

Akut Miyeloid Lösemili Hastaların Pekiştirme Tedavisinde Hematopoetik Büyüme Faktörü Kullanımının Maliyet Etkinliği

Cost-Effectiveness Of Using Haematopoetic Growth Factor In Consolidation Therapy Of Patients With Acute Myeloid Leukemia

Pınar Tarkun ¹, Elif Birtaş Ateşoğlu ¹, Abdullah Hacıhanefioğlu ¹, Özgür Mehtap ¹, Emel Gönüllü ²

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı
² Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı

Amaç: Akut miyeloid lösemi (AML) kemik iliğinin habis ve klonal bir hastalığı olup hematopoetik öncül hücrelerin neoplastik dönüşümü ile gelişir. Bu çalışma; AML tedavisinde kullanılan G-CSF'ün nötropeni süresi, enfeksiyon sıklığı, febril nötropeni süresi, antibiyotik ve/veya antifungal kullanım süresi ve maliyet üzerine etkisini araştırmak üzere planlandı.

Yöntemler: Çalışmaya toplam 40 hasta alındı (19 kadın, 21 erkek, yaş ortalaması 42). Hastalar G-CSF kullanılan ve kullanılmayan iki gruba ayrıldı. Nötropeni gelişme zamanı, nötropeni süresi, ateşin ortaya çıkış zamanı, ateşin süresi, kültürle ispatlanan enfeksiyon, antibiyotik ve antifungal kullanım süresi, hastanede yatış süresi, antibiyoterapi maliyeti ve toplam maliyet verileri iki grup arasında kıyaslandı.

Bulgular: G-CSF grubunda; nötropeni süresi, ateş ortaya çıkış zamanı, hastane yatış süresi, ateş süresi, antibiyotik ve antifungal tedavi süresi ve antibiyoterapi maliyeti azaldı. G-CSF grubunda; antibiyoterapi dışı günlük hastane maliyeti ve toplam maliyette hafif azalma mevcuttu (P: 0,751).

Sonuç: AML'li hastaların pekiştirme tedavisinde kullanılan yüksek doz ARA-C protokolüne G-CSF grubunda eklenmesi nötropeni ve hastanede yatış süresini anlamlı olarak kısaltır (p<0,001, p: 0,004 sırasıyla). Enfeksiyon verileri ve antibiyoterapi kullanımında anlamlı bir farklılığa neden olmaz. G-CSF kolunda toplam maliyet G-CSF fiyatının eklenmesi ile hafif düşük bulunmaktadır. Toplam maliyette % 3,1'lik bir azalma vardır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Anahtar Sözcükler: *Hematopoetik büyüme faktörü, AML, maliyet etkinliği*

Aim: Acute myeloblastic leukemia (AML) is a malign and clonal disease of the bone marrow resulting in neoplastic conversion of hematopoietic progenitor cells. This study was planned to evaluate effects of G-CSF use on neutropenia duration, infection frequency, febrile neutropenia duration, duration of antibiotic and/or antifungal use and cost in AML treatment.

Methods: Totally, 40 patients were enrolled in the study (19 female, 21 male, mean age 42 years). Patients were divided into two groups according to whether or not G-CSF was administered. The groups were compared for time to neutropenia, duration of neutropenia, time of first fever, culture duration of fever, documented infection, duration of antibiotic and antifungal therapy, duration of hospitalization, costs of antibiotherapy and total costs.

Results: The duration of neutropenia, time to first fever, duration of hospitalization, duration of fever, duration of antibiotic and antifungal therapy and costs of antibiotherapy were lower in the G-CSF group. Daily hospitalization costs and total costs (including G-CSF cost) except for patients who were on antibiotherapy were lower in the G-CSF group.

Conclusion: Addition of G-CSF as supportive therapy to high dose ARA-C protocol used in the consolidation therapy of AML patients significantly decreases neutropenia and hospitalization periods, (p<0.001, p<0.004, respectively) it does not cause a significant difference in infection parameters and use of antibiotherapy. Total cost, which is estimated by adding expenditures of G-CSF used, is lower in the G-CSF group. There is a 3.1% reduction in total cost but this finding is not statistically significant.

