ve atık maddeleri fagosite ederler. Nötrofil sayısının azalması ise hastalarda enfeksiyon riski artmaktadır. Nötropeni mutlak nötrofil sayısının 500/mm³ 'ün altında olmasıdır (Ozdemir ve Tacyıldız, 2003). Febril notropeni ise hastada nötropeni olmasının yanı sıra, hastanın vücut sıcaklığının oral yoldan 38.3 derecenin üstünde ölçülmesi veya hastanın 38 derece olan ateşinin bir saatten uzun sürmesi olarak tanımlanmaktadır (Kebudi ve ark.,2004). Febril nötropeni'de yüksek riskli hastalar ise; beklenen uzamış (>7 gün süren) ve derin nötropenisi olan ve/veya hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı veya nörolojik değişiklikler gibi anlamlı tıbbi komorbid durumları olan hastalar olarak kabul edilmektedir.Yüksek riskli nötropenik hastalarda tedavi ise intravenöz antibiyotik tedavisi olmalı, ampirik başlanacaksa sefepim, karbapenem (meropenem veya imipenem) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir antipsödomonal β -laktam ajan ile monoterapi ile başlanmalıdır. Dört-yedi gün süreyle antibiyotik almasına karşın ısrarcı veya nükseden ateş gösteren hastalar ve toplam nötropeni süresinin 7 günü aşması beklenen hastalarda invazif mantar reaksiyonlarının araştırılması ve ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir (Freifeld ve ark.,2011). Rutinde 5. gün antifungal tedavi ampirik olarak başlanmaktadır.

Türkiye’de Febril Nötropeni Grubunun 2000–2001 yılları arasında yaptığı çalışmada en sık rastlanan izolatlar sırası ile Escherichia Coli %32, Candida %19,2 ve Koagülaz Negatif Stafilokok %17 olarak bulunmuştur. Bu etkenlere bağlı enfeksiyonların en sık görüldüğü vücut alanları ise sırasıyla; Orofarenks %25, solunum sistemi %25, deri-yumuşak doku ve IV katater %15, perianal bölge %10, idrar yolu %5–10, burun ve paranazal sinusler %5 ve gastrointestinal sistem %15’dir (Öztürk,2007). Nötropeni 1 haftadan kısa süreli olduğunda %30 oranında enfeksiyon gelişirken, 1 haftadan uzun süren nötropenilerin hemen hemen tamamında enfeksiyon gelişmektedir (Schimpff,1989). Çalışmamızda OM gelişen hastalarda nötropenide kalış süresi daha uzundu. Ye ve arkadaşlarının yaptığı 104 çocuk kanser hastası üzerinde yaptığı çalışmada nötropeni, 59 oral mukozit gelişen hastanın 48 (%81)’inde, 45 oral mukozit gelişmeyen hastanın 33 (%73)’ünde saptanmıştır, İki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p=0.33)(Ye ve ark.,2013). Literatür incelendiğinde yeni tanı lösemi hastalarında kemoterapinin indüklediği oral mukozit gelişen hastalarda nötropeni süresini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda 3+7 kemoterapi protokolünü alan 43 yeni tanı akut lösemi hastasının 16 (%36)’sında, Hiper-CVAD kemoterapi protokolü alan 8 hastanın 3 (%37)’sinde oral mukozit gelişmiştir. Benzer şekilde 29 erişkin yeni tanı akut lösemi hastası ile yaptığı çalışmada 3+7 kemoterapi protokolünü alan 13 hastasının 5 (%38)’inde, Hiper-CVAD kemoterapi protokolü alan 11 hastanın 5 (%40)’inde oral mukozit gelişmiştir, Kemoterapi rejimi ile oral mukozit arasında istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır (p=0.939) (Ramirez-Amador ve ark.,2010). Diğer çalışmalar (Barasch ve ark.,1995; Grosvenor ve ark.,1989; Wilkes,1998; Zerbe ve ark.,1992) Sitotoksik tedavi rejiminin oral mukozit gelişiminin en önemli belirleyicisi olduğunu bulmuş olsada biz, kemoterapi ile oral mukozit arasında bir ilişki bulamadık.

