T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi. Tuba EREN

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANISI İLE İZLENEN OLGULARIMIZDA TEDAVİNİN ERKEN VE GEÇ YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Esra CEVHER ÜNYILMAZ

EDİRNE - 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince mesleki bilgi ve deneyim kazanmamda emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Betül A. ACUNAŞ olmak üzere tezimin tamamlanmasında büyük emeği olan tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Tuba EREN'e, Prof. Dr. Serap T. KARASALİHOĞLU'na, Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ'ye, Prof. Dr. Rıdvan DURAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Yasemin KARAL'a, Dr. Öğr. Üyesi Murat DEVECİ'ye, beni yetiştiren sevgili aileme, her zaman yanımda olan eşim Cihan ÜNYILMAZ'a ve uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANIM** 3
- **AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE TANI** 6
- **AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE KLİNİK BULGULAR** 8
- **AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE LABORATUVAR BULGULARI** 10
- **AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE TEDAVİ** 13
- **AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE YAN ETKİLER** 16

GEREÇ VE YÖNTEMLER 22

BULGULAR 25

TARTIŞMA 35

SONUÇLAR 42

ÖZET 45

SUMMARY 47

KAYNAKLAR 49

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ADH : Anti Diüretik Hormon

ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi

AML : Akut Myeloid Lösemi

CMV : Sitomegalovirus

FAB : French American British

FLAG-IDA: Fludarabin, citarabin, idarubisin, G-CSF protokolü

GİS : Gastrointestinal Sistem

Hb : Hemoglobin

HLA : Human Lökosit Antijeni

HRG : Yüksek Risk Grubu

KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testleri

KİT : Kemik İliği Transplantasyonu

KT : Kemoterapi

LAP : Lenfadenopati

MRG : Orta Risk Grubu

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

MTX : Metotreksat

PRESS **:** Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu

RES **:** Retikuloendotelyal Sistem

RT **:** Radyoterapi

sIg **:** Sitoplazmik İmmunoglobulin

SRG **:** Düşük Risk Grubu

SS **:** Standart Sapma

SSSM **:** Santral Sinir Sistemi Metastazı

yIg **:** Yüzey İmmunglobulini

6-MP **:** 6- Merkaptopurin

GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi, hematopoetik hücrelerin malign transformasyonu ile gelişen heterojen bir neoplastik hastalık grubu olup; 15 yaş altı çocuklarda görülen tüm malignitelerin yüzde 35'ini oluşturur (1). Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağı kanserlerinin en sık görülenidir, günümüzde beş yıllık sağ kalım oranı % 80-90 civarına ulaşmıştır. Bu oran tüm çocukluk çağı kanserleri arasında en yüksek olanlardandır (2).

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), artan mitoz veya azalan apopitoz sonucunda malign hücrelerin artışı ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Lösemik hücreler normal hücre fonksiyonlarını yapamaz ve olgunlaşamaz. Maturasyonunu tamamlamamış bu hücreler; kemik iliği, periferik kan, retiküloendotelyal sistem (RES) ve organlarda birikir. Tam kan sayımında saptanan anemi, trombositopeni, lökopeni veya lökositoz, kemik iliğinin kontrolsüz artan lösemik hücreler ile infiltre olması sonucunda ortaya çıkar. Halsizlik, kemik ağrısı, kanama, solukluk, enfeksiyon bulguları da ALL'de görülebilmektedir. Tedavide gecikme kısa süre içerisinde hastanın kaybıyla sonuçlanabilmektedir. Geçirilmiş enfeksiyonlar, genetik, çevresel faktörler ve immünolojik faktörler gibi pek çok unsur ALL etiyolojisinde etkilidir (3).

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) kompleks, yoğun ve uzun süren bir tedavi gerektirir. Bu süreçte hastalarda organ disfonksiyonu, nörobilişsel bozukluklar, duygusal sorunlar, yaşam kalitesinde bozulma gibi durumlar saptanabilir (4). Bu çalışmada, ALL tedavisinde erken ve geç dönem yan etkiler ele alınmaktadır. Bu kapsamda, öncelikle ALL tanımı, tarihçesi, epidemiyolojisi, patofizyolojisi ele alınmıştır. Ardından klinik ve laboratuvar bulgularına değinilmiştir. Ayırıcı tanı, prognoz ve tedavi süreci açıklanmış ve son olarak ALL tedavisinde erken ve geç yan etkiler ele alınmıştır.

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde 2015-2022 yılları arasında ALL tedavisi almış 18 yaş altı hastaların, tanı anındaki yaşı, tanı anındaki lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri, hastalığın yayılımı, löseminin tipi, organ disfonksiyonlarının varlığı, hastanın kemoterapi hassasiyetini arttırabilen genetik polimorfizmlerin varlığı gibi yan etkilerin ortaya çıkışını kolaylaştıracak özelliklerin yanı sıra ALL tedavisinin 4 ana bölümü olan remisyon indüksiyonu, konsolidasyon, intensifikasyon ve idame tedavisi aşamalarının her birinde kullanılan tedaviler neticesinde; tümör lizis sendromu, kanama, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, enfeksiyon, bulantı, kusma, tromboz, alerjik reaksiyonlar, cilt döküntüleri, mukozit, saç dökülmesi, tiflit, hipertansiyon, hiperglisemi, konvulziyon, nöropati, kardiyomyopati, pankreatit, ensefalopati gibi erken yan etkiler ile geç yan etkiler olan endokrin sisteme ait bozukluklar (büyüme geriliği, gonadal yetmezlik, tiroit disfonksiyonu), karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hepatit enfeksiyonları geçirenlerde gelişen kronik karaciğer hastalığı, kardiyomyopati, kalp yetmezliği, tübülopati, elektrolit bozuklukları, osteoporoz, osteonekroz, epilepsi, nöromotor gelişim geriliği ve sekonder malignite gelişimi ile hastanın evrelendirilmesi, nüks, kemik iliği transplantasyonunu içeren veriler geriye dönük olarak toplanmış ve bu hastaların tedaviye bağlı yan etkiler açısından değerlendirilmesi, yaşamlarının geri kalanında ALL tedavisinin yan etkileri açısından multidisipliner yaklaşımın nasıl olacağı ile ilgili veriler elde edilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

Tanım

Akut lenfoblastik lösemi (ALL); lenfoblast öncüllerinin anormal biçimde hızla çoğalması ve kemik iliğinde normal hematopoezin engellenmesiyle karakterizedir (5). Doku ve organlara hematolojik yolla yayılarak işlevlerinin bozulmasına neden olur (6).

Progenitör hücreler hematopoetik sistemin öncül hücreleridir. Bu hücrelerin hematopoezin belli aşamasında farklılaşmasının durmasıyla neoplastik transformasyon ortaya çıkmakta, maturasyon kusuru görülmekte ve hücreler klonal olarak çoğalmaktadır. İşlevlerin bozulması da bu sebeple gerçekleşmektedir. Kemik iliği infiltre edilmekte, neoplastik hücreler normal öncül hücrelerin yerini almaktadır. Bu şekilde hematolojik yol ile yayılmakta ve ekstramedüller sistem infiltrasyonuyla lösemi klinik görünümünü ortaya çıkarmaktadır (7).

Akut lösemi tablosunda kemik iliği öncül hücreleri kemik iliğini infiltre etmekte ve kontrolsüz bir şekilde artmaktadır. Bu artış ile kemik iliğinde diğer seri hücrelerin üretimi de baskılanmaktadır. Böylelikle üretim yetersizleşmekte ve anemi, nötropeni, lökopeni, trombositopeni görülmektedir. Belirgin lökositoz da ortaya çıkmaktadır. Solukluk, halsizlik, kemik ağrıları, kanamalar, ateş, enfeksiyon gibi klinik bulgular akut löseminin yol açtığı bulgulardır (8). Tüm çocukluk çağı malign hastalıklarının % 30-35'ini akut lösemiler oluşturmaktadır. Akut lösemilerin en sık görülen tipi ALL'dir ve lösemilerin % 75-80'ini teşkil etmektedir (9).

Tarihçe

Fransız hekim Alfred Velpeau, ilk kez 1827'de lösemi bulgularını ortaya koymuştur. Ateş, yaygın ağrı, halsizlik şikayetleri bulunan hastanın otopsisinde kanda iltihap bulunduğunu belirtmiştir. Virchow ise 1847'de, Yunancada beyaz anlamına gelen *leukos* ve kan anlamına gelen *heima* kelimelerinden oluşan "lösemi" ifadesini ortaya koymuştur. Neumann, 1870'de löseminin kemik iliğinden kaynaklandığını belirtmiştir. 1881'e gelindiğinde ise Ehrlich boyama yöntemleri kullanarak lösemilerin morfolojik ayrımını yapmıştır. ALL'nin en fazla 1-5 yaş arasında görüldüğü, 1920'lerde tespit edilmiştir (10).

Farber, tedavi amaçlı kimyasalları araştırdığı süreçte folik asit ile lösemi hücrelerinin çoğaldığını ortaya koymuştur. Folik asit antimetaboliti "aminopterin" bu şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Lösemili çocuklarda uzun süreli klinik ve hematolojik tam remisyon izlenmiştir. Yeni izole edilmiş adrenokortikotropik hormonun lösemili hastalarda hızlı ve kısa remisyonlar sağladığı belirlenmiş olup kortikosteroidler, sonraki yıllarda tedaviye eklenmiştir. Subklinik merkezi sinir sistemi (MSS) lösemisi tedavisi ve uzatılmış idame tedavilerinden meydana gelen dört fazlı yaklaşım, 1962'de St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde geliştirilmiştir. Lösemili çocukların yarısı bu tedavi yaklaşımıyla şifa bulmuştur. Bu dönemde insan lökosit antijeni (HLA) tiplemesi daha geniş şekilde kullanılmış ve nüks görülen hastaların tedavisinde kemik iliği transplantasyonu uygulanmaya başlanmıştır. Bunun yanında ALL klinik, genetik, immünolojik olarak heterojen bir hastalık grubu olarak değerlendirilmiş ve risk yönelimli tedavi yaklaşımları geliştirilmeye başlanmıştır (11,12).

Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağı malign hastalıklarında en sık görülenidir. En çok 2-5 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Erkek çocuklarda kız çocuklara kıyasla daha fazla görülmektedir. Çocuk lösemi vakalarının % 74'ü ALL'dir (13). ALL'de tanı sonrası beş yıllık sağkalım süresi % 80 olarak belirtilmektedir. Yaş arttıkça sağkalım azalmaktadır. En yüksek insidansa sahip ülkeler İtalya, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İsviçre ve Kosta Rika'dır. Avrupa ülkelerinde ALL her yıl % 1 artış göstermektedir. Türkiye'de yıllık insidans ise 100.000'de 1,5'tur (14)

ALL etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber ilişkili birçok genetik ve çevresel faktör olduğu belirtilmektedir.

Yenidoğan topuk kanı taramalarında çocukluk çağı lösemilerinin prenatal genetik bir zemini olduğu gösterilmiştir. Fakat genetik mutasyon tespit edilen bazı çocukların lösemi tanı yaşının geç olması; bu sürecin tek başına genetik faktörlerle açıklanamayacağını, çevresel maruziyete

sekonder tetikleyici somatik mutasyonların da etken olduğunu göstermektedir (15) Bunlar iyonize radyasyon, sigara, kimyasallar, elektromanyetik alan, pestisitlerdir (16). Bu faktörler ile beraber tümör baskılayıcı genler ile apopitozisi sağlayan genlerde fonksiyon kaybı, proto-onkogenlerde aktivite artışı ortaya çıkmaktadır. Böylece ve öncül hücreler farklılaşmakta ve klonal artış özelliği meydana gelmektedir (16,17). Lösemi Etiyolojisinde rol alan çevresel faktörler Tablo 1' de; genetik faktörler Tablo 2' de gösterilmiştir (18).

Tablo 1. Çevresel Faktörler (18)

- İyonize radyasyon
- Kimyasal maddeler (Benzen metabolitleri, fenol vb.)
- İlaçlar (Alkilleyici ajanlar)
- Enfeksiyonlar (Ebstein-Barr virüsü)

Tablo 2. Genetik Faktörler (18)

- Tek yumurta ikizleri (Yaşamın ilk 5 yılında ikizlerden birinde lösemi gelişirse, ikinci ikizde lösemi gelişme riski % 20' dir.)
- Lösemi hastasının kardeşi (Topluma göre risk 4 kat artmıştır.)
- Down sendromu
- Fanconi sendromu
- Bloom sendromu
- Kostman sendromu
- Poland sendromu
- Schwann-Diamond sendromu
- Diamond Blackfan sendromu
- Diskeratozis konjenita
- Konjenital agammaglobinemi
- Ataksi telenjetazi
- Li-Fraumeni Sendromu
- Nörofibromatozis

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE TANI

Akut lenfoblastik lösemi tanısını koyarken detaylı fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma incelemesi, kemik iliği aspirasyonu, beyin omurilik sıvısında sitolojik inceleme gerekmektedir. Periferik yayma incelemesinde lösemi şüphesi uyandıran hücrelerin görülmesi için kemik iliği incelemesi gerekmektedir. Kemik iliğinden alınan aspirasyonun yaymalarında blast oranı % 25 üzerinde tespit edilirse kesin ALL tanısı konulmaktadır. Blast oranının % 5-25 üzerinde olması durumunda ise lösemi kapsamında araştırma ve takip yapılmaktadır. Kemik iliğinin aspire edilmesinde fibrozis veya yoğun lösemik hücre infiltrasyonu görülmesi durumunda kemik iliği biyopsi yapılması gerekmektedir (19). Mikroskobik morfolojik değerlendirme, flow sitometri metoduyla hücre orijininin immünfenotipik değerlendirmesi, gelişim basamağının belirlenmesi tanı sürecinde gereken parametrelerdir (20).

Morfolojik Sınıflama

Morfolojik değerlendirmede Fransız – Amerikan – İngiliz (FAB, French – American – British) sınıflandırması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma Wright-Giemsa boyamaları sonucunda mikroskobik değerlendirmeye dayanmaktadır. Lösemi hücreleri, sınıflandırma sonucunda üç tipe ayrılmaktadır : L1, L2 ve L3 (Tablo 3) (18,21).

Vakaların %90'ında L1 subtipi görülür. Lenfoblastlar yüksek çekirdek/sitoplazma oranına sahip olan küçük hücrelerdir ve hücre kenarına sınırlanmış küçük mavi, soluk sitoplazma görülür. Nükleoller belirsiz, nükleer membranlar değişkendir (22).

L2 subtip,vakaların % 5-15'ini oluşturur. L1 tipi lenfoblastlara göre hücreler daha büyüktür, nükleoller belirgin ve sitoplazma daha geniştir. Myeloid löseminin M1 tipinden ayırt edilmesi morfolojik olarak oldukça zordur. Bu kapsamda flow sitometrik incelemeler ile akut myeloid lösemi (AML) dışlanması yapılabilir. L1 ve L2 lenfoblastlar yüzey belirteçleri, genetik anomalileri ve prognozları kapsamında farklı değillerdir (22).