Key Words: *Haematopoetic growth factor, AML, cost-effectiveness.*

Geliş tarihi : 06.03.2012 • Kabul tarihi: 26.02.2014

İletişim

Dr. Pınar Tarkun
Tel: 0262 303 75 47
GSM : 0533 419 18 15
Faks: 0262 303 80 03
E-posta : pinartarkun@hotmail.com
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Eski
İstanbul yolu 10. km Umuttepe/Kocaeli

Akut miyeloid lösemi (AML) hematopoetik öncül hücrelerin neoplastik dönüşümüne bağlı gelişen kemik iliğinin klonal, habis

bir hastalıdır. Hastalığın sıklığı yaş ile artar. AML tedavisi iki aşamadan oluşur. Birinci aşama düzelmenin sağlanmasını

amaçlayan remisyon başlatıcı tedavidir. İkinci aşama remisyon sonrası pekiştirme tedavisidir. Remisyona giren hastalarda pekiştirme tedavisinde üç seçenek vardır. Bu seçenekler; pekiştirme kemoterapisi, olog kök hücre nakli ve allogeneik kök hücre naklidir. Pekiştirme kemoterapisinde kullanılan seçeneklerden bir tanesi de yüksek doz sitozin arabinozid (YD ARA-C) protokolüdür (1).

Akut miyeloid lösemide granüosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kemoterapiye duyarlılığı arttırmak ve tedavi ilişkili nötropenin süresini azaltmak için kullanılır (2). AML hastaları remisyonun sürdürülebilmesi için çeşitli aralıklarla pekiştirme tedavisi almak için hastaneye yatırılırlar. Pekiştirme tedavileri sırasında; uzun hastane yatış süresi, uzun nötropeni periyodu ve nötropenik ateş, hastalarda yaşam kalitesini bozan hastalık ve ölüm riskinde artışa yol açan önemli problemlerdir. Bu yüzden; çeşitli sürelerde geniş spektrumlu antibiyotik ve/veya antifungaller kullanılır.

Bu çalışma; pekiştirme tedavisi olarak YD ARA-C protokolü verilen hastalarda G-CSF kullanımının

nötropeni süresi, enfeksiyon sıklığı, febril nötropenin süresi, antibiyotik ve/veya antifungal kullanımının süresi ve maliyet üzerine etkilerini saptamak için planlandı.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya; Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen, kemik iliği düzelen akut miyeloid lösemi hastaları alındı. Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden onay alındı ve G-CSF kullanılan hastaların tümüne onam formu imzalatıldı. Çalışmaya 40 hasta alındı. 19 kadın, 21 erkek hasta, yaş ortalaması $42,42 \pm 12,93$ şeklindeydi. Hastalar G-CSF kullanılanlar ve kullanılmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu hastaların genel özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Kemik iliği düzelmeyen AML hastaları, son dönem böbrek yetmezliği olan, tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan hastalar, aktif enfeksiyonu olan, halen antifungal tedavi alan ve 60 yaşın üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışma başlangıcından itibaren 2-4. konsolidasyon tedavilerini almak amacıyla yatırılan 20 hasta G-CSF

kullanılan olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubu ise, konsolidasyon tedavisi olarak yüksek doz ARA-C protokolü uygulanan remisyonadaki hastaların arşiv dosyalarının retrospektif olarak taranması ile oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubundaki ortalama tanı süresi arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p = 0,210$). YD ARA-C protokolüne uygun olarak hastalara 1., 3., 5. günlerde 12 saat ara ile 3 gr/m^2 sitozin arabinozid (ARA-C) verildi. Tedavi protokolü tamamlandıktan sonraki ilk gün içinde hastalara $0,5 \text{ milyon U/kg}$ 1×1 dozunda filgrastim cilt altına uygulandı. Nötrofil sayısının $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması ve vücut ısısının bir kez $38,3^\circ\text{C}$ 'den veya bir saatten uzun süre 38°C 'den yüksek olması febril nötropeni olarak tanımlandı (3). Ateşli dönemlerde alışlageldiği şekilde kan ve idrar kültürleri alındı. Klinik kuşku olduğu durumlarda boğaz, balgam, gayta kültürleri ve mikroskopik incelemeleri yapıldı. Herhangi bir odak saptanmayan hastalara hastanemizin Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü ile konsülte edilerek febril nötropeni protokolü olarak piperasilin-tazobaktam $4 \times 4,5 \text{ gr}$ ve amikasin $1 \times 1 \text{ gr}$ başlandı. Yetmiş ikinci saatte hasta ateş yanıtı açısından değerlendirildi, gerekli görüldüğü