Beslenme durumlarını değerlendirmede çeşitli parametreler kullanılabilen. Beden kitle indeksi, vücut ağırlığı, triseps cilt kalınlığı gibi antropometrik indeksler, son altı ay içindeki kilo kaybı, azot dengesi, prealbumin, transferrin, retinol bağlayıcı protein, serum albumin düzeyi, kan şekeri, elektrolitler bu kapsamda sayılabilecek parametrelerden sadece bir kısmıdır. Her ne sebeple olursa olsun oral beslenmenin sürdürülemediği durumlarda hastaların enteral (ör: nazogastrik tüp ile) veya parenteral beslenme ile desteklenmesi gerekir, Mukozit nedeniyle oral beslenmesi yetersiz olan hastaların çoğunda santral venöz kateter

mevcuttur. Parenteral beslenmenin risk ve komplikasyonları da vardır ve bunlar arasında kateter komplikasyonları (enfeksiyon,tromboz-embolizm, mekanik obstrüksiyon, kateterin yerinden çıkması vb), hiperglisemi, karaciğer enzimlerinde artış, safra kesesi disfonksiyonu (buna bağlı safra çamuru-safra taşı oluşumu) ve sıvı retansiyonu sayılabilir (Rzepecki ve ark.,2007).

Serum albumini karaciğer fonksiyonlarını gösteren önemli parametredir, birçok ilaç kanda albumine bağlanmakta ve karaciğerde metabolize olmaktadır. Serum albumin düşüklüğünde ilaçların serbest düzeyi artabilmekte bu nedenle tedavi sırasında ilaç toksitesine bağlı mukozit gelişmesine neden olabilir. Krishna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada indüksiyon kemoterapisi öncesinde düşük serum albumin seviyesi ile alt gastrointestinal sistem mukoziti arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (Krishna ve ark.,2011). Yine Suresh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada baş-boyun kanseri nedeni ile eş zamanlı kemoradyoterapi alan hastalarda serum albumin düşüklüğü ile mukozit arasında ilişki bulmuşlardır (Suresh ve ark.,2010). Ancak radyoterapi alan hastalarda radyoterapinin neden olduğu epitel hasarı, DNA hasarı ve hücre yenilenmesinin bozulması da bunda etkili olmuş olabilir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da oral mukozit gelişen hastaların, tedavi öncesindeki serum albumin seviyeleri düşük saptandı.

Fanning ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral mukozit gelişen hastalarda serum albumin düşüklüğü ve mukozit gelişen hastalarda mortalite yüksek bulunmuş (Fanning ve ark.,2006). Sonis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çok az mukoziti olan hastalarda mortalite %1 iken, şiddetli ülserasyonlarda ölüm oranı %40'dır (Sonis ve ark.,2001). Çalışmamızda oral mukozit gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre mortalite daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler, kanser tedavisinde oral mukozitin önemini, morbidite ve mortalite üzerindeki olası etkilerini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Yaş, cinsiyet, eğitim durumları ile oral mukozit gelişimi açısından ilişki olmadığı
2. Sigara ile oral mukozit gelişimi arasında ilişki olmadığı
3. Oral mukozit gelişen hastalarda ise mukozitin tedaviye başlandıktan ortalama 6.3 ± 3.4 gün sonra geliştiği ve ortalama 9.7 ± 5.8 gün boyunca devam ettiği
4. Oral mukozit gelişen hastaların ağız mukozası değerlendirilmesinde en sık %40.7 ile evre 2 mukozit geliştiği, ağır mukozitin (Evre 3 ve Evre 4 toplam) %44.4 oranında olduğu
5. Oral mukozit gelişen hastaların ağız sürüntü kültürlerinde en sık %14.8(n:4) ile Pseudomonas Aeroginosa ve kan kültüründe ise en sık %7.4(n:2) ile Staphylococcus Hominis üremesi
6. Oral mukozit gelişen hastaların nötropeni süresinin daha uzun olduğu
7. Oral mukozit gelişen hastalarda tedavi öncesi serum albumin düzeyinin daha düşük, mukozit sırasında ise LDH ve CRP değerlerinin daha yüksek olduğu
8. Oral mukozit gelişen hastalarda ölen hastanın daha fazla olduğu saptandı.