L3 tipi blastlar, Burkitt lenfoma hücreleriyle özdeşlerdir. Derin bazofilik sitoplazmaları ile belirgin sitoplazmik vakuolleri bulunmaktadır. Sıklıkla olgun B-hücre fenotipiyle ilişkili L3 subtip blastlar genellikle Burkitt lenfomada görülmektedir. Ayrıca pre-B hücreli ALL ve hipodiploidi eşlik eden durumlarda da nadir olarak görülebilmektedir (22,23).

Tablo 3. Akut lenfoblastik lösemi de FAB sınıflaması (18)

ALL alt tipi	Morfolojik Özellikler
L1	Hücre boyutu küçük, nükleus/sitoplazma oranı yüksek, nükleolus görülmez**.**
L2	Hücre boyutu büyük, nükleus/sitoplazma oranı düşük, nükleoluslar belirgin.
L3	Hücre boyutu büyük, homojen, derin bazofilik sitoplazma, sitoplazmik vakuol**.**

İmmunofenotipik Sınıflama

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanı sürecinde en önemli metotlardan biri immünfenotip çalışmalarıdır. Hücrelerin orijini belirlenmekte ve lösemik hücrelerin B-lenfosit ya da T-lenfosit olmak üzere sınıflandırması yapılmaktadır. Aşağıda, sınıflandırmayı sağlayan özgül belirteçler ve alt immünfenotip gruplar tablo ile sunulmaktadır (Tablo 4) (22,23).

Tablo 4. Akut lenfoblastik löseminin immünfenotip alt grupları ve özgül belirteçleri (23)

Alt Grup	Özgül Belirteçler	Oran
B Hücreli ALL		
Prekürsor B Hücreli	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg-, ylgμ-, HLA-DR+	%80-85
- Pro-B Hücreli	CD10-	%3-4
- Erken Pre-B Hücreli	CD10+	%60-70
- Pre-B Hücreli	CD10±, sIg+	%20-30
Matür B Hücreli	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg+, yIgμ+, sIgk+ veya sIgl+, HLA-DR+	%1-2
T Hücreli ALL	CD2+, CD7+, CD19-, HLA-DR-	%10-15

Sitogenetik ve Moleküler Sınıflama

Sitogenetik çalışmalar, malign hücrelerdeki kromozom sayısı (ploidi) ve yapısındaki (translokasyon) değişikleri inceler (18).

Kromozom sayısının 46'nın altında olması hipodiploidi, 46'nın üzerinde olması hiperdiploididir. En sık görüleni (% 30) trizomi 21'dir (18).

Yapısal değişiklik olarak en sık translokasyonlar görülür. En sık görülen translokasyonlar (18);

- t (8;14) B hücreli ALL
- t (1;19) pre B hücreli ALL
- t (11;14) T hücreli ALL
- t (4; 11) kötü prognoza sahip ve infant lösemide görülür.
- t (12; 21) iyi prognoz
- t (9; 22) Philadelphia kromozomu, BCR-ABL füzyon geni, kötü prognoz kriteridir.

Dünya sağlık örgütünün sınıflaması Tablo 5'te gösterilmiştir (24).

Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (24)

B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma
• B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, Diğer spesifik bulguları olmayan
• B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, rekürren genetik anomalilerle birlikte
• B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1
• B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(12;21)(p13.2;q22.1);ETV6-RUN
• B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, hipodipoidi ile birlikte
• B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, hiperdiploidi ile birlikte
• B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, BCR-ABL1-benzeri
• B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(v;11q23.3);KMT2A yeniden düzenlemesi
• B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, iAMP21 ile birlikte
• B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(5;14)(q31.1;q32.3)IL3-IGH
• B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, t(1;19)(q23;p13.13.3);TCF-PBX1
T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE KLİNİK BULGULAR

Genellikle hastalar akut başlayan semptomlar ile başvurur. Bazı hastalar asemptomatik olup rutin kan sayımında hastalık saptanabilir. Kimi zaman hastalar ise hastalar kanama bulguları, enfeksiyonlar ya da solunum sıkıntısı ile başvurabilir. Klinik bulgular tümör yükü ve kemik iliğinin baskılanma düzeyine göre değişir. Trombositopeni ile cilt mukoza kanamaları anemiye bağlı solukluk, halsizlik, kemik ağrıları ve nötropeniyle ilişkili ateş ve enfeksiyon bulguları sıklıkla görülmektedir (22).

Ekstramedüller sistem tutulumu kaynaklı semptomlar da eşlik etmektedir. Organ infiltrasyon düzeyi periferik blast sayısıyla orantılı olarak lösemik yükü ifade eder (19,23).

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Bulguları

Lösemik hücreler hematolojik yolla MSS'e ulaşıp araknoid yüzeydeki köprüleşmiş venler ile de yayılım gösterebilir. Matür B-ALL ve T hücreli ALL MSS tutulumuna daha fazla yol açar ve kötü prognoz göstergesidir (25). Tanı esnasında yapılan travmatik lomber ponksiyon da, sistemik dolaşımdan beyin omurilik sıvısına blastların geçişine yol açabilir (26).

MSS tutulumu görülen vakalarda yaygın ve fokal nörolojik bulgulara rastlanılabilir. İntrakranial basıncın artmasından ötürü papil ödemi, kusma, baş ağrıları, halsizlik, çift görme gibi bulgular görülebilir (27).

Kas İskelet Sistemi Bulguları

Lösemili hastalarda tanı sürecinde %20-30 sıklıkla görülen kemik- eklem ağrıları, küçük yaş grubunda daha sık görülür. Alt ekstremiteler daha sık tutulur. Lösemi hücrelerinin periostu tutmasına bağlı olarak kemik ve eklem ağrıları görülebilir.Ayrıca kemik enfarktı veya blast yükünün artmasıyla kemik iliği mesafesinin genişlemesi de ağrıya neden olur (27). Genellikle diz çevresinde lusent metafizyal bant görülebilmektedir. Metafizi enine kat eden bant tedavi sonrasında dens hale gelmektedir. Osteopeni, permeatif veya güve yeniği şeklinde destrüksiyon, periost reaksiyonu radyolojik bulgularda saptanabilir (28).

Genitoüriner Sistem Bulguları

Vakaların %2'sinde tanıda testis tutulumu saptanabilir. Klinikte testislerin ağrısız büyüdüğü ve testis tutulumunun prognostik anlamının bulunmadığı dikkat çekmektedir (27). Blastların korpora kavernozum ile dorsal venleri tutması ve sakral sinir köklerin tutulumuyla nadiren priapizim görülmektedir. Böbrek tutulumu nadir olmakla beraber hematüri, hipertansiyon, böbrek yetmezliğine rastlanılabilir (29).

Gastrointestinal Sistem Bulguları

En sık saptanan bulgu hepatosplenomegalidir. Vakaların % 30-% 50'sinde kostanın 4 cm altında palpe edilebilen dalak ya da karaciğer görülebilir. Bazı çocuklarda tanıda sekonder hiperbilirubinemi ile hepatik yetmezlik saptanabilir. İndüksiyon kemoterapisinde kullanılan kemoteropatik ajanların karaciğerde metabolize olmasıyla bu durum tedavi sürecini olumsuz etkileyebilir (30).

Mukozal ülserasyon, peteşi, ekimoz yanında gastrointestinal sistem kanamaları da görülebilir. En sık nedeni trombositopeni ve organ infiltrasyonudur.

Kandida enfeksiyonları mukozal bölgelerde yoğundur. Ağır nötropeni durumunda sağ alt kadran ağrıları, batın hassasiyeti ve distansiyonuyla prezente tiflit gelişebilir (27).

Göz Bulguları

Tanı sürecinde hastaların 3'te 1'den fazlasında oftalmik tutuluma rastlanmaktadır (31). Trombositopeni kaynaklı retinal hemorajiler oldukça sık rastlanılan oküler anomalilerdir. Bunun yanında optik sinirin infiltrasyonu halinde görme kaybı da ortaya çıkabilmektedir (32).

Mediastinal ve Kardiyopulmoner Bulgular

ALL vakalarının T hücreli olanlarında % 5-%10'unda tanı esnasında anterior mediastinal kitle görülebilir. Mediastinal yapılarda lösemik infiltrasyon trakeobronşiyal veya kardiyovasküler basıyla sonuçlanabilmektedir. Otopsi incelemelerinde göre 2/3 hastada kalp tutulumu saptanmıştır. Ancak hastaların % 5'inden azında kalp tutulumu belirlenmiştir (27).

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE LABORATUVAR BULGULARI

Akut lenfoblastik lösemi tanısı sıklıkla farklı nedenlerden ötürü poliklinik veya acil servislere yapılan başvuruların sonucunda yapılan tetkiklerde meydana gelen şüpheler ve sonrasında yapılan detaylı araştırmalar ile konulmaktadır. Bisitopeni veya pansitopeni tablosu bu süreçte yapılan tetkiklerde görülebilmektedir. Tek seride düşüklük de sık görülen bir tablodur. Lökosit sayılarında üç farklı döngü görülmektedir: Lökopeni, lökositoz ve normal lökosit sayısı. ALL vakalarının yaklaşık % 15'inde çok yüksek lökosit sayısı görülmektedir. Vakaların yarısından fazlasındaysa 10.000/m^3 altında lökosit izlenmektedir. Hastada hiperlökositoz var ise lökosit sayısı ve prognoz ters ilişkili seyretmektedir. Lökositin artışıyla prognoz kötüleşmekte, azalışıyla iyileşmektedir. Tanı esnasında lökosit sayısı 20.000/mm^{3}'den az olan vakalarda prognozun iyi 100.000/$mm^{3'}$ den fazla olanlarda prognozun kötü olduğu gösterilmiştir. Nötropeni de oldukça yaygındır ve hastanın enfeksiyona açık hale gelmesine yol açmaktadır. Trombositlerin 20.000/mm^3 altında olması ve ek bir enfeksiyonun bulunması durumunda kanama semptomları oluşabilmektedir. Tanı esnasında T hücreli ALL vakalarında koagülasyon bozukluğu nadirdir. Diğer gruplarda da koagülasyon parametreleri genellikle normaldir. Vakaların % 75'ine yakınında normokrom-normositer yapıda anemi saptanmaktadır. Retikülosit düşüklüğü ve aplastik anemi ile saf eritrositler hemoglobinemi tanılarından ayırt edilmelidir (33).

Prognoz ve Minimal Rezidü Hastalık (MRD)

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde riske dayalı sınıflandırmaya göre düzenlenir. Prognozu etkilediği gösterilen özellikleri tanımlayarak, hastalar tedavi başarısızlığı riskine göre gruplara ayrılabilir. Olumlu özelliklere sahip olanlar daha az toksik rejimlerle tedavi edilebilirken, daha yüksek riskli hastalığı olanlar için daha agresif rejimler saklıdır (34).

Akut lenfoblastik lösemi IC BFM 2009 Risk Sınıflaması Tablo 6'da gösterilmiştir (34).

Tablo 6. Akut lenfoblastik lösemi IC BFM 2009 Risk Sınıflaması (34)

	Standart Risk (SRG) Tüm kriterler uymalıdır.	**Orta Risk (MRG)**	**Yüksek Risk (HRG)** En az bir kriter uymalıdır.
Tanı Yaşı	≥1 yaş ve/veya <6 yaş	<1 yaş ve/veya ≥6 yaş	
Tanı WBC sayısı	<20.000/ µL	≥20.000/ µL	
8. gün steroid yanıtı	<1000 blast sayısı/ µL	<1000 blast sayısı/ µL	≥1000 blast sayısı/ µL
15. gün MRD oranı	<% 0.1	% 0.1-% 10	>% 10
15. gün Kİ morfolojisi	M1(<% 5 blast) veya M2(% 5-25 blast)	M1 veya M2	M3(% 25blast)
33. gün Kİ morfolojisi	M1(% 5 blast)	M1	M2 veya M3
Moleküler Biyoloji	T(9;22) BCR-ABL veya t(4;11) negatif	T(9;22) BCR-ABL veya t(4;11) negatif	T(9;22) BCR-ABL veya t(4;11) pozitif ya da hipodiploidi ≤44 kromozom

Prognoz T hücreli ALL'de B hücreliye göre daha kötü seyretmektedir. Erkeklerde prognoz kızlara göre daha kötüdür. Ayrıca siyah ırkta da prognoz daha kötüdür ve tanı esnasında MSS tutulumu prognozun kötü seyredeceğini göstermektedir (Tablo 7) (18,27)

Minimal kalıntı hastalık (MRD); remisyon indüksiyonu sonrasında gözle görülmeyecek kadar az miktarda olan sonradan relapsa neden olan blast hücreleridir. ALL'de ölümlerin başlıca nedeni relapstır. Relaps riskinin öngörülmesinde genetik faktörler ve minimal kalıntı hastalık ölçülmesi son dönemde önem kazanmıştır (35).

Nüks, erken (tanıdan itibaren <36 ay) veya geç (tanıdan sonra > 36 ay) ve ayrıca zamanlamaya (tedavi sırasında veya tedavi sonrasında) ve bölgeye (kemik iliği, ekstramedüller veya kombine) göre sınıflandırılabilir. Teşhisten sonraki 5 yıl içinde kemik iliği nüksetmesinin, tedavi yoluyla remisyona girmesine rağmen devam eden rezidüel lösemik patlamalardan (MRD) kaynaklandığı genel olarak kabul edilmektedir (35).

Minimal rezidüel hastalık, laboratuvar testiyle değerlendirilir ve testin lösemik hücreleri tanıma yeteneğine bağlıdır. Periferik kan veya kemik iliği numuneleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya akım sitometrisi ile analiz edilebilir (35).

Tablo 7 Akut lenfoblastik lösemide prognostik faktörler (18)

Özellikler	İyi Prognoz	Kötü prognoz
Tanı yaşı (yıl)	1-10 yaş	<1 yaş veya >10 yaş
Cinsiyet	Kız	Erkek
Tanı anındaki lökosit sayısı	$<50.000/mm^3$	$\geq 50.000/mm^3$
Organomegali	Yok	Var
İmmunofenotip	Pre B hücreli	Matür T, Matür B hücreli
Sitogenetik	- t(12;21) - Hiperdiploidi - Trizomi 4,10,17	- t(9;22) - t(4;11) - t(1;19) - Hipoploidi
MSS tutulumu	Yok	Var
Steroid tedavisine 8. Gün yanıtı	Var	Yok
33. gün MRD yanıtı	≤ % 0.01	>% 0.1

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE TEDAVİ

İndüksiyon Kemoterapisi

İndüksiyon tedavisi vinkristin, prednizon, siklofosfamid, antrasiklin tedavilerini kapsamaktadır. Bu yaklaşım ile vakaların % 65-85'inde remisyon sağlanmaktadır. L-asparaginaz, antrasiklin verilmesi sonucunda tam remisyon süresinin arttığı belirtilmektedir. Antrasiklinlerin kombinasyona ilavesiyle akut miyelosüpresyon ve mukozit ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanında gelecek dönemlerde kardiyomiyopati riski de artmaktadır (36).