Tablo 1. G-CSF kullanılan ve kullanılmayan grupların genel özellikleri.

	G-CSF kullanılmayanlar	G-CSF kullanılanlar	p değeri
Hasta sayısı	20	20	
Yaş	$40,35 \pm 12,38$	$44,50 \pm 13,45$	0,317
Cinsiyet; K / E**	6 / 14	13 / 7	0,027*
Tanı süresi (Ay)	$20,30 \pm 17,46$	$12,30 \pm 11,83$	0,210
Başlangıç hemoglobin düzeyi (g/dl)	$13,37 \pm 2,24$	$12,06 \pm 1,92$	0,055
Başlangıç hematokrit düzeyi (%)	$38,96 \pm 5,96$	$35,84 \pm 5,18$	0,086
Başlangıç ortalama eritrosit hacmi (fL)	$88,70 \pm 10,66$	$91,84 \pm 4,43$	0,231
Başlangıç lökosit sayısı / mm^3	$6387,50 \pm 2070,49$	$5707,00 \pm 1545,02$	0,246
Başlangıç nötrofil sayısı / mm^3	$3798,00 \pm 1497,90$	$3495,50 \pm 1379,43$	0,402
Başlangıç trombosit sayısı / mm^3	$231305 \pm 88434,55$	$363050 \pm 68189,82$	0,245

* $p < 0,05$: İstatistiksel olarak anlamlı ** Pearson Ki-kare testi

durumlarda mikrobiyolojik örneklemeler tekrarlandı ve yeniden antibiyotik düzenlemeleri yapıldı. Antibiyotik tedavisine rağmen beşinci günde ateş devam ediyorsa tedaviye deneyime dayalı olarak antifungal tedavi eklendi ve sistemik fungal enfeksiyon açısından yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve batin ultrasonografisi planlandı. Klinik şüphe olduğu durumlarda hastalara paranasal sinus tomografisi planlandı. Kültürlerde üreme olduğunda antibiogram sonucuna göre antibiyotik düzenlemeleri yapıldı. Kemoterapi sonrasında nötrofil sayısının 1500/mm³'ün üzerinde olduğu üçüncü günde G-CSF uygulaması kesildi. Antibiyotik tedavisi ateş düştükten sonraki beşinci günde kesildi. Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon odağı veya fungal enfeksiyon odağı mevcut ise enfeksiyon kanıtları yok olana kadar tedaviye devam edildi. Hematolojik yanıt kriterleri olarak; hemoglobinin 10 g/dl, nötrofil sayısının 1500/ mm³ ve trombosit sayısının 100000/ mm³'ün üzerinde olması kabul edildi. Mart 2009'da Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen perakende satış fiyatı çerçevesinde tüm hastaların hastanede yattıkları dönemde kullanılan antibiyotik,

antifungal ve filgrastim harcamaları hesaplandı. Günlük hastane maliyeti, taburculuk sırasındaki fatura tutarının antibiyoterapi dışındaki kısmının hastanede yatış süresine bölünmesi ile elde edildi. Toplam maliyet; G-CSF kullanılan grupta antibiyoterapi ve antibiyoterapi dışı hastane harcamalarına filgrastim fiyatının eklenmesi ile, G-CSF kullanılmayan grupta ise antibiyoterapi ve antibiyoterapi dışı hastane harcamalarının toplamı olarak hesaplandı.