Bu sonuçlar doğrultusunda;

1. Oral mukozanın değerlendirilmesi hemşire, diş hekimi, asistan hekim, hekim tarafından oluşan ekip tarafından multidisipliner yaklaşılması
2. Hastalara ve bakıcılarına kemoterapinin yan etkileri konusunda ayrıntılı bilgi verilmesi, bu yan etkilerle nasıl baş edeceği konusunda eğitim ve danışmanlık hizmeti verilmesi
3. Kemoterapi sırasında oral mukoza değişikliklerini erken dönemde tanıyabilmek için hasta günlüklerinin kullanılabilmesi
4. Mukozit yönetiminde geliştirilecek rehberlerin oluşturulması ve bu rehberlerin kliniklerde kullanımının sağlanması
5. Ağız hijyeni ve bakımı, diş hekimi danışmanlığı, hasta eğitimi ve hemşire bakımı ile oral mukozit sıklığının azaltılabileceğinin unutulmaması ve diğer sağlık ekip üyeleri ile işbirliği yapılması önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

Abdulrhman M, Elbarbary NS, Amin DA, Ebrahim RS. Honey and a Mixture of Honey, Beeswax, and Olive Oil–Propolis Extract in Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis:A Randomized Controlled Pilot Study. *Pediatric Hematology and Oncology*.2012; 29:285–292

Akı H. Pediatrik Onkoloji. Akut Lösemilerin Patolojik Özellikleri. Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd. Şti. İstanbul. 2009; 425-450.

Aksoy M. Benzene As, a. Leukemogenic and carginogenic agent. *Am J Indust Med*.1985; 8:9-20

Alicı Ö, Akbaş E, Alicı S. Kanser hastalarında fırsatçı enfeksiyonlar. *Türk onkoloji dergisi* 2008; 23 (3): 153-162.

Anrudhan D, Bakhshi S, Xess I, Broor S, Arya LS.Etiology and Outcome of Oral mucosal lesions in Children on Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian Pediatrics*. 2008;45(1): 47-51

Armitage James O, Lnago Dan L. Malignancies of Lymphoid cells İn: Kasper L. Dennis, Braunwald E, Fauci S. Anthony, Hauser L. Stephen, Longo L. Dan, Jameson J. Larry, eds. *Harrison’s Internal Medicine*. 16th ed. USA: McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2005; 97:642

Ayyıldız O, Kalkanlı S, Batun S, Işıkdoğan A, Söker M, Yurt M,Müftüoğlu E. Akut Myeloid Lösemili Hastalarımızda T(8;21) Ve İnv (16)’nın Kantitatifrt-Pcr İle Araştırılması. *Türk Hemotoloji-Onkoloji Dergisi*. 2005; 15(1): 15-17.

Aydın B, Yalçın B. Kanserli Çocuk Hastalarda Ağız Bakımı. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2005;27 (1): 41-52.

Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D’Ambrosio JA, Nuki K,Schubert MM. Helium-neon laser effects on conditioninginduced oral mucositis in bone marrow transplant patients. *Cancer* 1995;76:2250–6.

Barascha A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology*.2003 ;39:91–100

Bavbek S. Kanserde Destek Tedavileri, *Klinik Onkoloji*. Tunç Matbaası, İstanbul. 2000; 318-319.