Tablo 8. Akut lenfoblastik lösemide IC BFM 2009 Kemoterapi protokolü (İndüksiyon) (37)

İndüksiyon	
Prednisolon	60 mg/m^2/gün Gün 1-28
Vinkristin	1,5 mg/m^2/gün Gün 8,15,22,29
Daunorubisin	30 mg/m^2/gün Gün 8,15 (22,29 orta/yüksek risk)
L-asparaginaz	5000 IU/m^2/gün Gün12,15,18,21,24,27,30,33
İntratekal tedavi	Metotreksat Gün 1,12,33
Aşama IB	
Merkaptopurin	60 mg/m^2/gün Gün 36-63 (28 gün)
Siklofosfamid	1000 mg/m^2/gün Gün 36,64
Mesna	1:1 siklofosfamid
Sitarabin	75 mg/m^2/gün 38-41, 45-48, 52-55, 59-62. günler
İntratekal tedavi	Metotreksat Gün 45,59

Konsolidasyon ve Santral Sinir Sistemi Metastazı (SSSM) Önleyici Tedavi

Konsolidasyon ve SSS metastazı önleyici tedavi, remisyon sonrasında uygulanmaktadır. Tedavide amaç rezidü blastları da ortadan kaldırmaktır. İndüksiyondaki ilaçlarla çapraz direnç oluşturmayan ilaçların kullanılmasıyla uygulanmaktadır (38).

Tablo 9. Akut lenfoblastik lösemi ALL IC BFM 2009 Kemoterapi protokolü (Konsolidasyon) (37)

Protokol M (ALL B ve T SR-IR)		**Blok HR1 (x2) (Tüm B ve T-HR)**	
Merkaptopurin	25mg/m^2/gün 1-56.günler	***Deksametazon***	20 mg/m^2/gün 1-5.gün
Metotreksat*	2gr/m^2/gün(x4) Gün 8, 22, 36, 50	***Vinkristin***	1.5 mg/m^2/gün Gün1,6
Kalsiyum folinat	15 mg/m^2 Mtx'ten 42,48,52 saat sonra	***Metotreksat***	5 gr/m^2/gün 1.gün
İT tedavi	Metotreksat 2.gün	***Kalsiyum folinat***	15 mg/m^2 Mtx'ten 42,48,52 saat sonra
ALL T SR-IR'de * 5gr/m^2/gün		***Siklofosfamid***	200 mg/m^2/gün Gün 2-4
		Mesna	1:1 siklofosfamid
		Sitarabin	2000 mg/m^2/gün 5.gün
		L-asparaginaz	25000IU/m^2/gün 6.gün
		İT tedavi	MTX/Ara-C/Prednison 2
Blok HR2 (x2) (Tüm B ve T HR)		**Blok HR3 (x2) (Tüm B ve T-HR)**	
Deksametazon	20mg/m^2/gün. Gün 1-5	***Deksametazon***	20mg/m^2/gün. Gün 1-5
Vinkristin	1.5mg/m^2/gün 1,6.gün	***Sitarabin***	2000 mg/m^2/gün 5.gün
Metotreksat	5 gr/m^2/gün Gün 1	***Etoposid***	100 mg/m^2/gün Gün 3-5
Kalsiyum folinat	15 mg/m^2 Mtx'ten 42,48,52 saat sonra	***L-asparaginaz***	25000 IU/m^2/gün Gün 6
İfosfamid	800 mg/m^2/gün Gün 2-4	***İT tedavi***	MTX/Ara-C/Prednison
Mesna	1:1 ifosfamid		
Daunorubisin	30mg/m^2/gün Gün 5		
L-asparaginaz	25000 IU/m^2/gün Gün 6		
İT tedavi	MTX/Ara-C/Prednison		

İkinci İndüksiyon

Akut lenfoblastik lösemi (ALL)'li çocuklarda indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarından sonra ikinci indüksiyon fazı eklenmesi sonuçları iyileştirmektedir. Kemoterapi yoğunluğu risk grubu belirlenmesine bağlı biçimde değişim göstermektedir. Bu faz temelde ilk remisyon indüksiyonu ile erken yoğunlaşma fazlarının geç tekrarlanmasını kapsamaktadır (39).

Tablo 10. Akut lenfoblastik lösemi ALL IC BFM 2009 Kemoterapi protokolü (İkinci İndüksiyon) (37,39)

Protokol II Aşama A	
Deksametazon	10 mg/m^2/gün 1-21.günler
Vinkristin	1.5 mg/m^2/gün Gün 8,15,22,29
Doksorubisin	30 mg/m^2/gün Gün 8,15,22,29
L-asparaginaz	10000 IU/m^2/gün Gün 8,11,15,18
Protokol II Aşama B	
Tiyoguanin	60 mg/m^2/gün 36-49.gün (14 gün)
Siklofosfamid	1000 mg/m^2/gün 36.gün
Mesna	1:1 siklofosfamid
Sitarabin	75 mg/m^2/gün Gün 38-41,45-48
İntratekal tedavi	MTX 38. ve 45.günler (MTX/ARAC/Prednison RA)
İdame	
Metotreksat	50 mg/m^2/gün
Merkaptopürin	20 mg/m^2/hafta
İntratekal tedavi	MTX(SR-IRx4) MTX/ARAC/Prednison(HRx4)

İdame Tedavi

İdame tedavi tedavi sürecinin tamamlanmasının ardından nüks önlenmesi için düşük dozlarda sitotoksik ilaçların kullanımı ile gerçekleştirilir. İdame tedavi günlük merkaptopürin ve haftalık metotreksat şeklinde verilmektedir. Tedaviye bazı protokollere göre haftalık pulse vinkristin ve deksametazon tedavisi de eklenebilir. Bu aşamada saptanamamış olan minimal kalıntı hücrelerin azaltılması hedeflenmektedir. Löseminin tedavi edilebilir bir hastalık olmasının yanında tedaviye bağlı yan etkiler lösemili çocuklar için risk oluşturabilmektedir. Çocukların % 2- % 5'i nüks dışında nedenlerle ölmektedir. Kemoterapi nedenli nötropeniyi de kapsayan immün baskılanma ve enfeksiyon riskini artırmaktadır. Sık hastane başvurusu ve

geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması bu durumdaki çocukların nazokomiyal enfeksiyonlara yakalanma riskini arttırmaktadır. Sonuç olarak ALL'li çocuklarda tedaviye bağlı ölümlerin en önemli sebebi enfeksiyonlardır. (40,41).

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNDE YAN ETKİLER

Erken Dönem Yan Etkiler

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavi sürecinde hem kemoterapi hem de destek tedavileri oldukça yoğundur. Bunlara bağlı olarak sağkalım oranları ciddi artış göstermiş ama tedaviye bağlı görülen yan etkiler de artmıştır (42).

En sık görülen erken dönem yan etkiler; enfeksiyonlar, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının bozulması, kanamalar, hiperkalsemi, tümör lizis sendromu, tiflit, hipertansiyon, pankreatit, hiperglisemi, hipoglisemi, endokrinolojik ve metabolik sorunlar, avasküler nekroz, konvulziyonlar, febril nötropeni, alerjik reaksiyonlar, nöropati, mukozittir. Bunlara yol açan kemoterapötik ilaçlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 11) (42).

Tablo 11. Kemoterapötik ilaçlar ve yan etkileri (42)

Kemoterapötik İlaçlar	Yan Etkileri
Prednizon, Prednizolon, Deksametazon	Hiperglisemi, obezite, sekonder adrenal yetmezlik, hipertansiyon, osteoporoz, gastrointestinal sistem irritasyonu
Vinkristin	Nöropati, uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) sendromu
Daunorubisin	Kardiyotoksisite
Doksorubisin	Kardiyotoksisite
Asparajinaz	Allerjik reaksiyon, tromboz, kanama, hepatotoksisite, hiperglisemi, pankreatit
Metotreksat	Hepatotoksisite, akut nörotoksisite, hipertansiyon, oligüri/anüri, ödem, kilo artışı, bulantı, bilinç bulanıklığı, bulanık görme
Siklofosfamid	Hemorajik sistit, nadiren uygunsuz ADH sendromu
İfosfamid	Nörotoksisite, ensefalopati, hemorajik sistit, Fanconi sendromu benzeri sendrom
6- Merkaptopurin	Hipoglisemi
Sitarabin	Keratokonjonktivit, nörotoksisite, irreversibl purkinje hücre hasarı
Etoposit	Aritmi, allerjik reaksiyon/anafilaksi, bronkospazm, flebit, lokal irritasyon

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde görülen erken dönem yan etkiler, aşağıda açıklanmaktadır.

Tümör lizis sendromu (TLS): Hiperlökositoz ve organomegali olan vakalarda kemoterapi başlanmasını takiben veya kendiliğinden blastlar yıkılarak hücre içi elektrolitler açığa çıkar. Ürik asit ve kalsiyum fosfat tuzlarının böbrek tübüllerine çökmesi sonucu hiperürisemi ve böbrek yetersizliği ortaya çıkabilir (42,43).

Tümör yükü fazla olan hiperlökositozlu, serum LDH düzeyi yüksek ve masif organomegalisi olan hastalar TLS açısından risk altındadır. Tümör lizis sendromunu önlemek için hidrasyon ve diürez, allopurinol, ürat oksidaz tedavileri başlanır. Hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi açısından hasta izlenir. Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda bir diğer tedavi yöntemi de hemodiyalizdir (Tablo 12) (43).

Tablo 12. Tümör lizis sendromunda hemodiyaliz endikasyonları (43)

- Glomerüler filtrasyon hızının % 50'den az olması
- Konjestif kalp yetmezliği
- Anüri
- Yüksek kreatinin
- Hiperfosfatemi ile semptomatik hipokalsemi
- Potasyum düzeyinin 6 mEq/L'nin üzerinde olması
- EKG'de QRS genişlemesi
- Kan basıncının 150/90 mmHg ve üzerinde olması
- Yeterli sıvı tedavisine rağmen idrar çıkışının az olması

Tiflitis: Tiflitis, immünosüprese hastalarda ortaya çıkan bir enterokolit sendromudur. Bu sendrom ilk kez, kanser tedavisi için indüksiyon kemoterapisi alan akut lösemili çocuklarda bildirilmiştir. Genellikle nötropenik hastalarda ve remisyon-indüksiyon döneminde görülür (44).

Klinik bulgular akut apandisite çok benzer. Karın ağrısı, abdominal distansiyon, ateş, bulantı, kusma, diyare görülebilir. Belirtiler genellikle sitotoksik kemoterapinin başlamasından 10-14 gün sonra ortaya çıkar (42,44).

Abdominal US ve batın BT görüntülerinde barsak duvarında kalınlaşma ve ödem görülebilir. İleri vakalarda pnömotizis intestinalis ve batında serbest hava tespit edilebilir. Erken tanı konulup tedavi edilmezse intestinal perforasyon, peritonit ve septik şoka kadar giden

mortalitesi yüksek bir tablodur. Tedavide oral alım durdurulur ve geniş spektrumlu antibiyotiklere başlanır. Gereklilik halinde cerrahi rezeksiyon yapılabilir (42,44).

Febril nötropeni ve enfeksiyonlar: Kemoterapötik ilaç kullanımından sonra mutlak nötrofil sayısının 500/mm^3 olduğu tabloya ateşin eşlik etmesi durumu febril nötropenidir. Febril nötropeni önemli bir mortalite nedenidir. Kemoterapi alan hastalarda ateş, acil tedavi endikasyonudur. Bazı hastalarda ateş yerine hipotermi de görülebilir (45).

Yoğun KT rejimlerinden sonraki nötropenik dönemlerde Candida ve Aspergillus gibi fungal enfeksiyonlar görülebilir. Pnömoni, hepatit, ensefalit ve benzeri enfeksiyonlara da rastlanır. Uzun süren nötropenilerde Pneumocystis jiroveci gibi fırsatçı enfeksiyon sıklığı da artar (43)

Koagülasyon bozuklukları: Tedaviye bağlı kanamalar, çoğunlukla kemoterapite ikincil gelişen trombositopeni nedeni ile olur. Ciddi organ kanamalarını önlemek için hastanın trombosit değerleri 10.000/mm^3 üzerinde tutulmalıdır (29).

Ayrıca lösemi tedavisinde kullanılan L-asparaginaz tromboz ve kanamaya neden olabilir. Steroidlerle eş zamanlı kullanıldığında bu yan etki daha da artar. Tromboz gelişiminde genetik yatkınlık ve santral katater varlığı da önemli rol oynar (43).

Nörolojik yan etkiler: Akut lenfoblastik lösemili hastaların tedavileri sırasında ve akut nörolojik komplikasyonlar ile sık karşılaşılır. Konvulziyonlar sıklıkla; metotreksat, ARA-C ve L-asparaginaz uygulamaları sonrasında görülür (46).

Vinkristine bağlı kabızlık, pitoz, ses kısıklığı, kabız, düşük ayak, tendon reflekslerinde zayıflık, parestezi gibi akut nörolojik toksititeler görülebilir. Ayrıca vinkristine bağlı uygunsuz ADH sendromu da görülebilir (47). Kranial radyoterapi (RT) sonrasında akut dönemde beyin ödemi ve buna bağlı bulantı, kusma, laterji gibi semptomlar ortaya çıkabilir Santral sinir sistemi metastazıyla karıştırılabilen somnolans sendromu da akut yan etkiler arasında olup genellikle kendiliğinden düzelir (48).

Posterior reversible lökoensefalopati sendromu (PRES); hipertansiyonla beraber baş ağrısı, konvulziyon, konfüzyon, görme bozukluklarının geliştiği genellikle steroid tedavisi sonrası gelişen tablodur (49).

Diğer erken yan etkiler: Pankreatit L-asparajinaz tedavisine bağlı gelişebilen önemli bir yan etkidir. Hiperglisemi, L-asparajinaz ve steroidin beraber yol açtığı, kimi zaman insülin kullanımı gerektirebilen, geçici bir durum olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca L- asparaginaz ciddi alerjik reaksiyonlara neden olabilir (43).

Doksorobusin kullanılan hastalarda konjestif kalp yetmezliği tablosu gelişebilir (36).

Kortikosteoidler; hipertansiyon, gastrit, GİS kanama, hiperglisemi, diabetes mellitus (DM), erken başlangıçlı osteonekroz, adrenokortikal yetmezlik ve davranış problemlerine neden olabilir (43).

Oral ve anal mukozit birçok KT ajanı sonrası oluşabilir. Ağız hijyenini sağlamak, sekonder enfeksiyon açısından uygun tedavileri vermek önemlidir (43).

Geç Dönem Yan Etkiler

Geç yan etkiler; hastanın yaşı, genetik yatkınlığı, uygulanan tedavi ve süresine göre değişebilir. Antrasiklin grubu kemoteröpatiklere bağlı olarak ortaya çıkan kardiyomiyopati kalıcı kardiyak fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. Nadir durumlarda doksorubisin tedavisini takiben bir yıl süre içinde dilate kardiyomyopati görülebilmektedir. MSS radyasyonu ve intratekal metotreksattan kaynaklanan lökoensefalopati genelde gerileme göstermektedir. Bunların dışında infertilite, böbrek fonksiyon bozukluğu, işitme kaybı gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Obezite de sıklıkla rastlanan bir sorundur. Steroid tedavisi ve kraniyal radyasyonla ilişkilendirilmektedir (Tablo 13) (43,50).