İstatistiksel analizler Windows SPSS 13,0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Analizlerde veri tipine uygun testler kullanıldı. Normal dağılımla uyumlu verilerde student-t testi uygulandı, normal dağılımla uyumlu olmayan verilerde Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerde "Ki kare" testi kullanıldı. p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Pekiştirme tedavisi olarak yüksek doz ARA-C protokolü uygulanan remisyondaki hastaların filgrastim kolunda ortalama filgrastim kullanım süresi 15 ± 2 gündü. Filgrastim kullanım maliyeti

ortalama 1948,14 ± 337,57 Türk lirası olarak hesaplandı. Filgrastim kolunda analjeziklerle düzelen kemik ağrısı dışında herhangi bir yan etki görülmedi. Pekiştirme tedavisi alan AML hastalarının G-CSF kullanılan ve kullanılmayan gruplardaki nötropeni gelişme zamanı, hematolojik düzelme zamanı, ateş ortaya çıkma zamanı, ateşli gün sayısı, antibiyotik ve/veya antifungal kullanım süresi, ortalama eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein düzeyleri ve mikrobiyolojik olarak tespit edilen üremelere ait bilgiler tablo 2'de gösterilmiştir

Nötropeniden çıkış zamanı G-CSF kullanılan grupta yaklaşık 10 gün kısa olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,001). Yine G-CSF kullanılan grupta ateş istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde dört gün erken ortaya çıktı (p<0,001). Bu grupta; ortancalara göre ateşli geçen gün sayısı bir buçuk gün kısa ve mikrobiyolojik olarak doğrulanmış kültür pozitifliği %50 oranında düşük bulundu. Ek olarak; yine ortanca değerlere göre antibiyotik kullanım süresinin iki gün, antifungal kullanım süresinin ise dört gün kısa olduğu gözlemlendi. Fakat ateşli gün sayısındaki

Tablo 2. G-CSF kullanılan ve kullanılmayan grupların hematolojik düzelme, ateş ve enfeksiyona ait verilerin kıyaslaması.

	G-CSF kullanılmayanlar	G-CSF kullanılanlar	p* değeri
Nötropeni gelişme zamanı ¹ (gün)	8,85 ± 3,46	8,30 ± 2,25	0,555
Nötropeniden çıkış süresi ² (gün)	28,05 ± 3,87	18,95 ± 2,79	<0,001*
Ateşin ortaya çıkış zamanı (gün) ³	15,90 ± 3,49	11,25 ± 3,66	<0,001*
Ateşli gün sayısı (gün)**	5 (1 - 9)	4 (1 - 6)	0,297
Kültür üreme sayısı	6	3	0,451
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)	37,70 ± 16,27	38,66 ± 18,36	0,863
C - reaktif protein (mg/dl)**	4,48 (1,01 - 8,48)	5,92 (0,57-11,53)	0,626
Antibiyotik kullanım süresi(gün)**	11 (6-18)	9 (5-15)	0,348
Antifungal kullanım süresi (gün)**	5,5 (1-17)	1,5 (1-5)	0,323

* p<-0,05 : İstatistiksel olarak anlamlı

** Ortanca (min-max)

¹ Yüksek doz ARA-C protokolünün başlangıcından nötrofil sayısının 1500/ mm³'ün altına inmesine kadar geçen süre.

² Yüksek doz ARA-C protokolünün başlangıcından nötrofil sayısının 1500/ mm³'ün üzerine çıkmasına kadar geçen süre.

³ Yüksek doz ARA-C protokolünün başlangıcından ateşin ortaya çıkışına kadar geçen süre.

azalmanın, daha az kültür pozitifliği saptanmasının, antibiyotik ve antifungal kullanım süresindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 2). Nötropenin ortaya çıkış zamanı, eritrosit sedimentasyon hızı ve ortalama CRP seviyeleri iki grup arasında benzerdi.