- Brincker H.** Estimate of overall treatment results in acute nonlymphocytic leukemia based on age-specific rates of incidence and of complete remission. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:5-11.
- Can G,** Enç N, Akkaya S. Mukozit, Onkoloji Hemşireliğinde Kanıta Dayalı Semptom Yönetimi, Mavi İletişim Danışmanlık A.ş. İstanbul. 2011; 81-86.
- Cao TM,** Coutre SE. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 2004; 78: 2077-2091
- Celkan T.** Kanserli çocuklarda mukozit. *Klinik gelişim*. 2007; 20(2):195-198.
- Chen Z,** Chen GQ, Shen ZX, Chen SJ, Wong ZY. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic compounds; invitro and invivo studies. *Semin Hematol*. 2001; 38:26-36.
- Çakur B.** Miloğlu Ö. Harorlu A. Radyoterapi Ve Kemoterapi Gören Hastalarda Oral Bakım. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*.2006; 16 (3): 50–55.
- Çavuşoğlu H.** Oral Mukozit Yönetiminde Kanıta Dayalı Hemşirelik. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2007;27: 398–405.
- Çubukçu Elbek Ç.** Pediatrik Kanser Hastalarında Oral Mukozit ve Ağız Sağlığı. *Güncel Pediatri Dergisi*. 2005; 3: 67–69.
- Çubukçu NA,** Çınar S. Kemoterapi Alan Kanserli Hastalarda Oral Mukozitler Önenebilir mi? *Müşbed* . 2012;2(4):155-163
- Dalgıç G.** Karadağ A., Kuzu N. Kemoterapiye Bağlı Gelişen Stomatitte Hemşirelik Bakımı. *C.Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*. 1998;2: 53–57.
- Dworkin P.H,** Onkolojik Hastalıklar. Lösemiler. Çeviri Eds: Arcasoy M. Mir S. Kültürsay N. Özkinay F. Akısü M. *Pediatri, Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd. Şti. İstanbul*. 2000;495–503.
- Eren M,** Akyüz C, Yalçın B, Varan A, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapi ile ilişkili mukozit tedavisinde granülosit makrofaj koloni stimülan faktörün ağız bakımındaki yeri. *Uluslar arası hemotoloji ve onkoloji dergisi*. 2007;2(17): 70–78.
- Ertem G.** Kanser Hastalarında Beslenme Ve Hemşirelik Yaklaşımı. *Dirim Tıp Gazetesi*. 2008; 83:61–62.
- Ertem G.** Kanser Hastalarında Beslenme ve Hemsirelik Yaklaşımı, *Dirim Tıp Gazetesi*; 2008. 83: 56-63.
- Fanning S,** Rybicki L, Kalaycio M, Andresen S, Kuczkowski E, Pohlman B, Sobeck R, Sweetenham J. and Bolwell B. Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *British Journal of Haematology* 2006; 135:374–381

Figliolia SLC, Oliveira DT, Pereira MC, Lauris JRP, Maurício AR, Mello de Andrea ML. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: analysis of 169 paediatric Patients. *Oral Diseases* . 2008;14: 761–766.

Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskeuas F, Olader B, Wintrobe's Clinical Hematology. Vol 2. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins. 2004; 77: 2063-2074

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Up-date by the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline *CID* 2011;52:57-93

Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM. Leukopheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high white cell census but does not improve long term survival. *Leuc and Lymph* 2001; 42:67-73.

Glick AD, Panikar K, Flexner JM, et al. Acute Leukemia of Adults: Ultrastructural, cytochemical, and histologic observations in 100 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 3:459-470

Grupp A. Hematolojik Hastalıklar. J.W. Graef (Ed). E. Yılmaz (Çeviri Ed). Çocuk Hastalıklarında Tedavi El Kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd. Şti. 2001; 444–445.

Grosvenor A, Bulcavage I, Chelebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. *Cancer* 1989;63:330–4.

Guillerman RP. Voss SD. Parker BR. Leukemia and Lymphoma. *Radiol Clin North Am*. 2011; 49(4):767–797

Haferlach T, Kern W, Schnittger S, Schoch C. Modern diagnostics in acute leukemias. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(2):223-34

Harrison CJ. Acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001;14(3):593-607

Haznedar R, Yamac K. Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, Akut Lösemiler, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara 2005; 10: 1900.

Head David R. Classification and Differentiation of the Acute Leukemias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskeuas F, Olader B, Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins. 2004; 77:2063-2074

John P. Greer, Maria R. Baer, and Marsha C. Kinney. Acute Myeloid Leukemia in Adults. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskeuas F, Olader B, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Vol 2. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins. 2004;79:2097-2130.