Tablo 13. Geç yan etkiler (43)

Organ	**Etken**
Gonadlar (İnfertilite)	Alkilleyici ajanlar, RT
Akciğerler (Fibrozis, Pnömoni)	Busulfan, RT
Böbrek (tübülopati/fanconi sendromu)	Siklofosfamid
Tiroid (hipotiroidizm/ tümör)	RT
Kemik (osteonekroz)	Steroidler
Kalp (kardiyomyopati)	Antrasiklinler, RT
Karaciğer • Fibrozis • Hepatoselüler karsinoma • Venookluzif Hastalık	 • Mtx, 6-MP, Hepatit B/C virüsü • Hepatit B virüsü • Busulfan, Kemik iliği nakli
Santral sinir sistemi • Lökoensefalopati • IQ düşüklüğü • Büyüme geriliği • Psikomotor gerilik	 • RT,intratekal KT • RT,İntratekal KT • RT,İntratekal KT • RT,İntratekal KT
Sekonder malignansiler	Genetik yatkınlık, RT, Alkilleyici ajanlar, Epipodofilotoksinler

Endokrin geç dönem yan etkiler: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinden sonra büyüme geriliği, tiroid disfonksiyonu, obezite, üreme disfonksiyonları ve infertilite gibi endokrin sorunlar görülebilir. Kullanılan KT ilaçları yanı sıra, RT, uzun süre ve yüksek doz kortikosteroid kullanımı, enfeksiyonlar bu yan etkileri kolaylaştırmaktadır (51). Steroidlere bağlı büyüme geriliğinde büyüme sıklıkla yakalanırken, RT'ye bağlı büyüme geriliği kalıcıdır. Büyüme hormonu replasmanı sekonder malignite riski nedeniyle kullanılmamaktadır (43)

Baş boyun bölgesine radyoterapi verilmesi hipotiroidi riskini arttırır (51-53). Kranial RT ve steroidler obeziteye neden olabilir (43,51).

Siklofosfamid ve antimetabolit ajanlar testis fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. 18-20 Gy kranial RT sonrası özellikle kız çocuklarında puberte prekoks görülebilir (43).

Nörolojik geç dönem yan etkiler: L-asparaginaz koagülasyon faktörlerinin dengesini bozarak tromboz yaratır ve inmeye neden olabilir. Vinkristin erken ve geç dönemde periferik nöropati yapabilir. Kalıcı motor hasara neden olur. ARA-C, akut serebellar disfonksiyon yapar. Ayrıca yüksek doz kranial RT alan hastalarda motor ve duyusal bozukluklar subaraknoid mesafede genişleme saptanabilir (43). Radyoterapi tedavisi sonucunda uzun dönemde zekada etkiler ortaya çıkabilmektedir. Öğrenme güçlüğü ve hafıza sorunları sık görülmektedir. Yüksek dozda metotreksat ve radyoterapi tedavisine bağlı olarak lökoensefalopati izlenebilmektedir (43).

Kardiyak geç dönem yan etkiler: Kardiyak sekel, antrasiklin kullanımıyla ilişkilendirilmektedir. Kümülatif antrasiklin dozu maksimum 450 mg/m^2 önerilmektedir. Doksorobusin veya daunorubusinin kümülatif dozu > 300 mg/m2'yi aşması durumunda, sol ventrikül disfonksiyonu başta olmak üzere kardiyotoksitite artmaktadır. Down sendromu, kız cinsiyet ve küçük yaş grubunda duyarlılık daha fazladır. Bu hastaların kardiyak açıdan yıllık takibi önerilir (43).

Kemiğe Ait geç dönem yan etkiler: Osteoporoz ve avasküler nekroz ALL tedavisinin iki önemli kemiğe ait komplikasyonudur. Kranial RT, yüksek doz kortikosteroid, metotreksat, siklofosfamid kullanımı sonucu ortaya çıkarlar. Deksametazonun osteonekroz ve kırık oluşturma riski prednizolonona göre daha fazladır (54). Özellikle erkeklerde ve 10 yaş üzerinde bu etki daha belirgindir. Osteonekroz; ağrı ile başlar ve sıklıkla kalça, diz ekleminde gözlenir. En sık idame tedavisi esnasında tanı alır. Tanı ve izlemde magnetik rezonans görüntüleme (MRI) en iyi yöntemdir. ALL hastalarında metotreksat ve kortikosteroidlere bağlı kemik mineral dansitesinde (KMD) azalma görülür. Bu nedenle ilk tanıdan tedavi bittikten 2 yıl sonraya kadar KMD takibi önerilir (43).

Sekonder Malignensiler: Alkilleyici ajanlarla ilişkili biçimde sekonder AML, glioma, paratiroid ve tiroid karsinomları ortaya çıkabilir (55). 5 yaş altı tedavi alanlarda sekonder malignite gelişme riski daha yüksektir. Sekonder kanser gelişiminde en önemli neden radyoterapidir. Sekonder tümörlerden en çok beyin tümörüne rastlanır (43).

Diğer Geç dönem yan etkiler: Alkilleyici ajanlardan siklofosfamide bağlı hemorajik sistit sık görülmekle birlikte gonadal hasar riski günümüzde kullanılan kümülatif siklofosfamid dozu nedeni ile (1-2 gr/m2) oldukça düşüktür (43).

Metotreksat ve 6-MP'ye bağlı KCFT bozukluğu, hepatit C ve B enfeksiyonları sonrası KC fibrozisi gelişebilir (43).

Steroid tedavisine radyoterapi eşlik ettiğinde katarakt görülmektedir (53).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda ALL tedavisi alan ve tedavisini bitirmiş olan hastaların, tedaviye bağlı yan etkiler açısından değerlendirilmesi ve yaşamlarının geri kalanında ALL tedavisinin yan etkileri açısından multidisipliner yaklaşımın nasıl olacağı ile ilgili geriye dönük veriler elde edilmesi amacıyla yapılmıştır.

Etik Kurul

Bu çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.07.2021 tarihli toplantısında 2022/430 protokol ve 24/20 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek 1).

Hastaların Seçilmesi

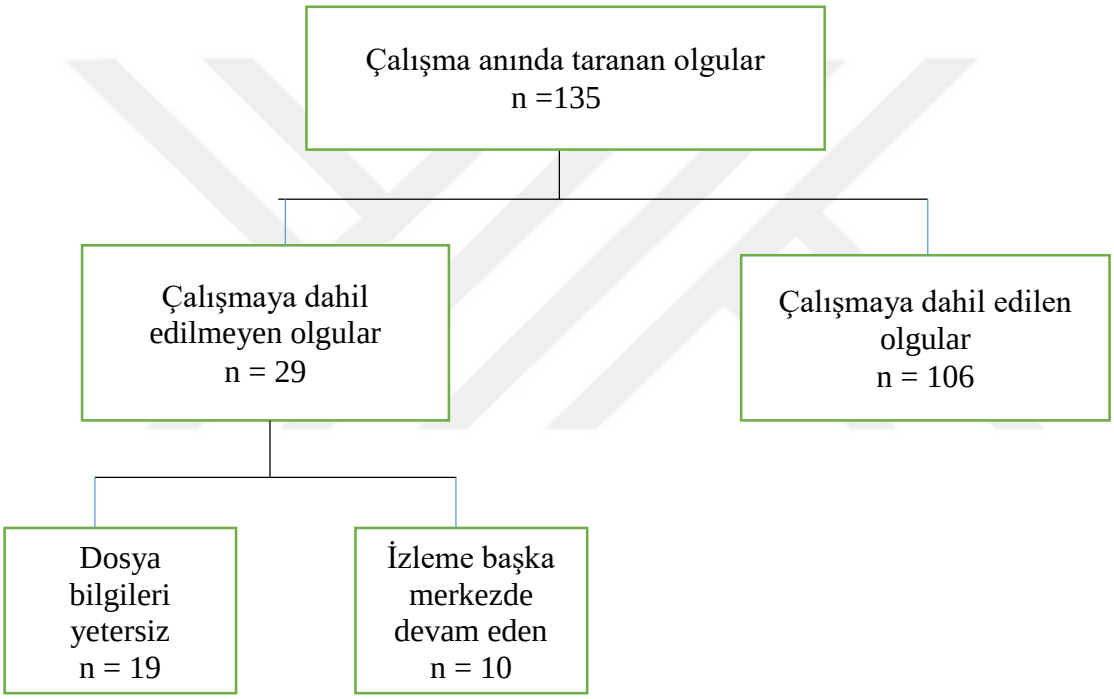
Dahil edilme kriterleri:

1. 2015-2022 yılları arasında Trakya Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde akut lenfoblastik lösemi tedavisi almış olmak
2. 0-18 yaş arası
3. Arşiv dosyalarına erişilebilen
4. Arşiv dosyaları eksiksiz olan
5. Hastane bilgi yönetim sisteminden bilgilerine erişilebilen

Dahil edilmeme kriterleri:

1. Hastanın Trakya Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji kliniğinde tedavisinin tamamlanmamış olması
2. Arşiv dosyalarına erişilememesi, dosyalarının bilgilerin eksik olması
3. Hastane bilgi yönetim sisteminden bilgilerine erişilememesi

Ocak 2015 ve Ocak 2022 tarihleri arasında ALL tanılı 135 olgunun dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Dosya incelemesi sonucunda 10 olgu tedavisini başka merkezlerde devam ettirmesi, 19 olgu ise dosya bilgilerinin yetersiz olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışma koşullarına uyan 106 olgu çalışmaya dahil edildi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmaya alınan olguların belirlenmesi

Hasta bilgileri hastanemiz dosya arşivi ve elektronik veri tabanı olan ENLİL üzerinden kayıtlı epikriz ve laboratuvar sonuçları kullanılarak tarandı. Olguların demografik özellikleri, laboratuvar tetkikleri ve tedaviye bağlı erken ve geç yan etkiler "Hasta Değerlendirme Formu"na kaydedildi (Ek 2).

Hastaların demografik olarak yaşı, cinsiyeti kaydedildi. Hastanemizde ALL tanı ve tedavisinde rehber kabul edilen ALL BFM 2009 Protokolü'ndeki risk grupları düşük, orta ve yüksek risk grupları olarak sınıflandırıldı. Tanı anındaki başvuru şikayeti tartı boy ve persantilleri, organ tutulumu varlığı kaydedildi. Laboratuvar verisi olarak tanı anındaki kan sayımı, sitogenetik olarak eşlik eden translokasyonlar, kemik iliği aspirasyonu

değerlendirilmeleri eklendi. Ayrıca hastanın 14. gün ve 33. Gün kemik iliği aspirasyonu morfolojik değerlendirmesinde blast yüzdesi <%5 M1, %5-%25 M2, ≥%25 M3 olarak belirlendi. Hastanın radyoterapi alıp almadığı, nüks, KİT, relaps, 5 yıllık sağkalım, olaysız sağkalım durumları kayıt altına alındı.

Akut lenfoblastik lösemide tedavi yaklaşımı 4 ana bölümü olan remisyon indüksiyonu, konsolidasyon, intensifikasyon/reindüksiyon ve idame tedavisi aşamalarının her birinde kullanılan tedaviler neticesinde; Tümör lizis sendromu, kanama, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, enfeksiyon, bulantı, kusma, tromboz, alerjik reaksiyonlar, cilt döküntüleri, mukozit, saç dökülmesi, tiflitis, hipertansiyon, hiperglisemi, konvülsiyon, nöropati, kardiyomiyopati, pankreatit, ensefalopati gibi erken yan etkiler ile geç yan etkiler olabilecek endokrin sisteme ait yan etkiler (büyüme geriliği, gonodal yetmezlik, tiroide ait bozukluklar), karaciğere ait yan etkiler (karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hepatit B ve C enfeksiyonu olanlarda kronik karaciğer hastalığı), kardiyak yan etkiler, renal yan etkiler (tübülopati, elektrolit bozuklukları), osseoz yan etkiler (osteoporoz ve osteonekroz), metabolik ve santral sinir sistemine ait yan etkiler (konvulziyon ve nöromotor gelişim geriliği) ve sekonder malignite gelişmesi gibi tıbbi öyküler retrospektif olarak tarandı.

Sistemde yapılan ön taramada çalışmamıza alınacak hastalar Ocak 2015- Ocak 2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğince tedavi edilen hastalar arasından seçilmiştir.

İstatiksel Analiz

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve hasta dosyalarından gerekli bilgilerine ulaşılabilen 109 olgu çalışmamıza dahil edildi. Toplanan veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp. Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Hasta özelliklerinin sağkalıma etkisi Kaplan Meier ve log rank testi ile incelendi. Olaysız sağkalım (EFS: event free survival) olay, relaps ve ölüm olarak tanımlanarak incelendi. Analizde elde edilen bulgular frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri ile gösterildi. Yüzdelik değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare analiz yöntemi uygulanırken, iki grubun ortalama değerleri karşılaştırılırken bağımsız örneklem t-testi, 2'den fazla grubun ortalama değerleri karşılaştırılacağında ise tek yönlü varyans analizi yöntemi uygulandı. Analizlerde anlamlılık sınırı 0,05 olarak uygulandı.

BULGULAR

Ocak 2015- Aralık 2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü'nde ALL tanısı alan 135 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalardan çeşitli nedenlerle takipten çıkan ya da dosyasından yeterli bilgi alınamayan 29 hasta çalışma dışına alındı.

Kriterlere uyan toplam 106 hastanın 59'u (%55,7) erkek, 47'si (%44,3) kız olup yaş ortalamaları 6,35±4,37 olarak bulundu. Yaşları 1-17 arasında değişen hastaların %62,3'ü 1-6 yaş arasındaydı. Hastaların ortalama 5,25±2,2 yıl izlem süresinde gelişen komplikasyonları değerlendirildi.

Olguların başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde en sık ateş (%32.1), halsizlik (%22.6) ve boyunda şişlik (%17) yakınmaları ile hastaneye başvurdukları görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. Başvuru yakınmaları

Yakınma	n	%
Ateş	34	32,1
Halsizlik	24	22,6
Boyunda şişlik	18	17,0
Peteşi	5	4,7
Kilo kaybi	5	4,7
Solukluk	4	3,8
Diğer yakınmalar*	16	15,1

*Eklem ağrısı, karın ağrısı, öksürük, solunum sıkıntısı vs.

Hastaların tanı anında yapılan tetkiklerinde, lökosit değeri 990-103000 aralığında değişmekte olup, ortalama 27686,89±62460,08 olarak bulundu. Hastaların % 72,6'sında lökosit sayısı 20000 mm^3'ten düşüktü. Trombosit sayısı ise 1400-256000 aralığında değişmekte olup ortalama 97962,26±108829,23 mm^3 olarak bulundu. Hastaların % 46,2'sinde trombosit sayısı 50000 m^3'ten düşük bulundu. Hemoglobin düzeyi hastaların % 51,9'unda 8 g/dl'nin altında idi, Ortalama laktik dehidrogenaz değeri 145±110 U/L (135-214 U/L) , ortalama ürik asit değeri ise 5,2±2,8 mg/dl (3,4-7,4 mg/dl) bulundu.

En sık ekstramedüller tutulum %10,4 ile mediasten idi. Hastaların %0,9'unda testis tutulumu, %5,7'sinde SSS tutulumu tespit edildi. Hastaların %46,2'sinde hepatomegali, %47,2'sinde splenomegali saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların tutulum dağılımları

Ekstramedüller Tutulum	n	%
SSS tutulumu	6	5,7
Testis tutulumu	1	0,9
Mediasten tutulumu	11	10,4
Hepatomegali	49	46,2
Splenomegali	50	47,2

Hastaların Kemik İliği Bulguları

Hastaların kemik iliği bulguları morfolojik olarak değerlendirildiğinde FAB sınıflamasına göre tümünde L1 tipi lenfoblastlar (FAB sınıflaması) görüldü.

Akım sitometri incelemesi ile hastaların 86'sına (% 81,1) prekürsör B hücreli lösemi, 20'sine (% 18,87) T ALL tanısı konuldu. Erkek hastaların % 84,7'si B ALL grubunda ve % 15,3'ü T ALL grubundaydı. Kız hastaların ise %76,6'sı B ALL, %23,4'ü T ALL grubundaydı. Cinsiyete göre immünfenotip dağılımları anlamlı bir şekilde farklılaşmadı (p = 0,287) (Tablo 16).

Tablo 16. Cinsiyete göre hastalık durumları

	Erkek (n=59)		**Kız (n=47)**		
	n	**%**	**n**	**%**	**p**
İmmünfenotip					
B ALL	50	84,7	36	76,6	0,287*
T ALL	9	15,3	11	23,4	

* Ki-kare testi

Sitogenetik incelemede 2 hastada (%1.8) t (9,22) , 4 hastada %3,6 t (12,21) pozitif saptandı. Hiçbir hastada t (4,11) pozitifliğine rastlanmadı. Philadelphia kromozomu t (9,22) pozitif olan iki hastada relaps görüldü. Fakat sitogenetik pozitif hastalarda yan etkiler açısından anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0,286).

Hastaların Risk Gruplarının Değerlendirilmesi

Hastalar ALL IC BFM 2009 tedavi protokolüne uygun şekilde standart risk grubu (SR), orta dereceli risk grubu (MR/IR) ve yüksek risk grubu (HR) olarak gruplandı. Erkek hastaların %32,2'si düşük risk grubunda, %47,5'i orta risk grubunda ve %20,3'ü yüksek risk grubundaydı. Kız hastaların ise %55,3'ü düşük risk grubunda, %29,8'i orta risk grubunda ve %14,9'u yüksek risk grubundaydı. Cinsiyete göre risk grubu dağılımları anlamlı bir şekilde farklılaşmadı (p = 0,055) (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların Cinsiyete Göre Risk Gruplaması

	Erkek (n=59)		Kız (n=47)		
	n	**%**	**n**	**%**	**p**
Risk grubu					
SRG	19	32,2	26	55,3	0,055*
MRG	28	47,5	14	29,8	
HRG	12	20,3	7	14,9	
Sağkalım					
Sağ	52	88,1	46	97,9	0,059#
Exitus	7	11,9	1	2,1	
Nüks					
Var	11	18,6	4	8,5	0,137*
Yok	48	81,4	43	91,5	

* Ki-kare testi ,# Log-rank testi

Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Hastaların tedaviye yanıtlarına bakıldığında B ALL grubunda 8. Günde steroide iyi yanıtı olan hastaların oranı %86 olarak bulunurken, bu oran T ALL grubunda %95'ti. İmmünfenotip grubuna göre 8. günde tedaviye yanıt oranları arasında anlamlı bir fark yoktu (p = 0,236).

On beşinci günde yapılan kemik iliği değerlendirmesinde B ALL grubundaki hastaların % 86'sında tedaviye iyi yanıt (M1) görülürken; bu oran T ALL grubunda % 85'ti. İmmünfenotip grubuna göre 15. günde tedaviye yanıt oranları arasında anlamlı bir fark yoktu (p = 0,798) (Tablo 18).

Risk grubuna göre düşük risk grubunda olan hastaların 8. günde periferik yaymada remisyon görülme (M1) oranı %100 olarak bulunurken bu oran orta risk grubunda %83,3, yüksek risk grubunda ise %68,4'tü. 8.gün değerlerine göre risk düzeyi arttıkça remisyon görülme ihtimalinin de anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü (p = 0,005). On beşinci günde kemik iliğinde remisyon (M1) görülme oranı, düşük risk grubunda olan hastalarda % 97,8; orta risk grubunda % 90,5, yüksek risk grubunda ise % 47,4'tü. On beşinci gün değerlerine göre yüksek risk düzeyindeki hastalarda remisyon görülme ihtimalinin diğer risk gruplarına göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulundu (p< 0,001) (Tablo 18).

Tablo 18. Akut lenfoblastik lösemi grupları ve risk gruplarına göre tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

	8. gün			15. gün		
	M1	M2	M3	M1	M2	M3
	%	%	%	%	%	%
İmmünfenotip						
B ALL	86,0	11,6	2,3	86,0	11,6	2,3
T ALL	95,0	-	5,0	85,0	10,0	5,0
Risk grubu						
SRG	100,0	-	-	97,8	2,2	-
MRG	83,3	14,3	2,4	90,5	9,5	-
HRG	68,4	21,1	10,5	47,4	36,8	15,8

Tedaviye bağlı gelişen erken yan etkiler

Akut lenfoblastik lösemi gruplarına göre erken yan etkilerin dağılımı Tablo 19'de gösterildi. En sık görülen erken yan etkilerin oral mukozit, saç dökülmesi, nötropeni, nötropenik ateş ve trombositopeni olduğu görüldü. İnvaziv fungal enfeksiyon ve toksik hepatit yan etkilerinin B ALL grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Tüm hastalarda erken yan etkilerden en az biri görüldü. Erken yan etki görülmeyen hasta yoktu. Birden fazla erken yan etki görülen hasta sayısı 97 (% 91,5) idi.

Tablo 19. Akut lenfoblastik lösemi gruplarına göre erken yan etkilerin dağılımı

	B ALL (n=86)		T ALL (n=20)	
	n	%	n	%
Enfeksiyonlar				
Febril Nötropeni	75	87.2	14	70
Pnömoni	21	24	7	35
Üriner Enfeksiyon	8	9,3	2	10
İnvazif Fungal Enfeksiyon	31	36	1	5
Tiflitis	4	4,7	1	5,0
Rektal abse	14	16,3	1	5
CMV enfeksiyonu	2	2,3	0	0

Nörolojik				
PRES Sendromu	13	15,1	3	15
Konvulziyon	14	16,3	4	20
Ptozis	1	1,2	1	5,3
Polinöropati	8	9,3	4	20
Ensefalopati	15	17	5	22
Trombotik				
Derin ven trombozu	9	10,4	6	30
İntrakranial hemoraji	1	1.3	2	9,6
Gastrointestinal				
Mukozit	86	100	19	95
Toksik Hepatit	58	67,4	5	25
Gastrit	11	12,8	2	10
Hiperbiluribinemi	2	2,3	0	0,0
Rektal abse	14	16,3	1	5
Endokrin/Metabolik				
Hiperglisemi	11	12,8	2	10
Hipoglisemi	1	1,2	1	5,0
Uygunsuz ADH Sendromu	10	11,6	2	10
Hiponatremi	17	19,8	2	10
Diğer				
İlaç allerjisi	8	9,3	6	30
Hipertansiyon	7	8,1	0	0
Hemorajik sistit	1	1,2	0	0,0

Tedaviye bağlı gelişen geç yan etkiler

Tedavi öncesi ve sonrasındaki antropometrik bulgulara bakıldığında tedavi öncesi ve sonrasındaki antropometrik değişimlerin B ALL ve T ALL grupları arasında anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu ($p > 0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Tedavi öncesi ve sonrası antropometrik bulgular

		Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
		Ort.	S.S.	Ort.	S.S.
Boy standart sapma	B ALL	0,30	1,10	0,13	1,29
	T ALL	0,05	0,68	0,25	1,23
Kilo standart sapma	B ALL	0,20	1,20	0,16	1,37
	T ALL	0,20	1,07	0,42	1,22
Boy persantil	B ALL	58,06	29,79	51,90	33,08
	T ALL	44,96	24,25	45,84	35,76
Kilo persantil	B ALL	55,14	32,23	54,15	32,96
	T ALL	51,66	32,55	52,84	35,00

Akut lenfoblastik lösemi gruplarına göre geç yan etkilerin dağılımı Tablo 21'de gösterildi. En sık görülen geç yan etkilerin osteoporoz, avasküler nekroz ve osteonekroz olduğu görüldü. Kardiyomyopati yan etkisinin T ALL grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

Tablo 21. Akut lenfoblastik lösemi gruplarına göre geç yan etkilerin dağılımı

	B ALL (n=86)		T ALL (n=20)	
	n	**%**	**n**	**%**
Osteoporoz	19	22,1	4	20
Kardiyomyopati	0	0	1	5
Konjestif Kalp yetmezliği	4	4,7	0	0
Tiroid fonksiyon bozukluğu	6	7	6	7
Sekonder malignite	1	1,2	1	5,0
Puberte Prekoks	2	2,3	1	5
Gonadal yetmezlik	3	3,5	2	10
Boy kısalığı	3	3,5	1	5

Avasküler nekroz	6	7	4	20
Osteonekroz	6	7	4	20

Geç yan etkilere bakıldığında immünfenotip grupları arasında geç yan etki oranlarının anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu (p = 0,186). Ayrıca yüksek risk grubunda olan hastalarda geç yan etkilerin anlamlı bir şekilde daha fazla görüldüğü bulundu (p=0,002). Son olarak cinsiyete göre geç yan etki oranının anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu (p=0,306) (Tablo 22).

Test edilen 26 erken yan etki ve 10 geç yan etkinin her bir hasta için toplam değerleri hesaplandı. Buna göre B ALL grubunda erken yan etkilerin T ALL grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazla görüldüğü bulundu (p = 0,041). Ayrıca yüksek risk grubunda olan hastalarda erken yan etkilerin anlamlı bir şekilde daha fazla görüldüğü bulundu (p<0,001). Cinsiyete göre erken yan etki oranının anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu (p=0,292) (Tablo 22)

Tablo 22. Erken ve geç yan etkilerin hasta gruplarına göre farklılaşma durumu

	Erken yan etki			**Geç yan etki**		
	Ort.	**S.S.**	**p**	**Ort.**	**S.S.**	**p***
İmmünfenotip						
B ALL	8,45	3,31	0,041	0,60	0,88	0,186
T ALL	6,75	3,32		0,95	1,57	
Risk grubu						
SRG	7,76	3,11	<0,001	0,47	0,66	0,002
MRG	7,33	3,29		0,55	0,97	
HRG	10,79	2,88		1,42	1,57	
Cinsiyet						
Erkek	8,44	3,55	0,292	0,58	0,95	0,306
Kız	7,74	3,10		0,79	1,16	

* Logistik Regresyon analizi

Sağkalım

Hastalar, 3,1-7,4 yıl aralığında takip edildi. Ortalama 5,25±2,2 yıl izlem süresinde gelişen sağkalım oranları incelendiğinde, erkek hastaların genel sağkalım oranı % 88,1, kız hastaların genel sağkalım oranı % 97,9 olarak bulundu. Cinsiyete göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark yoktu (p = 0,059). Erkek hastaların 11'inde (% 18,6), kız hastaların 4'ünde (% 8,5) relaps görüldü. Cinsiyete göre relaps oranları arasında anlamlı bir fark yoktu (p = 0,137) (Tablo 21). Relaps görülme sıklığı ile yan etkilerin görülmesi arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,633).

Hastaların immünfenotip ve risk gruplarına göre sağkalım oranlarına bakıldığında B ALL grubunda olan hastaların yaşam oranı % 91,9, T ALL grubunda olan hastaların yaşam oranı ise %95 olarak bulundu. İmmünfenotipe göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark yoktu (p = 0,632) (Tablo 21).

Düşük risk grubunda olan hastaların yaşam oranı % 100 olarak bulunurken, orta risk grubunda olan hastalarda yaşam oranı % 88,1, yüksek risk grubunda ise % 84,2 olarak bulundu. Düşük risk grubundaki hastaların orta ve yüksek risk grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek sağkalım oranına sahip olduğu görüldü (p = 0,036) (Tablo 21).

Hastaların 7'si (% 6,6) kaybedildi. Ölen hastaların immunofenotip oranlarına bakıldığında 6'sı (% 85) T ALL, 1'i (%15) B ALL grubuna dahildi. 1 hastada kötü prognoz kriteri de kabul edilen t (9,22) pozitif saptandı. Bir hasta tiflitis, 3 hasta fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle kaybedildi.

Tablo 21. ALL grupları ve risk gruplarına göre sağkalım oranları

	Sağkalım		
	n	**%**	**p***
İmmünfenotip			
B ALL	79	91,9	0,632
T ALL	19	95,0	
Risk grubu			
SRG	45	100,0	0,036
MRG	37	88,1	
HRG	16	84,2	

*Kaplan-mayer testi

Tablo 22. Hastaların Cinsiyete Göre Risk Gruplaması

	Erkek (n=59)		Kız (n=47)		
	n	**%**	**n**	**%**	**p**
Sağkalım					
Sağ	52	88,1	46	97,9	0,059#
Exitus	7	11,9	1	2,1	
Nüks					
Var	11	18,6	4	8,5	0,137*
Yok	48	81,4	43	91,5	

* Ki-kare testi ,# Log-rank testi

TARTIŞMA

Çalışmamızda ALL tedavisi alan ve tedavisini bitirmiş olan hastaların, tedaviye bağlı yan etkiler açısından değerlendirilmesi ve yaşamlarının geri kalanında ALL tedavisinin yan etkileri açısından multidisipliner yaklaşımın nasıl olacağı ile ilgili veriler elde edilmesi hedeflendi. Bu amaçla ALL tedavisi alan ve tedavisini bitirmiş olan 18 yaş altı hastaların, yaş, klinik bulguların başlamasından tanıya kadar geçen süre, hastalığın yayılımı, löseminin tipi, organ disfonksiyonlarının varlığı, hastanın kemoterapi hassasiyetini arttırabilen genetik polimorfizmlerin varlığı ve hastanın beslenme durumu gibi yan etkilerin ortaya çıkmasını kolaylaştıran özellikleri incelendi. ALL'de tedavi yaklaşımı 4 ana bölümü olan remisyon indüksiyonu, konsolidasyon, intensifikasyon/reindüksiyon ve idame tedavisi aşamalarının her birinde kullanılan tedaviler neticesinde; Tümör lizis sendromu, kanama, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, enfeksiyon, bulantı, kusma, tromboz, alerjik reaksiyonlar, cilt döküntüleri, mukozit, saç dökülmesi, tifilitis, hipertansiyon, hiperglisemi, konvülsiyonlar, nöropatiler, kardiyomiyopati, pankreatit, ensefalopati, psişik bozukluklar gibi erken yan etkiler ile geç yan etkiler olabilecek endokrin sisteme ait sorunlar (büyüme geriliği, gonodal yetmezlik, tiroide ait bozukluklar), karaciğere ait sorunlar (karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hepatit B ve C enfeksiyonu olanlarda kronik karaciğer hastalığı), kardiak problemler, böbrek problemleri (tübülopati, elektrolit bozuklukları), kemik problemleri (osteoporoz ve osteonekroz), metabolik problemler, santral sinir sistemine ait problemler (konvulziyon ve

nöromotor gelişim geriliği) ve sekonder malignite gelişmesi gibi tıbbi öyküler retrospektif olarak tarandı.

Araştırmaya 01.01.2015-01.01.2022 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğince tedavi edilen hastalar dahil edildi. Veriler Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma Merkezi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji servis ve poliklinik dosyaları ile ENLİL üzerinden elde edildi.

Araştırmamıza dahil edilen hastaların % 55,7'si erkek, % 44,3'ü kızdı. ALL erkek çocuklarında daha sık görülmektedir. TR-ALL BFM 2000 protokolünde erkek/kız oranı 1,2 olarak bildirilmektedir (55). Atasoy'un çalışmasında (56) da erkeklerin oranı %62,5 bulunurken kızların oranı %37,5 olarak tespit edilmiştir. Kuşkonmaz ve diğerlerinin çalışmasında (57) Mart 1991-Ocak 2003 arasında takip edilen ALL hastalarının 20'sinde nörolojik komplikasyon geliştiği ve bunların %70'inin erkek, %30'unun kız olduğu belirtilmiştir. Bir başka çalışmada da ALL hastalarının %53'ünün erkek, %47'sinin kız olduğu vurgulanmıştır (58). Ayrıca Keleş'in çalışmasında (59) erkek hastaların oranı % 55,5 ve kız hastaların oranı % 47,1 olarak tespit edilmiştir. Açıklandığı üzere araştırma bulgularımız literatürle benzerlik göstermektedir. Erkek hastaların %18,6'sında, kız hastaların %8,5'inde nüks görüldü. Cinsiyete göre nüks oranları arasında anlamlı bir fark yoktu. Erkek cinsiyetin ALL'de kötü prognoz taşıdığı belirtilmektedir (60,61). Bu durum relaps oranının fazla olmasını açıklamaktadır.

Hastaların yaşları 1 ile 17 arasında değişmekle birlikte ortalama 6,35±4,37 olarak bulundu ve hastaların %62,3'ü 1-6 yaş arasındaydı. ALL'nin sıklıkla 2-5 yaş döneminde görüldüğü literatürde vurgulanmaktadır (62-65). TR-ALL BFM 2000'de ortanca yaş 5 olarak belirtilmiştir (55). Atasoy'un çalışmasında (56), hastaların 1-6 yaş arasında yoğunlaştığı ve ortalama yaşın 5,7 olduğu belirtilmiştir. Öztürk'ün araştırmasında (66) ortalama tanı yaşı 5,8 olarak saptanmıştır. En yüksek insidansın 2-5 yaş arasında olduğunu ortaya koyan pek çok çalışma da literatürde bulunmaktadır (66-70). Araştırma bulgularımız literatürde saptanan bulgularla örtüşmektedir.

Hastalardaki lökosit ortalaması 27686,89±62460,08 olarak bulunurken % 72,6'sındaki lökosit oranı 20000 mm^3'ten azdı. Tanı anında lökosit sayısının 20000 mm^3'ten az olması iyi prognoza işarettir (71). Doğru'nun çalışmasında (72) başvuru anında hastaların %63,5'inde lökosit sayısını 20000 mm^3'ten az saptamıştır. Oğuz'un çalışmasında (73) lökosit oranı 20000 mm^3'ten az olan hastaların oranı %66,7'dir. Çalışmamız literatür bulgularıyla paralellik göstermektedir. Hastalardaki platelet miktarı ise ortalama 97962,26±108829,23 mm^3 olarak bulundu. Hastaların %53,8'inde platelet 50000 m^3'ten fazlayken, %46,2'sinde 50000 m^3'ten

azdı. Platelet sayısı ALL olgularının yarısında 50000 m^3'ten az saptanmaktadır (65). Platelet düşüklüğü tanıda hastaların %92'sinde görülmektedir (72). Çalışmamız bulgularında hastaların %51,9'unda hemoglobin miktarı 8 g/dl'nin altındayken, %48,1'inde 8 g/dl'nin üstündeydi. ALL'de hemoglobin değeri genellikle orta ya da hafif düzeyde düşük saptanmaktadır (74). Düşük hemoglobin genellikle löseminin yavaş ilerlediğini göstermektedir (72). Çalışmamızda da olguların yarısından fazlasında düşüklük görülmektedir. Hematolojik bulguların değerlendirilmesi ALL'de tedavi esnasında tromboz eğilimi ve komplikasyonların değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır (65).

En sık ekstramedüller tutulum %10,4 ile mediasten olarak bulunurken, testiste %0,9, SSS'te %5,7 olarak bulundu. Atasoy'un araştırmasında (56) 40 hastanın 2'sinde mediasten tutulum görülmüş, kemik iliği dışı başka bir tutuluma rastlanmamıştır. ALL'de mediastinal kitle, SSS tutulumu, erkek cinsiyet ve yüksek lökosit sayısı kötü prognozla ilişkilidir (75,76). Doğru'nun çalışmasında (72) en sık ekstramedüller tutulum %6,9 mediasten, %5,9 kemik, %2 testis, %1 deri, %1 böbrek, %1 göz olarak tespit edilmiştir. Schrappe ve arkadaşlarının araştırmasında (77) mediasten %8, testis tutulumu %0,6 olarak belirtilmiştir. Oğuz'un çalışmasında (73) 24 hastanın 1'inde testis tutulumu gerçekleştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada SSS tutulumu ise %8,3 oranındadır (73). Araştırma bulgularımızın literatürle paralellik gösterdiği anlaşılmaktadır.

Hastaların %46,2'sinde hepatomegali, %47,2'sinde splenomegali saptandı. Lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali ekstramedüller lösemik tutulumunu gösteren faktörlerdir (78). Doğru'nun çalışmasında (72) hastaların %33,5'inde hepatomegali ve %27,6'sında splenomegali bulunmuştur. Schrappe ve arkadaşları (77), yaptıkları araştırmada hepatomegali oranını %31 ve splenomegali oranını %27 olarak bulmuşlardır. Oğuz'un araştırmasında (73) ise hepatomegali %84,3 ve splenomegali %68,7 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır. Ancak literatürde oranların genellikle hepatomegalide %64, splenomegalide %61 olduğu belirtilmektedir (79). Hazar ve arkadaşlarının (80) çalışmasında hepatosplenomegali %66,2 oranındadır.

Hastaların başvuru yakınmaları sırasıyla ateş, halsizlik, LAP, peteşi, kilo kaybı, solukluktu. Literatüre bakıldığında en sık yakınma olarak ateş bildirilmektedir (72). Oğuz'un çalışmasında da (73) yakınmalar sırasıyla halsizlik, solukluk, iştahsızlık, ateş, eklem ağrısı olarak belirtilmiştir. Öztürk'ün çalışmasında (66) ise başvuru yakınmaları ateş, halsizlik, kemik ağrısı, ciltte döküntü olarak tespit edilmiştir. Bir meta-analiz çalışmasında, ALL tanısı alan hastaların başvuru yakınmaları solukluk (%54), ateş (%53), ciltte morluk (%52), halsizlik (%46), kemik-eklem ağrısı (%43) olarak bildirilmiştir (81). Çelik'in çalışmasında (82) başvuru

yakınmaları hastaların %51,9'unda halsizlik, %33,3'ünde ateş ve %33,3'ünde solukluk olarak bulunmuştur . Araştırma bulgularımız literatürle benzerlik göstermektedir.

Erkek hastaların %84,7'si B ALL grubunda ve %15,3'ü T ALL grubundaydı. Kız hastaların ise %76,6'sı B ALL, %23,4'ü T ALL grubundaydı. Cinsiyete göre immünfenotip dağılımları anlamlı bir şekilde farklılaşmadı. Erkek hastaların %32,2'si düşük risk grubunda, %47,5'i orta risk grubunda ve %20,3'ü yüksek risk grubundaydı. Kız hastaların ise %55,3'ü düşük risk grubunda, %29,8'i orta risk grubunda ve %14,9'u yüksek risk grubundaydı. Cinsiyete göre risk grubu dağılımları anlamlı bir şekilde farklılaşmadı. Keleş'in (59) çalışmasında da risk sınıfına göre sınıflandırmada cinsiyete göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Garipardıç ve arkadaşlarının çalışmasında (83), erkek çocuklarda T ALL sıklığının arttığı belirtilmiştir. Özçelik'in çalışmasında (84) da erkek cinsiyet T ALL grubunda daha yaygındır. Araştırmamızın tek merkezli olarak gerçekleştirilmiş olması T ALL grubunda cinsiyete göre farklılaşmanın literatürden farklı bulgularla sonuçlanmasına yol açmış olabilir.

Hastaların sağkalım oranları incelendiğinde erkek hastaların yaşam oranı %88,1, kız hastaların yaşam oranı %97,9 olarak bulundu. Cinsiyete göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark yoktu. Çelik'in çalışmasında (82) olaysız sağkalım oranı erkeklerde %49 bulunurken kızlarda %81 bulunmuştur. Bu çalışmada sağkalımın cinsiyete göre farklılaştığı ortaya konulmuştur. Doğru'nun çalışmasında (72) ise beş yıllık sağkalım erkeklerde %79,2 kızlarda %80,3 oranında bulunmuş olup anlamlı farklılık göstermemiştir.

Tedavi öncesi ve sonrasındaki antropometrik bulgulara bakıldığında tedavi öncesi ve sonrasındaki antropometrik değişimlerin B ALL ve T ALL grupları arasında anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu. Gedik Çalışkan çalışmasında antropometrik bulguları kontrol ve deney gruplarında karşılaştırmıştır. Çalışmada hem deney kontrol grupları arasında hem de cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (85).

Hastaların immünfenotip ve risk gruplarına göre sağkalım oranlarına bakıldığında B ALL grubunda olan hastaların yaşam oranı %91,9, T ALL grubunda olan hastaların yaşam oranı ise %95 olarak bulundu. İmmünfenotipe göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark yoktu. Doğru'nun araştırmasında (72) B ALL grubunda sağkalım oranı %83,5 ve T ALL grubunda %58,1 bulunmuştur. Literatürde T ALL'de prognozun daha kötü seyrettiğinin beklendiği belirtilmektedir. Metotreksat tedavisiyle T ALL tedavisi başarısının artırılacağı bildirilmektedir (86-88). Bir çalışmada T ALL olgularının daha yüksek risk gruplarını oluşturduğu belirtilmektedir (72). Bir araştırmada B ALL hasta grubunda beş yıllık olaysız sağkalım oranı %70, T ALL grubunda ise %50 bulunmuştur (82). Hazar ve diğerlerinin (80) çalışmasında ise bu oran B ALL grubunda %71,7 bulunurken T ALL grubunda %47,8 olarak tespit edilmiştir.

Araştırmamız tek merkezli olarak gerçekleştirilmiştir. Bu durum literatürle araştırma bulgularımız arasındaki bu farklılığı açıklamaktadır.

Düşük risk grubunda olan hastaların yaşam oranı %100 olarak bulunurken, orta risk grubunda olan hastalarda yaşam oranı %88,1, yüksek risk grubunda ise %84,2 olarak bulundu. Düşük risk grubundaki hastaların orta ve yüksek risk grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek sağkalım oranına sahip olduğu görüldü. Doğru'nun çalışmasında düşük risk grubunda yaşam oranı %96, orta risk grubunda %82,6 ve yüksek risk grubunda %43,8 bulunmuştur (72). Buna göre düşük risk grubunda sağkalım oranının diğer gruplara kıyasla oldukça yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Çelik'in çalışmasında ise düşük risk grubunda sağkalım bizim araştırmamıza benzer şekilde %100'dür. Orta risk grubunda beş yıllık olaysız sağkalım oranı %57 iken yüksek risk grubunda bu oran %55 bulunmuştur (82). Möricke ve diğerlerinin araştırmasında altı yıllık olaysız sağkalım oranları düşük risk grubunda %89,5; orta risk grubunda %79,7 ve yüksek risk grubunda %49,2'dir (88). Mutlu'nun araştırmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde düşük risk grubunda sağkalım en yüksek oranda tespit edilmiştir (89).

Hastaların tedaviye yanıtlarına bakıldığında B ALL grubunda 8. günde %5 remisyon görülen (M1) hastaların oranı %86 olarak bulunurken bu oran T ALL grubunda %95'ti. İmmünfenotip grubuna göre 8. günde tedaviye yanıt oranları arasında anlamlı bir fark yoktu. 14. günde B ALL grubunda %5 remisyon görülen (M1) hastaların oranı %86 olarak bulunurken bu oran T ALL grubunda %85'ti. İmmünfenotip grubuna göre 14. günde tedaviye yanıt oranları arasında anlamlı bir fark yoktu. Kemik iliğinde remisyon saptanmaması olumsuz prognostik kriterler arasında bulunmaktadır. Araştırmamıza benzer şekilde Çelik'in çalışmasında (82) 15 ve 33. gün kemik iliği yanıtları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Atasoy'un çalışmasında (56) olguların %75'inde sekizinci günde tedavi yanıtı olduğu bildirilmiştir. Sekizinci günde tedaviye yanıt oranı Schrappe ve diğerlerinin çalışmasında %90,5; Möricke ve diğerlerinin araştırmasında %91,4 bulunmuş olup, araştırma bulgularımız literatürle uyumludur (86,88).

Risk grubuna göre düşük risk grubunda olan hastaların 8. günde %5 remisyon görülme (M1) oranı %100 olarak bulunurken bu oran orta risk grubunda %83,3, yüksek risk grubunda ise %68,4'tü. 8. gün değerlerine göre risk düzeyi arttıkça remisyon görülme ihtimalinin de anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü. 14. günde düşük risk grubunda olan hastalarda %5 remisyon görülme (M1) oranı %97,8 olarak bulunurken bu oran orta risk grubunda %90,5, yüksek risk grubunda ise %47,4'tü. 14. gün değerlerine göre yüksek risk düzeyindeki hastalarda remisyon görülme ihtimalinin diğer risk gruplarına göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu bulundu. Doğru, çalışmasında 15 ve 33. gün kemik iliği değerlendirmesi sunmuştur. Buna göre

remisyona girmeyen hasta oranı %3,7 bulunmuştur (72). Başka bir araştırmada ise bu oran %2,3 saptanmıştır (88). Öztürk'ün çalışmasında (66) yüksek risk grubundaki bir hastada 15. gün tedavi yanıtı yetersiz bulunmuştur (66).

En sık görülen erken yan etkilerin oral mukozit, saç dökülmesi, nötropeni, nötropenik ateş ve trombositopeni olduğu görüldü. Fırsatçı enfeksiyon ve toksik hepatit yan etkilerinin B ALL grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Literatürde, ALL tedavisinde kullanılan kemoterapotiklere bağlı olarak gelişen oral mukozitler sıklıkla bildirilmektedir (90). Ulrich ve diğerlerinin (91) araştırmasında da oral mukozit insidansı yüksek olarak bildirilmiştir. Saç dökülmesi de sık bildirilen erken yan etkiler arasındadır (92). Nötropeni ve nötropeniye bağlı sekonder ateş de sıklıkla görülmektedir (23). Trombositopeni de en sık görülen laboratuvar bozuklukları arasındadır (22,23). B ALL tedavisinde standart ALL tedavilerinden daha farklı protokoller uygulanması bazı yan etkilerin bu grupta daha sık görülmesine yol açmış olabilir (82).

En sık görülen geç yan etkilerin osteoporoz, avasküler nekroz ve osteonekroz olduğu görüldü. Kardiyomyopati yan etkisinin T ALL grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Lösemik hücrelerin saldığı sitokinler kemik ağrısı ile osteopeniye yol açan osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu tetiklemektedir. Bu nedenle tedavi öncesinde kemik döngüsü belirteç seviyeleri azalmaktadır. Bu şekilde ortaya çıkan osteoporoz ayrıca hareketsizlikten ötürü azalan kemik gücü, beslenme yetersizliğinden kaynaklanan zayıf büyüme ve osteotoksik ilaç kullanımıyla tetiklenebilmektedir (93,94). Avasküler nekrozun ALL tedavisinde en önemli kemik toksisiteleri arasında bulunduğu belirtilmektedir (95). Osteonekroz riskinin deksametazon kullanımıyla beş kat arttığını ortaya koyan bir araştırma literatürde mevcuttur (96). Ağrıyla başlayan osteonekroz nadiren eklem efüzyonuyla seyretmektedir. Hastaların %75'inde birden fazla eklem etkilenmektedir (97). Evim ve diğerlerinin çalışmasında (88), yan etkiler T ALL grubunda daha fazla görülmüştür.

Yüksek risk grubunda olan hastalarda erken ve geç yan etkilerin anlamlı bir şekilde daha fazla görüldüğü bulundu. Literatürde bu nedenle düşük risk grubunda bulunan hastalara daha az yoğun protokollerle tedavi uygulandığı, tedavinin geç yan etkileri ve toksisitelerinden korunmuş olacakları vurgulanmaktadır. Yüksek risk grubundaki hastalara daha agresif ve farklı tedavi protokolleri uygulanmaktadır (98). Literatürde, yüksek risk grubunda bulunmanın endokrin komplikasyon gelişim riski açısından anlamlı bulunduğu belirtilmektedir (99). Bir araştırmada yüksek risk grubunda bulunan hastaların yüksek doz deksametazon kullanması ve L-asparaginaz alması yan etkilerin daha sık görülmesine bir neden olarak belirtilmektedir (100).

Cinsiyete göre erken ve geç yan etki oranının anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu. Bayram'ın araştırmasında bu bulgu endokrin komplikasyon gelişmesi açısından değerlendirilmiştir. Araştırma bulgularımıza benzer şekilde cinsiyet, endokrin komplikasyon gelişmesinde anlamlı bir faktör olarak bulunmamıştır (101). ALL hastalarında erkek cinsiyet hakim olsa da, yan etki açısından cinsiyete bağlı anlamlı farklılık olmadığı daha önce de belirtilen bir bulgudur (98). Araştırma bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görülmektedir.

İmmünfenotip grupları arasında geç yan etki oranlarının anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu. Literatürde immünfenotip grupları arasında geç yan etki oranlarını değerlendiren araştırmalara rastlamak oldukça zordur. Bu durum bizim çalışmamızın bir sınırlılığını ortaya koymakla beraber literatüre zenginlik katmayı da sağlamıştır. Bunun yanında Evim ve diğerlerinin (98) çalışmasında hiperglisemi, hipokalsemi, hiperparatiroidi T ALL grubunda daha fazla saptanmıştır.

SONUÇLAR

- Araştırmamıza dahil edilen hastaların %55,7'si erkek, %44,3'ü kızdı.
- Hastaların yaşları 1 ile 17 arasında değişmekle birlikte ortalama 6,35±4,37 olarak bulundu ve hastaların %62,3'ü 1-6 yaş arasındaydı.
- Hastalardaki lökosit ortalaması 27686,89±62460,08 olarak bulunurken %72,6'sındaki lökosit oranı 20000 mm^3'ten azdı.
- Hastalardaki platelet miktarı ise ortalama 97962,26±108829,23 mm^3 olarak bulundu. Hastaların %53,8'inde platelet 50000 m^3'ten fazlayken, %46,2'sinde 50000 m^3'ten azdı.
- Hastaların %51,9'unda Hb miktarı 8 g/dl'nin altındayken, %48,1'inde 8 g/dl'nin üstündeydi.
- En sık ekstramedüller tutulum %10,4 ile mediasten olarak bulunurken, testiste %0,9, SSS'te %5,7 olarak bulundu.
- Hastaların %46,2'sinde hepatomegali, %47,2'sinde splenomegali saptandı.
- Hastaların başvuru yakınmaları sırasıyla ateş, halsizlik, LAP, peteşi, kilo kaybı, solukluktu.
- Erkek hastaların %84,7'si B ALL grubunda ve %15,3'ü T ALL grubundaydı. Kız hastaların ise %76,6'sı B ALL, %23,4'ü T ALL grubundaydı. Cinsiyete göre immünfenotip dağılımları anlamlı bir şekilde farklılaşmadı.
- Erkek hastaların %32,2'si düşük risk grubunda, %47,5'i orta risk grubunda ve %20,3'ü yüksek risk grubundaydı. Kız hastaların ise %55,3'ü düşük risk grubunda, %29,8'i orta

risk grubunda ve %14,9'u yüksek risk grubundaydı. Cinsiyete göre risk grubu dağılımları anlamlı bir şekilde farklılaşmadı.

- Hastaların sağkalım oranları incelendiğinde erkek hastaların yaşam oranı %88,1, kız hastaların yaşam oranı %97,9 olarak bulundu. Cinsiyete göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark yoktu.
- Erkek hastaların %18,6'sında, kız hastaların %8,5'inde nüks görüldü. Cinsiyete göre nüks oranları arasında anlamlı bir fark yoktu.
- Tedavi öncesi ve sonrasındaki antropometrik bulgulara bakıldığında tedavi öncesi ve sonrasındaki antropometrik değişimlerin B ALL ve T ALL grupları arasında anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu.
- Hastaların tamamında ALL IC BFM tedavi protokolü uygulandı.
- Hastaların immünfenotip ve risk gruplarına göre sağkalım oranlarına bakıldığında B ALL grubunda olan hastaların yaşam oranı %91,9, T ALL grubunda olan hastaların yaşam oranı ise %95 olarak bulundu. İmmünfenotipe göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark yoktu.
- Düşük risk grubunda olan hastaların yaşam oranı %100 olarak bulunurken, orta risk grubunda olan hastalarda yaşam oranı %88,1, yüksek risk grubunda ise %84,2 olarak bulundu. Düşük risk grubundaki hastaların orta ve yüksek risk grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek sağkalım oranına sahip olduğu görüldü.
- Hastaların tedaviye yanıtlarına bakıldığında B ALL grubunda 8. günde %5 remisyon görülen (M1) hastaların oranı %86 olarak bulunurken bu oran T ALL grubunda %95'ti. İmmünfenotip grubuna göre 8. günde tedaviye yanıt oranları arasında anlamlı bir fark yoktu.
- 14. günde B ALL grubunda %5 remisyon görülen (M1) hastaların oranı %86 olarak bulunurken bu oran T ALL grubunda %85'ti. İmmünfenotip grubuna göre 14. günde tedaviye yanıt oranları arasında anlamlı bir fark yoktu.
- Risk grubuna göre düşük risk grubunda olan hastaların 8. günde %5 remisyon görülme (M1) oranı %100 olarak bulunurken bu oran orta risk grubunda %83,3, yüksek risk grubunda ise %68,4'tü. 8. gün değerlerine göre risk düzeyi arttıkça remisyon görülme ihtimalinin de anlamlı bir şekilde arttığı görüldü.
- 14. günde düşük risk grubunda olan hastalarda %5 remisyon görülme (M1) oranı %97,8 olarak bulunurken bu oran orta risk grubunda %90,5, yüksek risk grubunda ise %47,4'tü. 14. gün değerlerine göre yüksek risk düzeyindeki hastalarda remisyon

görülme ihtimalinin diğer risk gruplarına göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulundu.

- En sık görülen erken yan etkilerin oral mukozit, saç dökülmesi, nötropeni, nötropenik ateş ve trombositopeni olduğu görüldü. Fırsatçı enfeksiyon ve toksik yan etkilerinin B ALL grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü.
- En sık görülen geç yan etkilerin osteoporoz, avasküler nekroz ve osteonekroz olduğu görüldü. Kardiyomyopati yan etkisinin T ALL grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü.
- B ALL grubunda erken yan etkilerin T ALL grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazla görüldüğü bulundu.
- Yüksek risk grubunda olan hastalarda erken ve geç yan etkilerin anlamlı bir şekilde daha fazla görüldüğü bulundu.
- Cinsiyete göre erken ve geç yan etki oranının anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu.
- İmmünfenotip grupları arasında geç yan etki oranlarının anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu.

ÖZET

Akut lenfoblastik lösemi; öncül lenfoblast hücrelerinin anormal biçimde hızla çoğalması ve kemik iliğinde normal hematopoezin engellemesiyle karakterize olan, çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığıdır. Tedavi protokollerinde gelişmeler sonucunda; beş yıllık sağ kalım oranı %80-90 civarına ulaşmıştır. Sağkalım oranı en yüksek çocukluk kanseri olması sebebiyle; bu yoğun ve ağır tedavi protokolleri, erken ve geç ciddi yan etkileri de beraberinde getirmiştir. Bu çalışma; akut lenfoblastik lösemi tedavisi alan ve tedavisini bitirmiş olan hastaların, tedaviye bağlı yan etkiler açısından değerlendirilmesi ve yaşamlarının geri kalanında tedavi yan etkileri açısından multidisipliner yaklaşımın nasıl olacağı ile ilgili geriye dönük veriler elde edilmesi amacıyla yapılmıştır.

Çalışmamızda 01/01/2015-01/01/2023 tarihlerinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde akut lenfoblastik lösemi tedavisini alan 0-18 yaş hasta grubu üzerinde yapılmıştır. 106 hastanın verileri retrospektif olarak taranarak lösemi alt tipi, tanı yaşı, cinsiyet, başlangıç yakınmaları, fizik muayene bulguları, tanı anı hemogram bulguları, sitogenetik analizleri, tedaviye bağlı erken ve geç yan etkiler ve relaps, kemik iliği transplantasyonu ve sağkalım oranları değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 106 akut lenfoblastik lösemi hastasının 59'u (%55.7) erkek, 47'si (%44.3) kızdı. Hastaların ortalama tanı yaşı 6.35 yıl olarak bulundu. Başvuru anındaki lökosit sayısı %72,6 hastada 20000 mm^3'ten azdı. Trombosit sayısı %53.8 hastada 50000 mm^3'ün altında iken, hemoglobin düzeyi %51,9 hastada 8 g/dl'nin altında bulundu. En sık başvuru yakınması ateş (%32.1), en sık fizik muayene bulgusu % 47.2 ile splenomegali idi. Hastaların %55.3'ü düşük risk grubuna girdi. Cinsiyete göre risk gruplarında farklılaşma

görülmedi. Beş yıllık sağkalım orası %92 saptandı. Sağkalım oranları ve relaps oranlarında cinsiyete göre anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların hepsinde ALL BFM 2009 kemoterapi protokolü uygulandı. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde; en sık görülen erken yan etkilerin oral mukozit, saç dökülmesi, nötropeni, trombositopeni olduğu görüldü. En sık görülen yan etkilerin ise; osteoporoz, avasküler nekroz olduğu görüldü. Yüksek risk grubunda olan hastalarda geç yan etkilerin daha fazla gözlendiği saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda kliniğimizde tedavi edilen hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve tedavi sonrası görülen erken ve geç yan etkiler literatürdeki diğer çalışmalarla benzer sonuçlar vermiştir. Literatürle benzer olarak; yüksek riskli sınıfına dahil olan, relaps gözlenen ve bu nedenle daha uzun ve ağır protokol rejimlerine maruz kalan hastalarda yan etki potansiyelinin daha fazla olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Tedavi, Yan etkiler

EVALUATION OF EARLY AND LATE SIDE EFFECTS OF TREATMENT IN OUR CASES FOLLEWED UP WITH THE DIAGNOSIS OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

SUMMARY

Acute lymphoblastic leukemia is the most common malignant disease in childhood, characterized by the abnormal and rapid proliferation of precursor lymphoblast cells and the inhibition of normal hematopoiesis in the bone marrow. As a result of advancements in treatment protocols, the five-year survival rate has reached around 80-90%. As it has the highest survival rate among childhood cancers, these intensive and severe treatment protocols have brought with them serious early and late side effects. This study was conducted to retrospectively collect data on the evaluation of patients who have received and completed treatment for acute lymphoblastic leukemia in terms of treatment-related side effects and how a multidisciplinary approach will be in terms of treatment side effects for the rest of their lives.

Our study was conducted on a group of 0-18 year old patients who received acute lymphoblastic leukemia treatment at the Trakya University Faculty of Medicine Hospital Pediatric Hematology and Oncology Clinic between 01/01/2015 and 01/01/2023. Data from 106 patients were retrospectively scanned and evaluated for leukemia subtype, age of diagnosis, gender, initial complaints, physical examination findings, complete blood count findings at diagnosis, cytogenetic analyses, early and late side effects related to treatment, and relapse, bone marrow transplantation, and survival rates.

Of the 106 acute lymphoblastic leukemia patients included in our study, 59 (55.7%) were male and 47 (44.3%) were female. The average age at diagnosis was found to be 6.35 years. At the time of application, the leukocyte count was less than 20000 mm^3 in 72.6% of

patients. The platelet count was below 50000 mm^3 in 53.8% of patients, while the hemoglobin level was found to be below 8 g/dl in 51.9% of patients. The most common complaint at presentation was fever (32.1%), and the most common physical examination finding was splenomegaly with 47.2%. 55.3% of patients were classified as low risk. No difference was seen in risk groups according to gender. The five-year survival rate was found to be 92%. No significant difference was found in survival rates and relapse rates according to gender. All patients were treated with the ALL BFM 2009 chemotherapy protocol. In terms of side effects, the most common early side effects were oral mucositis, hair loss, neutropenia, and thrombocytopenia. The most common late side effects were osteoporosis and avascular necrosis. It was found that late side effects were observed more frequently in high-risk patients.

In conclusion, our study gave similar results to other studies in the literature in terms of the demographic characteristics, clinical findings, and early and late side effects seen after treatment of the patients treated in our clinic. Similar to the literature, it was observed that the side effect potential is higher in patients included in the high-risk class, those observed with relapse, and therefore those who switched to longer and heavier protocol regimens.

Keywords: Acute Lymphoblastic Leukemia, Treatment, Side Effects, Childhood

KAYNAKLAR

1. Çetinkaya Ş, Kurt A. The effect of ınforming children diagnosed with acute lymphoblastic leukaemia and their families about the disease and ıts treatment on quality of life. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences 2010;30(1):270-9.

2. Vetsch J, Wakefield CE, Robertson EG, Trahair TN, Mateos MK, Grootenhuis M, et al. Health-related quality of life of survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. Qual Life Res 2018;27(6):1431-43.

3. William L. Carroll, Teena Bhatla. Acute Lymphoblastic Leukemia. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology oncology. 6th ed. Elseiver, 2016;367-89.

4. Speechley KN, Barrera M, Shaw AK, Morrison HI, Maunsell E. Healthrelated quality of life among child and adolescent survivors of childhood cancer. Speechley, KN, ve diğerleri. J Clin Oncol. 2006;24(16):2536-43.

5. Neelkamal SRR. Acute Lymphoblastic Leukemia: Characterization and its Prognostic Values. International Journal of Pharma Research & Review 2013;2:27-36.

6. Poplack DG, Morgolin JF. Management of common cancers of childhood. Principles and practice of pediatric oncology. 1997.

7. Ravish A, Shivakumar R, Xi Z, Yang MH, Yang JR, Swamynayaka A, et al. Biologic features and treatment outcome of secondary acute lymphoblastic leukemia - A review of 101 cases. Ann Oncol 2008;19(9):1634-8.

8. Elmas SA, Yetgin S, Kuşkonmaz B. Akut lösemi. Katkı Dergisi 2004;26(2);372-403.

9. Bhojwani D, Yang JJ, Pui CH. Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Clin North Am 2015;62(1):47-60.

10. Uzunhan T, Karakaş Z. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. Çocuk Dergisi 2012;12(1):6-15.

11. Larson RA. Acute Lymphoblastic Leukemia. [kitap yaz.] K Kaushansky, MA Lichtman ve J Prchal. Williams Hematology. 2015.

12. Sevindik GÖ. Akut Lösemilerde Tanı ve Sınıflandırma. Turkiye Klinik Hematoloji-Special Top 2017;10(1):1-9.

13. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. Cancer. 2022. https://www.cancer.org. Erişim Tarihi: 10.03.2023.

14. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. Nat Rev Cancer 2018;18(8):471-84.

15. Apak H. Çocukluk çağı lösemileri. Türk Pediatri Arşivi 2006;41:189-96.

16. Artan A, Şengelen M, Vaizoğlu S. Önlenebilir çocukluk çağı kanserleri. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004;26(1):48-54.

17. Yümlü K. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemileri. Kocatepe Tıp Dergisi 2015;16(1):83-90.

18. Yırtımcı T. Akut lösemi tanısı alan çocuk olguların başvuru yakınmaları, fizik bakı bulguları ve tanı anı laboratuvar sonuçları ile retrospektif değerlendirilmesi (tez) Bursa. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2022.

19. Gutierrez A, Silverman LB. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. (eds.). Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Elsevier, 2015.

20. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2008;371(9617):1030-43.

21. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. Br J Haematol 1981;47(4):553-61.

22. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(4):655-74.

23. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia: Diagnosis and classification. Childhood leukemias. New York: Cambridge University, 2006.

24. Horton TM, Steuber CP, Aster JC. Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-presentation-and-diagnosis-of-acute-lymphoblastic-leukemia-lymphoma-in-children. Erişim Tarihi: 05.07.2023.

25. Rohlfing MB, Barton TK, Bigner SH, Johnston WW. Contamination of cerebrospinal fluid with hematogenous blasts in patients with leukemia. Acta Cytol 1981;25(6):611-5.

26. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol 2009;144(2):147-56.

27. Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. Elsevier, 2016.

28. Tuncel E, Yazıcı Z. Çocuk Hastalıklarında Radyolojik Bulgular. İstanbul: Nobel&Güneş, 2002.

29. Smith O, Hann IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith O (eds.). Pediatric Hematology. 3th ed. Blackwell Publishing, 2007:450-81.

30. Segal I, Rassekh SR, Bond MC, Senger C, Schreiber RA. Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2010;55(3):434-9.

31. Reddy SC, Menon BS. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia. Acta Ophthalmol Scand 1998;76(6):700-3.

32. Guyer DR, Schachat AP, Vitale S, Markowitz JA, Braine H, Burke PJ, et al. Leukemic Retinopathy. Ophthalmology 1989;96(6):860-4.

33. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J 2017;7(6):e577.

34. Yurdusevi A. Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarında Minimal kalıntı Hastalık Ölçülmesinin Prognoza Etkisinin Değerlendirilmesi (tez). İzmir: Dr. Behçet UZ Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, 2022.

35. Health Quality Ontario. Minimal Residual Disease Evaluation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Clinical Evidence Review. Ont Health Technol Assess Ser 2016;16(7):1-52.

36. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. Cancer 2004;101(12):2788-801.

37. Trujillo A, Linare A, Sarmiento I. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analyis in a referral cente in Colombia. Rev Fac Med 2016; 64:417-25.

38. Neimenger CM, Sallan SE. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hemathology of infancy and childhood. Philedelphia, 1993.

39. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, Nachman JB, Trigg ME, Sather HN, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. Leukemia 2010;24(2):285-97.

40. Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Treatment related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. Br J Haematol 2005;131(1):50-8.

41. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, Sandlund JT, Razzouk BI, Ribeiro RC, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. Cancer 2004;101(7):1677-84.

42. Howard SC, Ribeiro RC, Pui C-H. Acute complications. In: Pui C-H, editor. Childhood Leukemias. Cambridge: 2006: 709-49.

43. Akyay A, Olcay L. Çocuklarda akut lenfoblastik lösemi tedavisinin erken ve geç yan etkileri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2014;8(1):46-54.

44. Urbach DR, Rotstein OD. Typhlitis. Can J Surg 1999;42;(6):415-9.

45. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology an clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(9);623-9.

46. Riberio RC, Pui CH, Hudson M. Acute and late complications after leukemia therapy. In: Pui CH(ed). Childhood leukemias. 1st ed. Newyork: Cambridge University Press, 1999; 443-63.

47. Dixit G, Dhingra A, Kaushal D. Vincristine induced cranial neuropathy. J Assoc Physicians India 2012;60:56-8.

48. Vern TZ, Salvi S. Somnolance syndrome and fever in pediatrci patients with cranial irradiation. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(2):118-20.

49. Kim SJ, Im SA, Lee JW, Chung NG, Cho B, Kim HK, et al. Predisposing factors of posterior reversibl encephalopathy syndrome in acute childhood leukemia. Pediatr Neurol 2012;47(6):436-42.

50. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(5):1065-82,

51. Steffens M, Beauloye V, Brichard B, Robert A, Alexopoulou O, Vermylen Ch, et al. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;69(5):819-27.

52. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Yasui Y, Whitton JA, Robison LL, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Pediatr Blood Cancer 2009;53(3):432-7.

53. Afrashi F. Tedavi yöntemleri: Steroid tedavisi. Yazar Z, editör. Diyabetik Retinopati ve Makulopati'de 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2021:77-82.

54. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton W, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. Leukemia 2014;28(7):1467-71.

55. Yuksel Soycan L. BFM-TR ALL 2000: first Turkish multicentric study in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2007;29:21.

56. Atasoy FK. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde remisyon indüksiyon tedavisinde görülen akut metabolik yan etkiler (tez). İstanbul: İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2011.

57. Kuskonmaz B, Unal S, Gumruk F, Cetin M, Tuncer AM, Gurgey A. The neurologic complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients excluding leukemic infiltration. Leuk Res 2006;30(5):537-41.

58. Töret E, Kar YD, Turhan AB, Özdemir ZC. Çocukluk çağı akut lösemilerinin tanı ve laboratuvar özellikleri. Osmangazi Tıp Dergisi 2020;42(3):296-300.

59. Keleş H. Tedavisi tamamlanmış remisyondaki çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi hastalarının tedavi ilişkili nörolojik komplikasyonlarının değerlendirilmesi (tez). Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2021.

60. Baccarani M, Corbelli G, Amadori S, Drenthe-Schonk A, Willemze R, Meloni G, et al. Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: prognostic features and outcome of therapy. A study of 293 patients. Blood 1982;60(3):677-84.

61. Pui CH, Crist WM. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1994;124(4):491-503.

62. Celkan T. Akut lenfoblastik lösemi. A. Özkan (ed.). Pediatrik Onkoloji'de. İstanbul, 2009:451-62.

63. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Pediatric Hematology. Malden, 2006:450-81.

64. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2006;354(2):166-78.

65. Soycan LY. Lenfoblastik Lösemi: Tanı, Klinik. S Anak (ed). Pediatrik Hematoloji'de. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2011:597-609.

66. Öztürk S. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi tedavi sonuçları: tek merkez deneyimimiz (tez). Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2022.

67. Svendsen AL, Feychting M, Klaeboe L, Langmark F, Schüz J. Time trends in the incidence of acute lymphoblastic leukemia among children 1976-2002: a population-based Nordic study. J Pediatr 2007;151(5):548-50.

68. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM.Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood 2012;119(1):34-43.

69. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. CA Cancer J Clin 2014;64(2):83-103.

70. Siegel DA, Henley SJ, Li J, Pollack LA, Van Dyne EA, White A. Morbidity and mortality weekly report rates and trends of pediatric acute lymphoblastic leukemia - United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017;66(36):950-4.

71. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier, 2005:415-53.

72. Doğru, Ö. Akut lenfoblastik lösemilerde genetik ve immünfenotipik özelliklerin klinik ve prognostik önemi (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 2009.

73. Oğuz G. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda tanı anında ve indüksiyon tedavisi sırasında tromboza eğilimin serbest trombin düzeyi ölçümü ile değerlendirilmesi (tez). Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2021.

74. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, Billett A, Marymont M, Pullen J, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. J Clin Oncol 2006;24(19):3142-9..

75. Pui CH, Behm FG, Singh B, Schell MJ, Williams DL, Rivera GK, et al. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood 1990;75(1):174-9.

76. Greaves MF, Janossy G, Peto J, Kay H. Immunologically defined subclasses of acute lymphoblastic leukaemia in children: their relationship to presentation features and prognosis. Br J Haematol 1981;48(2):179-97.

77. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995: Berlin-Frankfurt- Munster. Leukemia 2000;14(12):2205-22.

78. Celkan T. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. Klinik Gelişim Dergisi 2007;20:14-25.

79. Shapiro AD, Clarke SL, Christian JM, Odom LF, Hathaway WE. Thrombosis in children receiving L-asparaginase. Determining patients at risk. Am J Pediatr Hematol Oncol 1993;15(4):400-5.

80. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: Factors influencing treatment and outcome: A single center experience. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32(8):e317-22.

81. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child 2016;101(10):894-901.

82. Çelik T. TR ALL-2000 protokolü ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemi vakalarının değerlendirilmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2012.

83. Garipardıç M, Karakaş Z, Tuna R, Ünüvar A. Akut lenfoblastik lösemide immunfenotipleme ve klinik ile ilişkisi. Çocuk Dergisi 2019;19(1):21-6.

84. Özçelik B. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde immün fenotip tayini (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1991.

85. Gedik Çalışkan S. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerde tedavinin kemik mineral metabolizmasına etkileri (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, 2018.

86. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, Niemeyer C, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. Blood 2000;95(11):3310-22.

87. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, Trigg ME, Cherlow JM, Lukens JN, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. N Engl J Med 1998;338(23):1663-71.

88. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Blood 2008;111(9):4477-89.

89. Mutlu N. BFM-2000 protokolü almış akut lenfoblastik lösemili çocuklarda miyeloid işaretleyici pozitifliğinin prognostik değeri ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisi (tez). İstanbul: Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.

90. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared to intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia. Blood 2006;108(4):1165-73.

91. Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, Schubert MM, Wagner JL, Bigler J, et al.Pharmacogenetics of methotrexate: Toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. Blood 2001;98(1):231-4

92. Ünal S, Gümrük F. Lösemiler. Katkı Pediatri Dergisi 2004;26:438-2.

93. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature 2003;423(6937):337-42.

94. Blair JM, Zheng Y, Dunstan CR. RANK ligand. Int J Biochem Cell Biol 2007;39(6):1077-81.

95. Mostoufi-Moab S, Brodsky J, Isaacoff EJ, Tsampalieros A, Ginsberg JP, Zemel B. Longitudinal assessment of bone density and structure in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia without cranial radiation. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(10):3584-92.

96. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2001;19(12):3066-72.

97. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(5):1065-82.

98. Cavé H, Guidal C, Rohrlich P, Delfau MH, Broyart A, Lescoeur B, et al. Prospective monitoring and quantitation of residual blasts in childhood acute lymphoblastic leukemia by polymerase chain reaction study of δ and γ T-cell receptor genes. Blood 1994;83(7):1892-902.

99. Evim MS, Tobcu Z, Güler S, Öngen YD, Güneş AM. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavi sırasında gelişen akut endokrin ve metabolik komplikasyonların retrospektif değerlendirilmesi. J Curr Pediatr 2023;21:1-8.

100. Aisyi M, Andriastuti M, Kurniati N. The effect of combination of steroid and l-asparaginase on hyperglycemia in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Asian Pac J Cancer Prev 2019;20(9):2619-24.

101. Bayram C. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda tedavi sonrası ortaya çıkan kardiyak ve endokrin geç komplikasyonların değerlendirilmesi (tez). Ankara: Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2014.

EKLER

Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2022/430	
	PROTOKOL ADI	Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı ile İzlenen Olgularımızda Tedavinin Erken ve Geç Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Dr. Öğr. Üyesi Tuba EREN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:24/20**		**Tarih:12.12.2022**
	Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Tuba EREN'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Esra CEVHER ÜNYILMAZ'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÜTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye	Endodonti	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Ek 2

Hasta no: **Doğum Tarihi:**
Cinsiyet: **Kız** ☐ **Erkek** ☐
Tanı yaşı:
Tanı tarihi:
Başvuru şikayeti:
Tanı anındaki tartı: **kg/ P** **Boy:** **cm/ P**
Tanı anındaki laboratuar : **Bk:** **Hb:** **Plt:**
Organ tutulumu: **Mediasten** ☐ **Dalak** ☐ **Karaciğer** ☐ **Testis**☐ **MSS** ☐
Lösemi türü:
Risk grubu: **SRG** ☐ **MRG** ☐ **HRG** ☐
Sitogenetik: **t(9,22)**☐ **t(4,11)**☐ **t(12,21)**☐
Tedavi protokolü:
8.gün periferik yayma blast oranı:
14.gün periferik yayma blast oranı:
Radyoterapi:
Tedavi bitiş tarihi:
Tedavi sonu: **Tartı:** **kg/ P** **SDS:** **Boy:** **cm/ P** **SDS:** **VKİ:**
Nüks:
KİT:
Prognoz:

ERKEN YAN ETKİLER:

Tümör lizis sendromu	□	**Konvulziyon**	□
Oral mukozit	□	**Uygunsuz ADH**	□
Saç dökülmesi	□	**Koagülopati**	□
Döküntü	□	**KCFT yüksekliği**	□
Nötropeni	□	**Nöropati**	□
Nötropenik ateş	□	**Hiponatremi**	□
Fırsatçı enfeksiyon	□	**Baş ağrısı**	□
Tiflit	□	**Hipertansiyon**	□
Trombositopeni	□	**Gastrit**	□
Tromboz	□	**Gis Kanama**	□
Ensefalopati	□	**Hiperglisemi**	□
Hipoglisemi	□	**Rektal mukozit**	□
Tübülopati	□	**Ptozis**	□
Hemorajik sistit	□		

GEÇ YAN ETKİLER:

Osteoporoz	□
Kardiyomyopati	□
Konjestif kalp yetmezliği	□
Tiroit disfonksiyonu	□
Gonadal Yetmezlik	□
Puberte prekoks	□
Sekonder Malignite	□
Osteonekroz	□
Avasküler nekroz	□
Obezite	□
Boy Kısalığı	□