G-CSF kullanılan ve kullanılmayan gruplardaki hastane yatış süreleri, antibiyotik ve antifungal tedavilerini içeren antibiyoterapi tedavi masrafları, antibiyoterapi dışı günlük tedavi masrafları ve total maliyete ait sonuçlar tablo 3'te verilmiştir. G-CSF kullanılan grupta hastanede yatış süresi anlamlı olarak altı gün kısa tespit edildi ($p=0,004$). G-CSF kullanılan grupta ortancalara göre hesaplanan antibiyotik ve antifungal tedavilerin toplamını oluşturan antibiyoterapi maliyeti G-CSF kullanılmayan gruba göre 1235 Türk Lirası düşüktü. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Antibiyoterapi dışındaki günlük hastane masrafları ve kullanılan G-CSF maliyetinin de eklendiği toplam maliyet G-CSF kullanılan grupta düşük bulundu. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA

Akut lösemilerin tedavisinde kullanılan kemoterapiler miyelosüpresiftir. Bu hastalarda enfeksiyöz komplikasyonlar çok sıktır. Akut lösemi hastalarındaki morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biri bakteriyel ve fungal enfeksiyonlardır. Tüm akut miyeloid lösemi hastalarında grade 4 nötropeni ($<500/mm^3$) gelişir. Ateş görülme sıklığı da %50 - 90 civarındadır (4).

Literatürde; remisyonadaki akut miyeloid hastalarının pekiştirme tedavi protokollerinde G-CSF'ün kullanıldığı çalışmalar vardır. Moore ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada; çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 60 yaşın altındaydı. Çalışmada, pekiştirme amacıyla üç farklı protokol peşpeşe uygulanmıştır. Bu tedavilerin tümü pekiştirme tedavisi olarak isimlendirilmiştir. Üçüncü konsolidasyon protokolünde diaziqone (AZQ) ve mitoxantron kullanılmış ve bu grup G-CSF kullanılan ve kullanılmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışmada nötropeniden çıkış zamanı, hastanede yatış süresi ve ciddi enfeksiyon oranı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızın sonuçları enfeksiyon

oranındaki azalma dışında bu çalışma ile uyumlu bulundu. Heil ve ark. yaptığı çalışmada; çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasının 54 olduğu görülmüştür. Remisyon sağlayıcı protokolü takiben iki farklı protokolden oluşan pekiştirme tedavisi peşpeşe verilmiş, pekiştirmenin ikinci kolunda yüksek doz ARA-C daunorubicin ile birlikte kullanılmıştır. Hastalar G-CSF kullanılanlar ve kullanılmayanlar olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada da; bizim çalışmamızla uygun olacak şekilde nötropeni periyodu ve hastanede yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kısa bulunmuş fakat enfeksiyon sıklığı ve antibiyotik kullanımı açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (6). Harousseay ve arkadaşları (7) tarafından yapılan diğer bir çalışmaya yaş ortalaması 47 olan hastalar alınmıştır. Bu çalışmada remisyon sağlayıcı tedavi sonrasında iki safhadan oluşan yoğun bir pekiştirme tedavisi uygulanmıştır. Birinci safhada yüksek doz ARA-C+mitoxantron, ikinci safhada amsakrin+etoposid uygulanmıştır. G-CSF kullanılanlarda nötropeni süresi, hastanede yatış süresi ve intravenöz antibiyotik kullanma süresi belirgin olarak düşük

Tablo 3. G-CSF kullanılan ve kullanılmayan grupların hastanede yatış süreleri ve maliyet analizlerinin sonuçları.

	G-CSF kullanılmayanlar	G-CSF kullanılanlar	p değeri
Hastanede yatış süresi (gün)	33 ± 11	27 ± 3	0,004*
Antibiyoterapi maliyeti (TL) ^{1,3}	3113 (132-6930)	1878 (102-4110)	0,674
Antibiyoterapi dışındaki günlük hastane maliyeti (TL) ³	112 (88-140)	98 (69-135)s	0,784
Toplam maliyet (TL) ^{2,3}	6683 (2348-11140)	6446 (4267-8942)	0,751

* $p < 0,05$: İstatistiksel olarak anlamlı

¹ Antibiyotik ve antifungal tedavi maliyetlerinin toplamı.

² Toplam maliyet: Antibiyoterapi, günlük hastane masrafı ve G-CSF maliyetlerinin toplamı

³Ortanca (min-max)

bulunmuştur. Kanıtlanan enfeksiyon hızı ve antifungal kullanım süresi de azalmış fakat bu bulgular istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda yoğun pekiştirme tedavileri uygulanırken rutin G-CSF kullanımı önerilmiştir (7). Ogata ve arkadaşları (8) 60 yaş üzerindeki hastalar ile bir çalışma yapmışlar ve pekiştirme tedavisi sırasında G-CSF kullanmışlardır. Bu çalışmadaki pekiştirme protokolü ARA-C, daunorubisin, 6-merkaptopürin ve prednizolondan oluşan BHAC-DMP protokolü idi. Bu çalışmada G-CSF kullanılan ve kullanılmayan gruplar arasında nötropeni süresinin kısalması dışındaki hematolojik parametrelerde belirgin bir fark saptanmamıştır (8). Son olarak; Takeshita ve arkadaşları (9) AML hastalarının pekiştirme tedavisi sırasında recombinant insan G-CSF'ünün kullanımını test etmişlerdir. Randomize, çift-kör, kontrollü olarak yapılan bu çalışmada; ateş ve febril nötropeni sıklığının, nötropeni süresinin ve antibiyotik kullanımının belirgin olarak azaldığı bulunmuştur (9). Bu çalışmaların hiçbirinde maliyet analizi yapılmamıştır. AML hastalarındaki tüm tedaviler ve hastane masraflarını içeren maliyet analizinin yapıldığı çalışma Standaert ve arkadaşlarına (10) aittir. Bu çalışmada; AML hastalarının remisyon sağlayıcı ve pekiştirme tedavilerinde G-CSF kullanımının total maliyette %3-14 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (10). Literatürde; pekiştirme tedavisi olarak tek başına yüksek doz ARA-C'nin ve G-CSF'in beraber kullanıldığı bir çalışma mevcuttur. Bradley ve arkadaşlarının (11) yaptıkları

çalışmada; G-CSF birinci kür sonrasında uygulanmış ve maliyet analizi yapılmamıştır. Büyüme faktörü kullanımının febril nötropeni nedeni ile hastane yatış sıklığını azalttığını fakat kullanılmayanlara göre hastanede kalış süresi ve belgelenen enfeksiyon sıklığı açısından fark görülmediğini bildirmişlerdir (11). Oysa bizim çalışmamızda hastanede yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa bulundu.

Literatürde pekiştirme tedavisinde yüksek doz ARA-C ve G-CSF'in beraber kullanıldığı çalışmalarda ateşin erken çıkmasına dair bir bilgiye ulaşılmamıştır. Ibarra ve arkadaşlarının (12) yaptıkları yoğun kemoterapi ve büyüme faktörlerinin beraber kullanıldığı bir çalışmada ilaç ateşi olduğu düşünülen vakalar bildirilmiştir (12). Çalışmamızda ateşin ortaya çıkış zamanının anlamlı olarak erken olmasının ilaç reaksiyonu olabileceği düşünülmüştür. Fakat immünsüpresif ve nötropenik bu hasta grubunda ateşin ilaca bağlı olabileceğinin ispatı zordur.

Sonuç olarak; çalışmamızda 60 yaş altı remisyonadaki AML hastalarının yüksek doz ARA-C ile yapılan pekiştirme tedavisine destek tedavi olarak G-CSF eklenmesinin faydaları test edildi. Çalışmanın sonunda nötropeni periyodunun on gün kıaldığı, ateşin G-CSF kullanılmayan gruba göre dört gün erken ortaya çıktığı ve G-CSF grubunda hastanede yatış süresinin altı gün kıaldığı tespit edildi. Bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,05$) Bunların yanında; G-CSF grubunda kültürlerde üremenin %50 oranında az olduğu, ortalama

antibiyotik kullanım süresinin iki gün azaldığı, ortalama antifungal kullanım süresinin dört gün kıaldığı ve antibiyoterapi maliyetlerinin azaldığı görüldü. Fakat bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlılığı yoktu ($p > 0,05$). G-CSF kullanımının da eklendiği total maliyet G-CSF kullanılan grupta %3,1 oranında azalmıştı fakat bu azalma istatistiksel bir anlamlılık göstermiyordu. G-CSF kullanılan grupta yatış süresi kısa olmasına rağmen total maliyette anlamlı bir fark tespit edilmemesi G-CSF kullanımının ek maliyetine bağlı gibi görünmektedir.

AML hastalarının pekiştirme tedavisinde kullanılan yüksek doz ARA-C protokolüne destekleyici tedavi olarak G-CSF eklenmesi belirgin olarak nötropeni ve hastanede yatış süresini kıaltsa da enfeksiyon parametreleri ve antibiyoterapi kullanımında anlamlı bir farklılığa neden olmamaktadır. AML hastalarının pekiştirme tedavisinde kullanılan yüksek doz ARA-C protokolüne destekleyici tedavi olarak G-CSF eklenmesi istatistiksel olarak anlam arz etmeyen küçük bir ekonomik katkı sağlamaktadır. Bununla beraber; fazla sayıda hastayı kapsayan ve iş gücü kaybının da hesaplandığı detaylı maliyet analizlerinin yapıldığı çalışmalar gereklidir. Biz; G-CSF ile destek tedavisinin, pekiştirme tedavisi alan hastaların hastanede kalış süresini belirgin olarak kıaltması nedeni ile uzun hasta yatış listeleri olan merkezlerde hasta döngüsünün artırılmasında faydalı olabileceği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Liesvelt JL, Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BC, Kipps TJ, editors. Williams Hematology. 5th ed. New York: McGraw – Hill Book Co.:1995. pp 1183 -1236.
2. Schiffer CA. Hematopoietic growth factors as adjuncts to the treatment of acute myeloid leukemia. Blood 1996;88:3675-3685.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2001;34:730-751,
4. Ottmann OG, Bug G, Krauter J. Current status of growth factors in the treatment of acute myeloid and lymphoblastic leukemia. Semin Hematol 2007;44:183 – 192.
5. Moore JO, Dodge RK, Amrein PC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) accelerates granulocyte recovery after intensive postremission chemotherapy for acute myeloid leukemia with aziridinyl benzoquinone and mitoxantrone: Cancer and Leukemia Group B Study 9022. Blood 1997;89:780-788.
6. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. A randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. Blood 1997;92:4710-4718.
7. Harousseau JL, Witz B, Lioure B, et al. Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: Results of a randomized trial of the Groupe Quest-Est Leucémies Aigues Myeloblastiques. J Clin Oncol 2000;18:780-787.
8. Ogata K, An E, Kamikubo K, et al. Repeated cycles of G-CSF-combined postremission chemotherapy for acute myeloid leukemia in a first complete remission: A pilot study. Stem Cells 1998;16:280-287.
9. Takeshita A, Ohno R, Hirashima K, et al. A randomized double-blind controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with neutropenia induced by consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia. Rinsho Ketsueki 1995;36:606-614.
10. Standaert B, Goldstone J, Lu ZJ, et al. Economic analysis of filgrastim use for patients with acute myeloid leukemia in the UK. Pharmacoeconomics 2007;20:665-674.
11. Bradley AM, Deal AM, Buie LW, et al. Neutropenia-associated outcomes in adults with acute myeloid leukaemia receiving vytarabine consolidation chemotherapy with or without granulo-cyte colony-stimulating factor. Pharmacotherapy 2012;32:1070-1077abs.
12. Alvrado Ibarra ML, Borbolla Escoboza JR, López-Hernández MA, et al. Neutrophil recovery time and adverse side effects in acute leukemia patients treated with intensive chemotherapy and concomitant G or GM-CSF. Rev Invest Clin 1999;51:77-80.