- Karthaus M**, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo and radiotherapyinduced oral mucositis - are there new strategies? Bone Marrow Transplant, 1999; 24: 1095-108.
- Kebudi R**, Devocioğlu O, Gurler N. Tanımlar ve tanı yöntemleri. Flora, 2004; 9(1):1–6.
- Krishna SG**, Zhao W, Graziutti ML, Sanathkumar N, Barlogie B, Anaissie EJ. Incidence and risk factors for lower alimentary tract mucositis after 1529 courses of chemotherapy in a homogenous population of oncology patients, Cancer. 2011;177:648-655
- Kurt S.A.** Çetinkaya Ş. Lösemili Çocuklarda Yaşam Kalitesi ve Hemşirelik Bakımı. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi. 2008;3 (8): 35–53.
- Lavieno A**, Meguid MM. Nutritional issues in cancer management. Nutrition 1996; 12 (5):358-371
- Loffler H**, Gassmann Q, Haferlach T. AML-M1 and M2 with eozinofilia and AML-M4 Diagnostic and clinical Aspects. Leuc and Lymph 1994; 13:81-85.
- Meadow R**. Newell S. Neoplastik Hastalıklar. Pediatri. Çevirenler: Akçay T. Akçay A. Keleş E.S., Kılıç H., Nobel Tıp Kitap Evleri İstanbul.2003 ; 208.
- Otis W**, Brawlay, Bennett S, Kramen. Prevention and early detection of cancer. İn: Kasper L. Dennis, Braunwald E, Fauci S. Anthony, Hauser L. Stephen, Longo L. Dan, Jameson J. Larry, Harrison's İnternal Medicine, 2005; 67:441.
- Ovilla M.**, Rubio M., Gonzalez J. GM-CSF mouthwashes as treatment of oral mucozitis after intensive chemotherapy with or without bone marrow transplantation. Blood, 2007; 84: 717.
- Ozdemir H**, Tacyıldız N. Çocukluk çağında febril notropeniye yaklaşım. Klinik Pediatri 2003; 3: 1001–111.
- Ozturk R**. Febril nötropenide yeni etkenler ve antimikrobiklere karşı direnc. 3.Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu 2004. Erişim adresi <http://www.febrilnotropeni.net>. Erişim Tarihi:24/10/2007.
- Papadeas E**, Naxakis S, Riga M, Kalofonos C. Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: A randomized controlled study. European Journal of Oncology Nursing. 2007;11: 60-65.
- Paul B**, Reid MM, Davison EV. Familial myelodysplasia: progressive disease associated with emergence of monosomy 7. Br J Haematol 1987; 65:321-323.
- Pels E**. Oral mucositis in children suffering from acute lymphoblastic leukaemia. Wspolczesna onkol.2012;16(1):12-15

Potting CM. Mank A, Blijlevens NM, Donnelly JP., van Achterberg T. Providing Oral Care In Haematological Oncology Patients: Nurses' Knowledge And Skills. *Eur J Oncol Nurs.* 2008; 12(4): 291–8.

Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1535-48

Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2001;15(1):21-36

Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedr G, Crespo-Solís E, Camacho E, González-Ramírez I, Ponce-de-León S. Prospective evaluation of oral mucositis in acute leukemia patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2010;18: 639-646

Rzepecki P, Barzal J, Sarosiek T, Oborska S, Szczylik C. Which Parameters of Nutritional Status Should We Choose for Nutritional Assessment During Hematopoietic Stem Cell Transplantation? *Transplantation Proceeding.* 2007; 39: 2902–2904.

Saadeh CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy* 2005; 25:540-54.

Schimpff S. Empric antibiotic therapy for granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 80(5c): 13-20.

Shannan KM, Turhan AG, Chang SSY. Familial bone marrow monosomy 7. Evidence that the predisposing locus is not on the long arm of chromosome 7. *J. Clin Invest* 1989; 84:984-989

Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford Z, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein B, LeVeque G, Miller C, Peterson E, Schubert M, Spijkervet K.L, Horowitz M. Oral Mucositis and the Clinical and Economic Outcomes of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation, *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19:2201-2205

Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol* ,2004;2: 3-8

Suresh A.V.S, Varma PP, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, Mandapal T, Reddy, Anand BB, Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradioterapy. *J Cancer Res Ther* 2010;6:448-451

Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *Br j cancer,* 2008;77: 189-95.

Tamai H, Yamaguchi H, Hamaguchi H, Yagasaki F, Bessho M, Kobayashi T, Akiyama H, Sakamaki H, Takahashi S, Tojo A, Ohmine K, Ozawa K, Okumura H, Nakao S, Arai A, Miura O, Toyota S, Gomi S, Murai Y, Usui N, Miyazawa K, Ohyashiki K, Takahashi N, Sawada K, Kato A, Oshimi K, Inokuchi K, Dan K. Clinical features of adult acute leukemia

with 11q23 abnormalities in Japan: a Cooperative multicenter study. *Int J Hematol.*2008; 87(2):195-202

Topuz E,Aydiner, A. Karadeniz, AN. *Klinik Onkoloji. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları.*2000; 5:372–78

Treister N, Sonis S. Mukozit: biyolojisi ve yönetimi. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery,* 2008; Cilt 2, Sayı 1.

Wetzler M, Bynd John C, Bloomfield D Clora. Acut and Choronic Myeloid Leukemia, moleküler Claasification İn: Kasper L. Dennis, Braunwald E, Fauci S. Anthony, Hauser L. Stephen, Longo L. Dan, Jameson J. Larry, eds. *Harrison’s İnternal Medicine.* 3rd ed. USA: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2005; 96:632

Wiernig PH. Diagnosis and treatment of adult, myelositic leukemia. In: *Wiernig PH Canellos GP, Butcher JP, Kyle RA,* eds. *Neoplastic disease of the blood.* Newyork: Churhill Livingstone, 1996;19:331-351.

Wigliani E.C. Sarfage, Benzene: and leukemia. *N. England J. Med.* 1964; 271:872-876.

Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:538–51.

Wilkinson GS, Breyer NA. Leukemia among nüclear warkers with protracted eksposure to low-dose ionizing radiotion. *Epidemiology* 1991; 2:305-309.

Wohlschlaeger A. Prevention And Treatment Of Mucositis: A Guide For Nurses. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2004 ; 5: 281–7

Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Karlsson-Sjöberg J, Yucel-Lindberg T, Pütsep K, Modeer T Pretherapeutic Plasma Pro- and Anti- Inflammatory Mediators Are Related to High Risk of Oral Mucositis in Pediatric Patients with Acute Leukemia: A Prospective Cohort Study.*Plos ONE.*2013; 8(5): e64918

Yılmaz M. Mukozit Yönetiminde Kanıta Dayalı Uygulamalar. *International Journal of Hematology and Oncology,* 2007;4 (17): 241-246.

Zerbe MB, Parkerson SG, Ortlieb ML, Spitzer T. Relationship between oral mucositis and treatment variables in bone marrow transplant patients. *Cancer Nurs* 1992;15:196–205.

8. EKLER

Ek 1

HASTA İZLEM FORMU

ADI-SOYADI :

HASTA NO:

A) Yaşı :

B) Cinsiyeti :

1.Kadın 2.Erkek

C) Medeni Durum :

1.Evli 2.Bekar

D) Eğitim Durumu :

1.ilköğretim 2.Lise 3.Üniversite 4.Lisansüstü

E) Tanısı :

Kaçıncı kür:

F) Tedavi şekli :

1.Kemoterapi 2.Kemoterapi + Radyoterapi

G) Tedavi Protokolü :

H) Kronik hastalık var mı :

1.DM 2.Böbrek yetmezliği 3.Varsa belirtiniz 4.Yok

I) Sigara Kullanımı :

1. Kullanıyor

2.Kullanmıyor

İ)İlk 14 günün kaçınıcı gününde stomatit gelişti

K)Ağız içi gelişen mukozitin evresi

1)grade 0 2)grade 1 3) grade 2 3) grade 3 4) grade 4

L)Nötropeni Süresi

M)Kan kültüründe üreyen bakteri ve üreme olduğu gün

N)Tedaviye başlandığı tarih

O) Tedavi başlangıcındaki hb değeri

Ağız Mukozasını Değerlendirme Formu

Derecesi	Ağız Mukozasını Değerlendirme
Grade 0	Stomatit yok
Grade 1	Ağrısız aftlar ve kızarıklıklar var fakat lezyon yok
Grade 2	Ağrılı ülserler, ödem veya kızarıklıklar var fakat yeme güçlüğü yok
Grade 3	Ağrılı kızarıklık, ödem ve yutmayı engelleyen, hidrasyon veya parenteral / enteral beslenme desteği gerektiren ülserler var
Grade 4	Yutmak imkansız

9. ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Abdurrahman
Soyad:	YİĞİT
Doğum Yeri:	Islahiye –GAZİANTEP
Doğum Tarihi:	17/01/1984
Görev Yeri:	Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Yabancı Dil:	İngilizce
E-Posta Adresi	İmza2006@hotmail.com

Tarih	Akademik Eğitim
2002-2008	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.	
Akademik Ünvanları	
İş Tecrübesi	
2008-2009	Erciş 3.nolu sağlık ocağı hekimi
2009-2010	Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi Aile hekimliği ABD
2010-	Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD