



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

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KEMOTERAPİYE
BAĞLI GELİŞEN AKUT TOKSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatih DEMİRTAŞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



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

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KEMOTERAPİYE
BAĞLI GELİŞEN AKUT TOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatih DEMİRTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Adalet Meral GÜNEŞ

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	27
Bulgular.....	28
Tartışma ve Sonuç.....	51
Kaynaklar.....	62
Ekler.....	74
Teşekkür.....	93
Özgeçmiş.....	94

ÖZET

Çağdaş kemoterapi protokolleri ve destekleyici tedaviler ile çocukluk çağı ALL'sinde sağkalım oranı %80'lere ulaşmıştır. Ancak; kemoterapi ile ilişkili akut yan etkiler, tedavi sırasında morbidite ve mortaliteye neden olan ciddi sorunlara neden olabilmektedir. Kemoterapiye bağlı geç dönem etkilerle ilgili çok sayıda çalışma varken, akut toksisite ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmada, BFM protokolü ile tedavi edilen ALL'li çocuklarda kemoterapiye bağlı gelişen akut yan etkiler değerlendirildi.

BFM kriterlerine göre düzenlenen akut toksisite formu ile, 1993 ve 2009 yılları arasında tanı alan 210 çocuğun hastane kayıtları geriye dönük olarak her bir kemoterapi fazı için ayrı olarak değerlendirildi.

Yüz seksen yedi çocuğun verileri değerlendirildi. Yaş ortalaması ve erkek/ kız oranı sırayla 62 ± 51.7 ay ve 1.7 idi. Ortanca takip süresi 61.3 ± 43.4 aydı. Olgular; standart (%19.8), orta (%61.5) ve yüksek (%18.7) olarak 3 risk grubuna ayrıldı. Kemik iliği toksisitesi; her risk grubunda indüksiyon fazında sık görülmekle birlikte, yüksek risk blok tedavileri sırasında anlamlı şekilde daha sık saptanmıştır. Kusma, stomatit, ishal ve karaciğer transaminaz yüksekliği, yüksek risk bloklarında anlamlı şekilde daha sık bulunmuştur. Olguların %31'inde (n:58) L-aspariganaza bağlı ürtiker ve/veya anafilaktik reaksiyon gelişmiştir. İndüksiyon fazında, 187 olgunun 7'sinde (%3.7) tümör lizis sendromuna bağlı geçici akut böbrek yetmezliği gelişti. Kardiyak disfonksiyon ve hipertansiyon sırayla %6.9 (n:13) ve %9.6 (n:18) olarak tespit edildi. Konvülsiyon, tromboz, kanama, enfarkt ve PRES'i içeren SSS toksisitesi 20 (%10.6) olguda gözlemlendi. Olgu başına febril nütropeni atak sayısı 4.8 idi. Bu atakların %41.4'ünde (n:371) odak saptanırken, %23.7'sinde etken izole edildi. Evre-3 ve 4 enfeksiyon sıklığı, YRG grubunda anlamlı şekilde daha fazlaydı. Genel ve olaysız sağkalım oranları sırayla %86.1 ve %82.9 olarak bulundu. Yirmi beş (%13.3) olgu, relaps/ dirençli hastalık (n:13, %6.9) ya da tedaviyle ilişkili toksisite (n:12, %6.4) nedeniyle kaybedildi. Nütropenik sepsis (n:9, %4.8), tedavi sırasında en önemli ölüm

nedeniydi. İki olgu da idame tedavisi sırasında, aşı ile önlenebilir hastalıklar nedeniyle kaybedildi.

İndüksiyon ve yüksek risk blok tedavileri sırasında evre-3 ve 4 toksisite daha sık olarak gelişmektedir. Remisyondaki olgularda en önemli mortalite nedeni olarak enfeksiyonlar yer almaktadır. Bu nedenle; uygulayıcılar kemoterapiye bağlı gelişebilecek akut yan etkiler konusunda dikkatli olmalı ve erken dönemde uygun destek tedavi ile bu yan etkiler en aza indirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Akut, çocuk, kemoterapi, lösemi, toksisite.

SUMMARY

Chemotherapy Related Acute Side Effects in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia

The survival rate in childhood ALL has reached to 80% with the contemporary chemotherapy protocols and increased supportive care. However, chemotherapy related acute side effects may still cause serious problems leading to morbidity and mortality during treatment. Although the reports about the late effects among the survivors are frequent, the data related to the acute adverse effects are scarce.

This study evaluated the acute side effects of chemotherapy in children with ALL treated with BFM based protocols.

The acute toxicity according to the BFM criteria for each chemotherapy phase in 210 children treated as ALL between the years 1993 and 2009 were, retrospectively, evaluated from their hospital records.

The data of 187 children were evaluable. The mean age and male to female ratio were 62 ± 51.7 months and 1.7, respectively. The median follow-up period was 61.3 ± 43.4 months. Children were stratified into 3 risk groups as standard (19.8%), median (61.5%) and high (18.7%). Bone marrow toxicity was more prominent during induction phase in each risk group, however, it was significantly depressed during high risk blocks. Vomiting, stomatitis, diarrhea were significantly occurred in high risk blocks along with elevated liver transaminases. Allergic drug reactions due to L-asparaginase including urticaria and/or anaphylaxis occurred in 31% (n:58) of children. Seven out of 187 children (3.7%) developed tumor lysis syndrome with reversible acute renal insufficiency during induction phase. Cardiac dysfunction and hypertension were determined in 6.9% (n:13) and 9.6% (n:18) of the children, respectively. CNS toxicity including, seizures, thrombosis, hemorrhage, infarct and PRES was observed in 20 (10.6%) children. The number of febrile episodes per patient was 4.8. The primary site of infection could be

determined in %41.4 (n:371) of these episodes. Causative microbiologic agent could be demonstrated in 23.7%. The frequency of grade-3 and 4 infections were significantly more in HRG. Overall and event free survival rates were found 86.1% and 82.9%, respectively. Twenty-five patients (13.3%) died of either treatment related toxicity (n:12, 6.4%) or relapsed/refractory disease (n:13, 6.9%). Neutropenic sepsis (n:9, 4.8%) was the major cause of death during treatment. Two cases was also lost due to preventable diseases with vaccination during maintenance therapy.

Treatment-related grade-3 and 4 toxicity was more prominent during the induction phase and HRG blocks. Infections are the most important cause of mortality in remission. For this reason; practitioners should be careful about the acute side effects of chemotherapy and in the early period with appropriate support treatment, these side effects minimized.

Key words: Acute, children, chemotherapy, leukemia, toxicity.

GİRİŞ

Akut lösemi, normal lenfoid ve miyeloid kök hücrelerinin hematopoezinin spesifik bir evresinde durması ve sınırsız çoğalma özelliği kazanması ile karakterize klonal bir hastalıktır. Bu anormal lösemik hücreler, kemik iliğinde çoğalarak normal hematopoeze engel olur, doku ve organlara hematolojik yolla yayılarak fonksiyonlarını bozar ve lösemiye özgü klinik ve laboratuvar bulgularına neden olur (1).

1. Tarihçe

İlk kez 1845 yılında Bennet'in, değişik büyüklükte asetik asit ile boyanan nükleus ve granüller içeren hücreler olarak tanımladığı blastik hücreleri, Virchow beyaz küre anlamına gelen 'leukemia' olarak adlandırmıştır. Freidreich, 1857 yılında yetişkin bir vakada saptadığı torakal kitledeki hücrelerin lökosit olduğunu ortaya koyup, akut lösemi terminolojisini ilk kez ortaya koymuştur. 1877 yılında Paul Erlich ve 1900 yılında Naigelli, lösemik hücreleri tiplendirme ve kökenini ortaya koymaya çalışmışlardır. Bu dönemlerde, lösemilerin tedavisi sadece semptomatik olarak yapılırken, ilk kez Wilhelm 1895 yılında X-ışınlarının tedavide katkısı olabileceğini ileri sürmüştü; daha sonra nitrojen mustard derivelerinin tedavide katkıları olabileceği ortaya konulmuştur. Lösemi tedavisinde asıl dikkat çeken gelişmeler ise, 1949 yılında steroidlerin ve 6-merkaptopürinin tedavide kullanılmaya başlanması ile olmuştur (2).

2. Epidemiyoloji

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağında en sık görülen malign hastalıktır. Akut ve kronik lösemiler tüm çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu, ALL ise tüm lösemilerin %85'ini oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, çocukluk çağında ALL'nin yıllık insidansı 0.56/100.000 iken (3-

5), ülkemizde 1.5/100.000 olarak bildirilmiştir (6). Görülme sıklığı en fazla 3-5 yaş arasındadır ve daha sonra sıklık giderek azalarak yaşamın üçüncü dekatında yeniden artar. ALL, erkeklerde kızlardan daha sık görülür. Erkek predominansı T hücreli ALL'de daha da belirgindir.

3. Etiyoloji

Lösemilerin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, mültifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. İyonize edici ışınlar, kimyasal karsinojenler ve enfeksiyöz ajanlar etiyojiden sorumlu tutulan çevresel faktörlerdir (7, 8). Radyasyonun etiyojideki rolü, tanı ve tedavi amacıyla ışın alan ve atom bombasının etkisinde kalan bireylerin incelenmesiyle ortaya konmuştur (9, 10). Lösemilerinin etiyojisinde rolü olan genotoksik ilaçlar ve kimyasallara örnek olarak; benzen, alkilleyici ajanlar, topoizomeraz-II inhibitörleri, antrasiklinler, alkol, sigara ve pestisidler verilebilir (7, 11, 12).

Günümüzde en çok viral etiyoji üzerinde durulmaktadır. Kanser etiyojisinde rol oynadığı düşünülen virüsler; Retrovirüsler, Epstein-Barr virüs (endemik Burkitt, nasofarengeal karsinom), HTLV-I (T hücreli lösemi) ve HTLV-II (Hairy cell lösemi)'dir (13, 14). Lösemili çocukların tek yumurta ikiz eşlerinde ve kardeşlerinde, ataksi-telenjektazi, trizomi 21, Bloom sendromu, Fanconi anemisi ve Down sendromu gibi bazı genetik defektlerde de lösemi insidansı artmaktadır (2, 7, 8, 11, 15). Tablo-1 ve 2'de lösemi için belirlenmiş risk faktörleri ve oranları verilmiştir (14-16).

4. Patogenez

Bütün hematopoetik hücreler ortak bir multipotent ana hücreden kaynaklanır. Periferik kandaki olgun hücreler kemik iliğindeki progenitor hücrelerden olgunlaşarak oluşur. Her aşamada farklı hematopoetik büyüme faktörleri stimülasyon ve/veya kontrol görevi yaparlar. Lösemi, klonal bir hastalıktır ve kök hücre dahil herhangi bir diferansiyasyon aşamasında

oluşabilir. Malign hücre kendi kendine çoğalma kapasitesine sahip, fakat olgunlaşamayan bir hücredir (1, 17, 18).

Tablo-1: Akut lösemi sıklığının arttığı herediter hastalıklar. (15).

Down sendromu Klinefelter sendromu Edward sendromu Patau sendromu	Bazı kromozomlarda trizominin eşlik ettiği sayısal kromozomal anomaliler
X'e bağlı Hipogamaglobulinemi Wiskott Aldrich sendromu Ağır kombine immün yetmezlik Yaygın değişken immün yetmezlik	Değişik yelpazede immün yetmezlikler
Ataksi Telenjektazi Bloom sendromu Fanconi anemisi	DNA tamir bozukluğu ile giden bozukluklar
Kostman sendromu Schwachman Diamond sendromu Diamond Blackfan anemisi	Kemik iliğinin bazı serilerinde hipoplazi ile giden hastalıklar
Rubinstein Taybi sendromu Poland sendromu Tip I Nörofibromatozis	Spesifik klinik ve morfolojik özellikleri ile tanınan herediter geçişli bazı hastalıklar
Li-Fraumeni sendromu Ailevi monozomi 7 sendromu	Ailevi geçiş özelliği olan bazı preneoplastik durumlar

Tablo-2: Lösemi için belirlenmiş bazı risk faktörleri ve risk oranları.

Riskli Grup	Oran
Normal Çocuklar	1:23750/yıl
Lösemik çocuğun kardeşi	1:21800/yıl
Tek yumurta ikizi (10 yaşından önce)	1:74
Fanconi Aplastik anemisi	1:12
Bloom sendromu	1:8
Ataksi Telenjektazi	1:8
Atom bombası maruziyeti	1:60
Ankilozan spondilit (Işın alırsa)	1:720
Polisitemia vera (Işın alırsa)	1:6
Benzen maruziyeti	1:960
Alkile edici ajan kullanılması	1:500

5. Lösemilerin Sınıflandırılması

Çocuklarda lösemilerin %97'sini akut lösemiler oluşturur. Lösemi sınıflandırmaları, normal hematopoezin neresinde klonal ekspansiyon olduğunu anlamaya yöneliktir. Blastların morfolojik, immüfenotipik, sitogenetik, biyokimyasal ve moleküler genetik özelliklerine dayanarak çeşitli sınıflamalar yapılmış olup, son yıllarda bunların kombinasyonları ile lösemilerin alt grupları belirlenmektedir. Tablo-3'te çocukluk çağı lösemilerinde sınıflama gösterilmiştir (18, 19).

Tablo-3: Çocukluk çağı lösemilerinde sınıflama. (19).

<ol style="list-style-type: none">1. Akut Lösemiler (%97)<ol style="list-style-type: none">a. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)<ol style="list-style-type: none">i. %75-80ii. Morfoloji: L₁, L₂, L₃iii. İmmüfenotip: B ve T hücrelib. Akut Miyelositer Lösemi (AML)<ol style="list-style-type: none">i. %15-20ii. Morfoloji: M₀-M₇c. Akut Andiferansiyel Lösemi (<%0.5)d. Akut karışık lösemi<ol style="list-style-type: none">i. ALL + 2 miyeloid antijen (%6)ii. AML + 2 lenfoid antijen (%7)2. Kronik Lösemiler (%3)<ol style="list-style-type: none">a. Philedelphia kromozomu pozitif Kronik Miyelositer Lösemib. Jüvenil Kronik Miyeloid Lösemi

5.1. Morfolojik Sınıflama

Günümüzde yoğun olarak kullanılan FAB sınıflaması; 1976 yılında Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlar tarafından ortaya konulmuş ve 1985 yılında modifiye edilmiştir. ALL'deki sınıflama, çekirdek sitoplazma oranı, vakuol ve çekirdekçik varlığı, sitoplazma bazofillerine dayanır.

L₁ morfolojisi çocukluk çağı lösemi vakalarının %80 kadarını oluşturmaktadır. L₂ morfolojisi vakaların %15'inde izlenmekte olup, genelde erişkin tip lösemilerde daha sık görülür. L₃ morfolojisindeki hücrelerde mitoz sık olup, Burkitt lösemi buna örnek verilebilir (20-22). Tablo-4'te ALL'de FAB sınıflaması verilmiştir.

Tablo-4: Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması (22).

Sitoloji	L ₁	L ₂	L ₃
Hücre boyutu	Küçük	Büyük, heterojen	Büyük, homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı, homojen
Nükleus şekli	Düz konturlu, bazen çentikli	İrregüler, sıklıkla çentikli	Düzensiz konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük	≥ 1, sıklıkla belirgin	Belirgin, ≥ 1, veziküler
Sitoplazma	Dar	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Sitoplazmik bazofili	Hafif veya orta	Değişken	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

5.2. İmmünolojik Sınıflama

T ve B lenfositlerin yüzeylerinde diferansiyasyon sırasında farklı yüzey reseptörleri belirir ve kaybolur. Bu yüzey işaretleyicilerine 'Cluster of Differentiation' (CD) denilir. Her lenfositin yüzey antijenleri, o lenfositin olgunlaşma evresi hakkında bilgi veren bir kimlik kartı gibidir. B hücre immünofenotipi CD₁₉, CD_{79a} veya sitoplazmik CD₂₂ belirteçlerinden en az ikisinin ekspresyonunun yanı sıra, T ve miyeloid hücre belirteçlerinin ekspresyonlarının olmaması ile karakterizedir.

Dört tip B hücreli ALL'nin hepsi CD₁₉, CD_{79a} ve CD₂₂ eksprese eder. CD₁₀ ALL sınıflamasında önemli bir belirteç olup, vakaların %80'inde izlenir. Ayrıca CD₂₀, sitoplazmik μ ve yüzeyel IgM, B hücreli ALL'nin diğer belirteçlerindedir. T hücre immünofenotipi ise CD₂, CD₃, CD₇ ve intrasitoplazmik CD₃ ekspresyonu ile tanınır (21, 23-28).

5.2.1. B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

5.2.1.1. Pro-B ALL

Tüm B immünofenotipik lösemi grubunun %5'lik kısmını oluşturup, CD₁₀ antijeni (CALLA: Common ALL antijeni) negatiftir. İnfant ve yetişkinlerde sıklığı fazla iken; tanı anında yüksek lökosit sayısı ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumu sıktır. Pro-B ALL'de sitogenetik olarak MLL gen yeniden düzenlenmesi ve t(4;11) yapısal kromozom anomali sıklığı yüksektir. Yaşam beklentisi diğer alt gruplara göre daha azdır.

5.2.1.2. Erken Pre-B ALL

Membran ve intrastoplazmik immünglobulinleri ile T hücre antijenleri yoktur. Çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık %65'ini oluşturur. Bu grupta tanı sırasında lökosit sayısı düşük olup, sitogenetik olarak hiperdiploidi ile birliktelik gösterir. Hastaların tanı sırasındaki yaşları 1-9 yaş arasındadır. Bu iyi prognostik özellikler nedeniyle, tüm gruplar içerisinde olaysız sağ kalım açısından en iyi oranlara sahip gruptur.

5.2.1.3. Pre-B Hücreli ALL

Blastik hücreler intrastoplazmik μ ağır zinciri taşırlar. Terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT) pozitifdir ve çocukluk çağı ALL'lerinin %15-20'sini oluşturur. Bu immünofenotipik grubun hipodiploidi, yüksek lökosit sayısı, t(1;19) kromozom anomalisi ile birlikteliği sık görülmektedir. Kemik iliği ve SSS nüks oranı fazlayken, sağ kalım süresi kısadır.

5.2.1.4. Matür B Hücreli ALL

Fenotipik ve genotipik olarak iki çeşit matür B hücreli lösemi vardır. Sık görülen türünde hücre yüzeyinde sitoplazmik IgM, CD₁₉, CD₂₀, CD₂₂, CD_{79a} ve sıklıkla da CD₁₀ bulunur. CD₃₄ ve TdT ise bulunmaz. Morfolojik olarak bu tip L₃ özelliklerini gösterirken, genetik olarak Burkitt lenfoma için tipik olan 8. kromozom translokasyonları izlenir.

Buna karşın daha nadir görünen ikinci tipinde ise; yüzeyel ağır ve hafif zincirler bulunmakla birlikte, CD₂₀ yoğunluğu düşüktür. L₁ ya da L₂ morfolojisi ile uyumlu görünüm izlenmekte olup 8. kromozom translokasyonları bulunmaz. TdT ve CD₃₄ pozitifliği izlenebilir. Çocuk ve erişkin ALL'lerinin %1-2'sini oluşturur. SSS tutulum insidansı daha yüksektir.

5.2.2 T Hücreli ALL

T lenfositler, yüzeylelerinde CD₂, CD₃, CD₅, CD₇ ve TdT'yi taşırlar. Bunların dışında CD₁, CD₄ ve CD₈'de T hücre belirteçidir. CALLA antijeni genellikle negatiftir. Genellikle PAS ile boyanmazlarken, asit fosfatazla boyanırlar.

Hem çocukluk hem de erişkin dönem ALL olgularının %15-20'sini oluştururlar. Çoğunlukla erkeklerde ve yüksek lökosit sayısı ile birlikte görülür. Hastaların %50-60'ında mediastinal kitle görülür. SSS tutulumu ve ekstramedüller tutulum, diğer ALL tiplerinden daha fazla görülür. Olaysız sağkalım oranı diğer alt gruplara göre düşüktür.

5.3. Sitogenetik Sınıflama

Lösemik hücrelerdeki sayısal ya da yapısal kromozomal bozuklukların bilinmesi sınıflama, tanı, tedavi ve prognoz açısından büyük önem taşır. Sitogenetik anomali, kromozomlarda sayısal (ploidi), yapısal (strüktürel) veya her iki şekilde kendini gösterebilmektedir (29). Çocukluk çağı ALL'lerinin yaklaşık %90'ında anormal karyotipler bildirilmiştir (30, 31).

Translokasyonlu (psödodiploidi) ve hipoploidili olgular, translokasyonu olmayan veya hiperploidiili olgulara kıyasla belirgin olarak daha kısa hastalısız sağkalım gösterirler (30). Translokasyonlar en sık izlenen yapısal anomaliler olup, vakaların %40-57'sinde görülürler. Bazı translokasyonlar spesifik immünofenotiplerle birlikte ve bunların en sık görülenleri; t(8;14) B hücreli ALL ile, t(1;19) pre-B hücreli ALL ile, t(11;14) ise T hücreli ALL ile gözlenir (31, 32).

İki ayrı psödodiploid translokasyon grubu lösemilerde önemlidir. Bunlardan biri t(4;11) olup, 12 aydan daha küçük süt çocuklarında görülür. Çok kötü prognoza sahip olup, standart ALL tedavisine yanıt kötüdür. İkincisi t(9;22) Philedelphia kromozomu olup, ALL'li çocukların % 3-5'inde bulunur ve kötü prognoz kriteridir (33).

6. Klinik Belirti ve Bulgular

ALL'nin başlangıç bulgu ve semptomları çok değişik olabilmektedir. Genellikle ani başlangıçlı olup, başlangıç bulguları kemik iliği yetmezliğinin derecesi ve ekstrameduller tutulumun genişliğine göre değişmektedir. Hastalık ALL'li olgularda herhangi bir prodromal belirti olmadan birdenbire ağır bir klinik tablo şeklinde başlar. Belirtilerin başlaması ile tanının konması arasında geçen süre birkaç gün ile birkaç hafta arasındadır (23, 26).

Anemi bulgusu olarak, cilt ve mukozalar soluktur. Genel durumu düşkün görünümde olabilir. Takipne ve taşikardi gibi yetmezlik bulguları saptanabilir (2, 23, 27). Trombositopeniye bağlı kanama, deride peteşi, purpura ve ekimoz şeklinde olabilir. Burun, diş eti ve konjunktival kanamalar da sıktır. Trombosit sayısı $20000/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü zaman iç organlarda kanama görülebilir. Nötropeniye bağlı olarak her türlü bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlar görülebilir. Mutlak nötrofil sayısının mm^3 'te 500'ün altına düştüğü olgularda enfeksiyon riski artar. Görünürde bir enfeksiyon odağı olmaksızın septisemi gelişebilir. Hastalığın ilerlemesi ve tedaviye bağlı immünsüpresyon nedeni ile fırsatçı patojenler ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler. Tanı anında olguların çoğunda ateş vardır (21).

İştahsızlık ve kilo kaybı olguların çoğunda tanı anında vardır. Lösemik infiltrasyon sonucu tüm kemiklerde hassasiyet saptanabilir (2, 26). Lenfadenopati ve hepatomegali sık saptanan bulgulardır. Özellikle T hücreli lösemide, mediastinal kitle %60 oranında görülebilir, eğer kitle çok büyürse bazı olgularda vena cava superior sendromu gelişebilir (22, 24).

Tanı sırasında SSS tutulumu %5'ten daha az olguda görülür. Hastalar kraniyal sinir paralizisi ve intrakraniyal kanama ile gelebilir. Özellikle T hücreli ALL ve infant lösemilerde SSS tutulumu sıktır (15, 28).

Genitoüriner sistem tutulumuna bağlı testislerde ağrısız büyüme izlenebilir. ALL'den kaybedilen hastaların otopsi bulgularında %50 oranlarında kardiyak tutulum tespit edilmesine karşılık, yaşayan ALL olgularında semptomatik kalp hastalığı %5'ten az görülmektedir (2, 21, 22).

7. Laboratuvar Bulguları

ALL'de karakteristik periferik kan bulguları anemi, trombositopeni ve periferik yaymada blastik hücrelerin varlığıdır. Ancak ilk tanı anında olguların %20'sinde normal periferik kan tablosu saptanabilmektedir. Anemi en sık ve en erken görülen bulgudur. Trombosit sayısı genellikle başlangıçtan beri düşüktür. Olguların yarısında $50000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Lökosit sayısı tanı anında yaklaşık %50 olguda artmıştır. Olguların %20'sinde ise lökopeni bildirilmektedir (2, 24).

Periferik yaymada L_1 , L_2 ve L_3 morfolojisinde blastik hücreler değişik oranlarda görülebilir. Çok genç hücrelerle tamamen olgun hücreler bir arada bulunur, dizinin diğer ara hücreleri yoktur. ALL'de kemik iliği genellikle hücreden zengin olup, yaygın şekilde tek tip blastik hücrelerle infiltridir. Eritroid dizi ve megakaryositler belirgin derecede azalmıştır (21, 22).

Lösemik hücrelerde pürin metabolizmasında artış sonucu gözlenen hiperürisemi, tanı anında ya da tedavinin başlarında hücre yıkımının artmasıyla ortaya çıkabilir. Tabloya azotemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi ve hipokalseminin eklenmesi ile tümör lizis sendromu gelişebilir. Lösemik hücre yıkımı sıklıkla yüksek serum LDH düzeylerine yol açabilir. Tanı esnasında lösemik hücrelerin karaciğeri infiltre etmesi nedeniyle karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanabilir (28, 34).

Tanı esnasında göğüs grafisi, özellikle mediasten genişliği ile giden T hücreli ALL açısından yol gösterici olabilir. Testis ve batin USG (ultrasonografi) tanı esnasında ek tutulumlar açısından yapılmalıdır. BOS (Beyin omurilik sıvısı) incelemesi SSS tutulumunun varlığını ortaya koymak için tanı esnasında yapılmalıdır (21).

Tanı öncesinde, ayırıcı tanı ve etiyolojiyi ortaya koymak için viral serolojik çalışmaların yapılması gerekir. Tüm bu laboratuvar çalışmaları, primer tanının ve ayırıcı tanının konulması, ayrıca risk faktörlerinin saptanarak tedavi rejiminin belirlenmesini de sağlar. Sitogenetik incelemeler günümüzde lösemi tanısında olmazsa olmaz laboratuvar çalışmaları arasına girmiştir. Hem tanısal hem de prognostik öneme sahiptir (15, 26, 35).

8. Ayırıcı Tanı

ALL tanısı periferik yayma, kemik iliği değerlendirmesi ve fizik bakı gibi temel değerlendirme yöntemleri ile konulmasına karşın, hastalığın değişik yelpazede yakınma ve bulgulara neden olması nedeni ile ayırıcı tanısı önemlidir. Ayırıcı tanıda basit enfeksiyöz nedenlerden, malignensilere, kollajen doku hastalıklarından diğer hematolojik hastalıklara kadar çok sayıda hastalıktan ayrılması gerekir (2, 15, 26-28). ALL ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken hastalıklar tablo-5'te verilmiştir. ALL kesin tanısı, kemik iliği değerlendirmesi ve immünfenotiplendirme ile konulmaktadır.

Tablo-5: Akut Lenfoblastik Lösemi ayırıcı tanısı.

<p>1. Enfeksiyöz nedenler</p> <ul style="list-style-type: none">a. Brusella ve Salmonella enfeksiyonlarıb. Epstein-Barr Virüs (Enfeksiyöz Mononükleaz)c. Sitomegalovirüs enfeksiyonud. Osteomyelit ve Septik Artrit <p>2. Malignensiler</p> <ul style="list-style-type: none">a. Ewing Sarkomb. Nöroblastomc. Lenfomalar <p>3. Romatizmal hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none">a. Jüvenil Romatoid Artritb. Akut Romatizmal Ateşc. Sistemik Lupus Eritamatozis <p>4. Hematolojik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">a. Kronik Miyelositer Lösemib. Polistemia Verac. İmmun Trombositopenik Purpurad. Fanconi Aplastik Anemisie. Miyelodisplastik Sendrom <p>5. Metabolik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">a. Mukopolisakkaridozlarb. Glikojen depo hastalıklarıc. Niemann Pick hastalığı
--

9. Prognostik Faktörler

Klinik çalışmalardan elde edilen retrospektif incelemeler sonucu; tedavi yetersizliğindeki göreceli riske göre sınıflandırılarak, farklı risk gruplarındaki çocuklara uygulanacak birçok prognostik faktör ortaya konulmuştur. Böylece, relaps riski daha yüksek çocuklar daha yoğun olarak tedavi edilip, relaps riski daha düşük olan olgular ise, kranial radyasyon, antrasiklinler, oksazophorinler ve epipodoflotoksinler gibi daha toksik tedavilerin azaltıldığı veya bu tedavilerin tamamen kaldırıldığı protokollerle tedavi edilmişlerdir. Olguların risk gruplarına göre sınıflaması tablo-6'da verilmiştir (36).

Hastaların relaps riskine göre düzenlenen "risk adapted therapy- riske göre tedavi" modeli güncel klinik çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Yeni tanı konan ALL'li olgularda prognostik faktörler tablo-7'de verilmiştir (37, 38).

ALL heterojen bir hastalık olduğundan dolayı, aynı tedavi ile farklı hasta grupları, farklı prognoza sahip olabilmektedirler. Tanı anında değişik klinik ve laboratuvar bulguları prognozla ilişkili olabilmektedir. Bir prognostik faktörün göreceli önemi, farklı tedavi protokolleri arasında değişmektedir. Tedavinin yoğunlaştırılması, kötü risk faktörlerinden bazılarının prognostik önemini ortadan kaldırabilmektedir. Bazı prognostik faktörlerin ise tedaviye rağmen değerini koruduğu görülmüştür.

Klinik fenotip, hücresel fenotip ve genotipin önemli prognostik faktörler olmasına rağmen; günümüzde en önemli prognostik faktörler, indüksiyon tedavisine yanıt ve MRD (Minimal rezidüel hastalık) ölçümüdür (28, 37-50).

Tablo-6: Yeni tanı konmuş Akut Lenfoblastik Lösemili olgularda risk grupları.

1. Standart Risk Grubu (SRG)

- 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1000/\text{mm}^3$
- Tanıda lökosit $<20000/\text{mm}^3$ ve yaş 1-6 yaş arasında
- 33. günde tam remisyon
- t(9,22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
- t(4,11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok
- T immunolojisi dışı

Kriterlerin tümüne birden uymalıdır.

2. Orta Risk Grubu (ORG)

- 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1000/\text{mm}^3$
- 33. günde tam remisyon
- t(9,22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
- t(4,11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok

Dört kriterin tümüne birden uymalı, ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az biri olmalıdır:

- Tanı lökosit sayısı $\geq 20000/\text{mm}^3$
- Yaş <1 - >6
- T hücreli

3. Yüksek Risk Grubu (YRG)

- Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$
- 33. günde tam remisyon elde edilememiş
- t(9,22) (BCR/ABL rekombinasyonu) var
- t(4,11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) var

Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak her bir kriterin tek başına varlığı yüksek risk grubunda yer almak için yeterlidir.

Tablo-7: Yeni tanı konan ALL'li olgularda prognostik faktörler.

Faktör	İyi prognosis	Kötü prognosis
Yaş	>1 - <6 yaş	< 1 yaş
Lökosit sayısı ($10^9/L$)	< 20	> 100
Prednizolon tedavisine 8. gün yanıtı	İyi yanıt	Yavaş yanıt
İndüksiyon tedavisine yanıt	M1 kemik iliği	M2, M3 kemik iliği
Kromozom sayısı	> 50	< 45
DNA indeksi	≥ 1.16	≤ 1.16
Kromozomal translokasyon	t(12;21)	t(9;22), t(4;11)
5 yıllık olaysız sağkalım olasılığı	>%80	%10-60

M1: Blast sayısı <%5.

M2: Blast sayısı %5-25 arası.

M3: Blast sayısı \geq %25.

10. Tedavi

Tedavi 1960'lara kadar tamamen palyatif iken, günümüzün tedavi protokollerinin amacı hastalığı ortadan kaldırmaktır. ALL'deki prognozun bu kadar değişmesi, normal hematopoetik kök hücreleri ve immün sistemi ciddi baskılayan yoğun kemoterapilerin en önemli başarısıdır. Böylece etkin eritrosit, trombosit desteği yanında geniş spektrumlu antibiyotikler, antifungal ajanlar, antiviral ilaçlar gibi son derece etkin antimikrobiklerin desteği, yoğunluğu gittikçe artan çoklu kemoterapi protokollerinin kullanımı için cesaret vermiştir (21, 51). Elli yıl önce vakaların tümü kaybedilirken, şu an 5 yıllık yaşam süresi %80'lere ulaşmıştır. Bu gelişmede, çoklu ajanla kemoterapinin yanı sıra destek tedavilerinin, SSS profilaksisi ve riske yönelik tedavi uygulamalarının büyük yardımı olmuştur (36).

Yüksek riskli; özellikle t(9;22), t(4;11), hipodiploidi olan, 15. ve 33. gün MRD'si yüksek olan ALL olgularında remisyon sağlanır sağlanmaz allojenik KİT önerilmekle birlikte, diğer ALL olgularında ilk tedavi seçeneği olarak kemoterapi yerini korumaktadır. Son zamanlarda, geç

komplasyonların artması nedeniyle standart riskli hastalarda daha az yoğunlukta kemoterapi protokolü verilmesi fikri benimsenmektedir. Tedavi protokolleri ve hastanın lösemik özellikleri yanı sıra, ilaçların metabolizmasını düzenleyen enzimlerin genetik polimorfizmi de hastanın prognozu, tedaviye yanıtı ve gelişebilecek yan etkiler açısından büyük önem taşımaktadır (48, 52).

Lösemi tedavisinde farklı protokoller olmasına rağmen, temel hedef erken dönemde yoğun ve çok sayıda ilaçla en yüksek lösemik hücre ölümüdür. Tüm modern tedavi şemaları 5 ana bölüm içermektedir:

- Remisyon indüksiyonu (Blastların hızla ortadan kaldırılması)
- Konsolidasyon (Rezidüel lösemi ve MSS lösemisinin ortadan kaldırılması)
- İntensifikasyon (Dirençli ve rezidüel blastların ortadan kaldırılması- özellikle yüksek risklilerde)
- Remisyon idamesi (Eradike edilmiş lösemnin yinelenmesinin önlenmesi)
- Destekleyici tedavi (Tromboz tanı ve tedavisi, nötropenik ateş tedavisi, kan ürünü transfüzyonu)

10.1. Remisyon İndüksiyonu

ALL'li bir çocukta klinik durum stabil olduktan sonra (metabolik değişiklikler, enfeksiyonlar, kanama komplasyonları), gecikmeden remisyon indüksiyonu çoklu kemoterapisi başlanmalıdır. Tüm risk grubundaki hastalar, BFM protokolünde remisyon indüksiyonu tedavisinin ilk 15 gününde ortak ilaçları alır. Tedavinin başlangıç fazının amacı, lösemik hücre yükünü klinik ve hematolojik olarak saptanamayan düzeye düşürmektir. Tam remisyon, kemik iliğinde blast oranının < %5 olması, kan değerlerinin normale dönmesi, hastalığın tüm klinik bulgu ve belirtilerinin kaybolmasıdır.

Yapılan klinik çalışmalar, 1960'larda iki antilösemik ilacın birlikte kullanılmasının tek ilaçla karşılaştırıldığında remisyon oranlarında üstün olduğunu göstermiştir. Vinkristin ve prednizolon kombinasyonu, ALL'li çocukların yaklaşık %90'ında tam remisyon sağlamıştır (53). Üçüncü bir ilaç olarak bir antrasiklin veya asparaginaz eklenmesi tam remisyon oranını

%95'in üzerine çıkarmıştır. Remisyon oranındaki bu yükselmenin daha sonra uzun süreli relapsız sağkalımda artışa yol açtığı gösterilmiştir (54). Böylece tedavinin genel etkinliği açısından en fazla erken hücre ölümünün önemi gösterilmiştir. Güncel indüksiyon protokolleri üç veya daha fazla ilaçtan oluşmaktadır.

MSS'ye yönelik tedavi, metotreksatın (Mtx) intratekal formu veya üçlü intratekal ilaç (metotreksat, cytarabin ve hidrokortizon) şeklinde birçok güncel remisyon indüksiyon rejimlerinde yer almaktadır.

10.2. Intensifikasyon ve Konsolidasyon

Çoğu güncel kemoterapi protokolünde, erken lösemik hücre ölümünü en üst düzeye çıkarmak için remisyon indüksiyon tedavisini intensifikasyon (reindüksiyon tedavisi) izler. Intensifikasyon tedavisi indüksiyon tedavisi ile karşılaştırıldığında daha az standardizedir. Bazı rejimler, asparaginaz, metotreksat veya cytarabin gibi yüksek dozlarda tek ilaç kullanırken, diğer protokollerde aynı ilaçlar kombine olarak veya remisyon indüksiyonundaki ilaçlarla birlikte kullanılır. Relaps riskinin daha yüksek olduğu düşünülen çocuklar, standart risk grubunda olanlara göre daha yoğun kemoterapi ile tedavi edilirler. Bununla birlikte, intensifikasyon tedavisi B-prekürsör ALL'li tüm olgular için önemli bir fazdır (54, 55).

10.3. Santral Sinir Sistemine Yönelik Tedavi

SSS'ye yönelik tedavinin kullanımı, uzun süreli sağkalım için önkoşul olarak düşünülmektedir. Genellikle indüksiyon döneminde başlayıp, daha sonraki dönemlerde devam eder. Bu tedavi uygulamaya girmeden önce, ALL'li çocukların %50'sinden fazlası sistemik remisyonunda iken belirgin SSS hastalığı geliştiriyordu. Günümüzde düşük risk grubundaki olgularda, BOS'a geçişi mümkün olan yüksek doz tedaviler ve intratekal tedavilerin desteği ile, yüksek riskli olgular ve T hücreli ALL olgularında ise ek olarak radyoterapi verilmesi ile SSS korunması daha çok benimsenen tedavi şekli haline gelmiştir (56-59).

10.4. İdame Tedavisi

Diğer çocukluk çağı kanserlerinin tersine, ALL uzun bir süre tedavinin devam etmesini gerektirir. Remisyon indüksiyondan sonra idame tedavi

verilmeyen öncü çalışmalarda, hemen hemen tüm çocuklarda hızlı relaps geliştiği görülmüştür (60). Ayrıca çocukluk çağı ALL'sinde idame tedavisini kesintili alanların sonuçları, devamlı alanlarla karşılaştırıldığında daha kötü bulunmuştur. Metotreksat ve merkaptopürin kombinasyonu günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır ve neredeyse tüm idame protokollerinin temelini oluşturur.

Farmakolojik çalışmalar oral merkaptopürin ve oral metotreksatın biyoyararlanımının son derece değişken olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda, merkaptopürin ve metotreksatın biyoyararlanımında kişiler arası farklılık, her iki ilacın dozunun ölçülen lökosit sayısına göre ayarlanması ile telafi edilmektedir. Bazı çalışmalarda idame tedavisi esnasında merkaptopürin ve metotreksata, vinkristin ve steroid eklenmesinin etkin olabileceği bulunmuştur (61). Ancak son zamanlarda yapılan çoğu çalışma, vinkristin ve steroid verilmesinin faydası olmadığını göstermiştir (54).

10.5. Tedavi Süresi

Yoğun indüksiyon kemoterapisinin kullanılması, tedavi kesildikten sonra relaps olan çocuk oranında belirgin azalmaya yol açmıştır. Çok yoğun indüksiyon kemoterapisi kullanan BFM çalışmaları, tedavi kesildikten sonraki relaps sıklığının yoğunlaştırılmış indüksiyon ve reindüksiyon kemoterapisi ile azaldığını açıkça göstermiştir (54). Tedavi kesildikten sonraki ikinci, üçüncü ve dördüncü yılda relaps riski yılda yaklaşık %2-3'tür. Tedavi bittikten sonraki dördüncü yıldan sonra relapslar son derece nadirdir. Bununla birlikte çok geç relapslar olabilir (62). Bu nedenle, bu çalışmalardan idame süresi ile ilgili çıkan sonuç güncel tedavi protokollerine uygulanamayabilir. Günümüzde BFM-2000 protokolüne göre, tanıdan itibaren 24 ay tedavi önerilmektedir (62-64).

11. Antilösemik İlaçlar

Bir sitotoksik ilacın ALL'de tam remisyon oluşturma yeteneği ilk kez 1948'de bildirilmiş ve o tarihten sonra çok daha etkili ajanlar keşfedilmiştir (65). ALL'nin küratif tedavisinde tek ilaçlı tedavinin yeri olmamasına rağmen,

kullanılan ilaçların her birinin verilış şekli ve etkisi ile ilgili bilgilerin elde edilmesi en uygun kombinasyonu ve tedavi stratejisinin belirlenmesi için gereklidir.

11.1. Steroidler

ALL'nin remisyon indüksiyon tedavisinde kullanılan güncel bütün ilaçlar içinde adrenokortikosteroidler en önemlisidir. Steroidler, henüz tam olarak anlaşılamayan, muhtemelen DNA parçalanmasına yol açan nükleazların aktivasyonu (apoptozis) mekanizmasıyla lenfolitik etki gösterirler. Lenfoblastların özellikle steroide duyarlılığı, minimal miyelosupresyonla birlikte, lösemik hücre sayısında hızlı azalmaya yol açar. Steroidler; çoklu kemoterapi protokollerinde, 60-80 mg/m²/gün dozlarında oral/İV prednizolon veya 10-20 mg/m²/gün dozlarında oral/İV dexametazon şeklinde kullanılır. Steroidler; hiperglisemi, gastrit, hipertansiyon, myopati, avasküler kemik nekrozu, enfeksiyon riskinde artış ve psikolojik sorunlara neden olabilir (57, 66, 67).

11.2. Vinka Alkaloidleri

Vinka alkaloidleri, steroidlerle birlikte, ALL'de remisyon indüksiyonu için en önemli ajanlardır. ALL'de en sık kullanılan vinka alkaloidi olan vinkristin (VCR), haftada bir 1.5 mg/m² (maksimum doz 2 mg) kullanılır. Bu dozlarda sadece hafif miyelosupresyon beklenebilir. Bununla birlikte özellikle büyük çocuklarda nöbet, kabızlık ve mesanede fonksiyon bozukluğuna yol açan parasteziyle giden nörotoksisite veya paralitik ileus olabilir. Daha sık enjeksiyonlar ve devamlı infüzyon, vinkristinin etkinliğini artırsa da nörotoksisite de belirgin ölçüde artar. ALL'de vinblastin ve vindesin gibi diğer vinka alkaloidleri, vinkristinden daha az etkili görölmektedir (28).

11.3. L-Asparaginaz

L-asparajinaz (L-asp), ALL tedavisinde 1961 yılından itibaren kullanılmaktadır. Antilösemik etkisini L-Asparagin'i azaltıp, protein sentezini inhibe ederek göstermektedir (68). Bu ilaç aynı zamanda hepatik protein (tiroksin bağlayan globulin, albümin, fibrinolitik-koagülasyon faktörleri) sentez inhibitörüdür (69). Normal hücrelerde, aspartik asit ve glutaminden, L-asparagin sentezleyen asparagin sentetaz bulunur. Lösemik hücrelerde bu

enzim eksik olduğundan, hücre için gerekli bu esansiyel aminoasit üretilemez. L-Asparaginaz ile yüklenen tümör hücresi besinsiz kalır ve çoğalamaz (70-73). Güncel olarak kullanılan asparaginazlar, Escherichia coli (E. coli) ve Erwinia carotovora'dan (yeni ismi Erwinia chrysanthemis) ismini alan ve farklı farmakokinetik özellikleri olan bu iki farklı kaynaktan gelmektedir (74). Enjeksiyondan sonra plazma L-Asparagin seviyesi hızlı düşmekle birlikte, düşük düzeylerde 10 gün kadar devam eder (75).

Plazmada L-asparaginaz 1-3 hafta süresince saptanabilir. L-asparaginaz protein metabolizması tarafından elimine edilir (76). İlacın toksik etkileri albumin, pıhtılaşma faktörleri, insülin, lipoprotein gibi proteinlerin sentezinin inhibisyonu ile ilgilidir. Yan etkileri, anafloktoid reaksiyon, hiperglisemi ve hiperlipidemi olarak görülebilir. Polietilen glikole (PEG) bağlı asparaginaz ile anafloksi riski azaltılabilir. Bununla birlikte PEG bağlanması farmakokinetikleri değiştirir (74).

Protein-C (PC), Protein-S (PS) ve Antitrombin-III (AT-III) gibi anti-koagulan proteinleri de azaltmaktadır. Buna bağlı olarak tromboz riskini arttırmaktadır. İlaça bağlı ürtiker, anafloksi, serum hastalığı gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları sık olarak (%13-45) görülmektedir (77, 78).

11.4. Antrasiklinler

Daunorubisin belirgin antilösemik etki gösteren ilk antrasiklin antibiyotiktir. İlaç, ileri derecede miyelosupresiftir ve kardiyotoksik etkisi kümülatiftir. ALL'li olgularda kümülatif dozlar 300-400mg/m²'yi aşmamalıdır. Çoğu güncel protokolda total dozun 240mg/m²'yi aşmaması amaçlanmıştır. Doksorubisin çocukluk çağı ALL olgularında daha az kullanılmıştır, fakat daunorubisinle karşılaştırıldığında daha az toksisiteye sahiptir. Yeni antrasiklinlerden idarubisinin, antilösemik etkinliği kanıtlanmıştır ve daunorubisinle karşılaştırıldığında göreceli daha etkin olmasına rağmen çocukluk çağı ALL tedavisinde yer almamaktadır (28).

11.5. Folik Asit Antagonistleri

Folik asit antagonistleri çocukluk çağı ALL tedavisinde devrim başlatmışlardır (65). Metotreksat güncel olarak kullanılan tek bileşiktir,

merkaptopurinle birlikte ALL'de idame tedavisinin temelini oluşturur. İntratekal olarak verilen metotreksat, SSS'ye yönelik kemoterapinin anahtar parçasıdır.

Yüksek doz metotreksat 1960'larda gündeme girmiştir. Özellikle SSS ve testisler gibi ekstramedüller bölgelerde, etkin antilösemik metotreksat yoğunluğu sağlanabilmektedir (28). Yüksek doz tedavi sonucunda; mukozit, kusma, eksofoliyatif dermatit, B lenfosit bozukluğu bildirilmekte ve en belirgin toksik semptomlar kemik iliği, karaciğer ve böbrek üzerine olmaktadır. Tedavi alan hastalarda hepatit ve akut geri dönüşlü nefrotoksisite görülebilmektedir (79, 80).

11.6. Pürin Antagonistleri

Merkaptopurin ve tioguanin, çocukluk çağı ALL'sinde kullanılan klasik pürin antagonistleridir. Merkaptopürin, ALL olgularında idame kemoterapi protokollerinde metotreksatla birlikte en sık kullanılan ilaçtır (81). 6-merkaptopürin tedavisinin başlıca yan etkisi, lökopeni ve trombositopeniye yol açan kemik iliği supresyonu ve hepatotoksisitedir. Geniş randomize çalışmalar, tioguanin ve merkaptopürinin eşit etkinlikte olduğunu göstermekle birlikte, tioguanin daha fazla karaciğer veno oklüzif hastalığına yol açtığından tedavide merkaptopürin tercih edilmektedir (82). Çocukluk çağı ALL'sinde, 2-deoksikoformisin, 2-klorodeoksiadenozin ve fludarabin gibi yeni pürin analoglarının kullanımı hakkındaki bilgiler kısıtlıdır.

11.7. Pirimidin Antagonistleri

Cytarabin arabinozid (ARA-C) çocukluk çağı ALL olgularında kullanılan tek pirimidin antagonistidir. Yüksek doz ARA-C dirençli ve tekrarlayan ALL'de, remisyon sağlayıcı güçlü bir ilaçtır ve yüksek riskli hastalar için kullanılan çoğu yeni protokolda yer almaktadır. Toksisitesi, genellikle geç ortaya çıkan kemik iliği baskılanmasıdır. Uygulanan yüksek dozlar kalıcı SSS hasarına yol açabilmektedir. Beyincikte meydana gelebilecek hasar; konuşmada zorluk, yürümede zorlanma, görme mekanizmasında bozulmaya yol açabilir. Ayrıca deride kızarıklık, bulantı ve kusma, ishal, iştah kaybı, mukozit, geçici karaciğer fonksiyon bozukluğu, ateş, vücut ağrısı yapabilir. Nadiren akciğerlerde sıvı tutulumu meydana gelebilmektedir (83).

11.8. Alkilleyici Ajanlar

Siklofosfamid, çocukluk çağı ALL tedavisinde en sık kullanılan alkilleyici ilaçtır. Hem T hücreli ALL'de, hem de B hücreli ALL'de etkindir. İfosfamid, siklofosfamid kadar etkindir ve B hücreli ALL tedavisinde kullanılan modern yoğun çoklu kemoterapi protokollerinin çoğunda yer almaktadır.

Yan etkileri; kemik iliği baskılanması, hemorajik sistit, saç kaybı, elektrolit dengesizlikleri (özellikle sodyum), bulantı ve kusmayla ortaya çıkan gastrointestinal hasar ve karaciğer fonksiyon bozukluklarıdır. Akciğerlerde hasarlanma görülebilir. Cinsel olarak; adet atlaması, testislerde ve yumurtalıklarda fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Kısırlık yapabilir (28, 84).

11.9. Epipodofilotoksinler

Teniposid (VM-26) ve etoposid (VP-16) iki önemli epipodofilotoksindir. Bu bileşikler, enzim tarafından parçalandıktan sonra DNA'nın tekrar sertleşmesini önlemek için topoizomerez-II ile etkileşir ve apoptozise yol açar. VP-16, yüksek riskli hastalarda kullanılan bazı çoklu kemoterapi protokollerinde yer alır. Başlıca yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır. Diğer yan etkileri; saç kaybı, baş ağrısı, ateş ve düşük kan basıncıdır. Nadiren kalp krizi, kalp yetmezliği, sinir hasarı, yorgunluk, uyku, el ve ayaklarda karıncalanma ortaya çıkabilir. Bununla birlikte sekonder AML gelişimi hakkında bazı endişeler vardır. Genellikle kısa yoğun blokları içeren kemoterapi protokollerinde kullanılır (84, 85).

12. Tedavi Komplikasyonları

12.1. Erken Komplikasyonlar

12.1.1. Metabolik Komplikasyonlar

Hiperürisemi, hipokalsemi, hiperkalemi ve hiperfosfatemi ile seyreden spontan lösemik hücre yapım-yıkımı ve kemoterapiyle oluşan lösemik hücre ölümü (tümör lizis sendromu) sonucu gelişir. Hücresel nükleik asitlerin yoğun salınımı ve bunların ürik aside dönüşümü renal toplayıcı sistem ve üreterlerde ürik asidin presipitasyonuna neden olur. Dikkatli hidrasyon,

bikarbonat ile idrar pH'sının alkalileştirilmesi ve allopurinol verilmesi bu metabolik komplikasyonları önlemeye yardım eder. Potasyum lize uğramış lenfoblastlardan açığa çıkar ve lösemik infiltrasyona bağlı renal fonksiyonları azalan bazı çocuklarda diyaliz gerekir (28, 86).

12.1.2. Anemi ve Trombositopeni

Lösemili çocuklarda kanama genellikle trombositopeniye bağlıdır. Genelde hemoglobinin 7 g/dl, trombosit sayısının $20.000/mm^3$ üstünde tutulması önerilmektedir (28).

12.1.3. Enfeksiyonlar

Yoğun kemoterapinin önemli bir komplikasyonu, nötropeni esnasında meydana gelen enfeksiyonlardır. Bunların çoğu bakteriyel olmakla birlikte, standart yöntemlerle mikroorganizmaları saptamak genellikle zordur. Lösemili bir çocukta, mutlak nötrofil sayısı $<500/mm^3$ ve ateş varsa bakteriyemi düşünülmeli, gram negatif ve gram pozitif mikroorganizmaları kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. İmmün sistemi bozulmuş bir konakta, bakteri dışı fırsatçı mikroorganizmalar da enfeksiyon meydana getirebilirler. Son yıllarda fungal enfeksiyonlar; özellikle Aspergillus ve Candida türleri, nötropeni ve immünsupresyonun uzadığı dönemlerde gittikçe artan sıklıkta gözlenmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ALL'li olgularda invaziv fungal enfeksiyon oranı %10 olarak saptanmıştır. (87, 88). Yoğun tedavi alan yüksek riskli ALL'li çocuklarda hematopoetik büyüme faktörü olan granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF)'ün verilmesi febril nötropeni ve kültürle doğrulanmış enfeksiyon sıklığını azaltabilir (28).

Önceki çalışmalarda, viral enfeksiyonlarla, özellikle Varicella zoster ile, pnömoni, hepatit ve serebral enfeksiyon gibi komplikasyonların yüksek morbidite ve mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir. Varicella zoster enfeksiyonunda, hiperimmünglobulin profilaksisi ve asiklovir tedavisi hastalığın sıklığını belirgin olarak azaltır. İmmün sistemi ciddi olarak baskılanmış lösemili çocuklarda görülen nadir kızamık vakaları hala yüksek mortalite ile seyrettiğinden dolayı genel popülasyonun aşılması önemlidir (28). Pnömosistis Jiroveci'nin, önceki çalışmalarda çoklu kemoterapi ve

özellikle steroid alan lösemili çocuklarda ölümcül seyreden intersitisyel pnömoniye neden olduğu bildirilmiştir. Ko-trimaksazol profilaksisi, bu organizma ile oluşan ciddi enfeksiyon sıklığını büyük ölçüde ortadan kaldırmıştır (89).

12.1.4. Koagülasyon Bozuklukları ve Tromboz

İndüksiyonda kullanılan ilaçlardan steroidler ve L-asp, tromboz riskini arttırmaktadır. L-asp, pıhtılaşma proteinlerinin sentezini bozarak koagülopatiye yol açabilir. Bu koagülopati, prokoagülan veya antikoagülan proteinlerin etkilenme derecesine göre pıhtılaşma ya da kanama şeklinde olabilir (28). Caruso ve ark.'ın (90) yaptığı çalışmada, ALL'li olgularda tromboz sıklığını %5.2 olarak saptamıştır. Yapılan son çalışmalarda, L-asp tedavisi öncesi fibrinojen ölçümü önerilmektedir. Fibrinojen değeri düşük saptanan olgularda taze donmuş plazma ya da kriyopresipitat verilmesi önerilmektedir (91).

12.1.5. Tiflit

Nötropenik hastalarda genellikle ilaçlara (en sık ARA-C) sekonder barsak mukozası zedelenmesi sonucu, sağ alt kadranda ağrısı ve ultrasonografide (USG) tipik intramural hava görünmesi ile karakterize klinik tablodur. Oral alımın kesilmesi, geniş spektrumlu ve anaeroblara etkili metranidazol, klindamisin gibi antibiyotikler ve sıvı-elektrolit desteği verilmelidir (4).

12.1.6. Nörolojik toksisite

Kraniyal radyoterapi, yüksek doz metotreksat veya intratekal kemoterapötiklere bağlı nöbet ve diğer nörolojik komplikasyonlar izlenebilir. Genellikle VCR tedavisiyle ilişkili olarak, bazı olgularda periferik sinir parazileri, derin tendon reflekslerinde azalma, konstipasyon, parestezi ve kraniyal sinir parazileri izlenebilir. Semptomlar çoğu hastada geri dönüşümlüdür. Metotreksat tedavisine bağlı posterior reversible ensefalopati (PRES) gelişebilir (4, 92).

12.1.7. Alerjik Reaksiyon

Genellikle L-asp ve daha az sıklıkla etoposid tedavisine bağlı anafilaksiye kadar gidebilen alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Alerji gelişenlerde

L-asp preparatının E. Coli yerine Erwinia suşundan elde edilen formu kullanılarak tedaviye devam edilebilir (78, 84).

12.1.8. Pankreatit

L-asp tedavisine bağlı pankreatit gelişebilir. L-asp tedavisine bağlı pankreatit oranı %1 ile %18 arasında değişmektedir (93). Türkiye’de yapılan bir çalışmada bu oran %1.1 olarak saptanmıştır (94).

12.1.9. Hiperglisemi ve Hipertrigliseridemi

Genellikle steroid ve L-asp tedavisine bağlı gelişebilir. Olgularda, hafif glukoz intoleransından diyabetik ketoasidoza kadar değişen yan etki görülebilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, hiperglisemi oranı %8.2, hipertrigliserid oranı ise %9.4 olarak bildirilmiştir (94).

12.1.10. Hipertansiyon

Steroid (prednizon ve deksametazon) tedavisine bağlı hipertansiyon (HT) gelişebilir. Hipertansiyon oranı %10 ile %12.2 arasında değişmektedir (95).

12.2. Geç Komplikasyonlar

Çocukluk çağı ALL’inde sağkalımda meydana gelen düzelme, dikkatleri antilösemik tedavinin geç yan etkilerine çevirmiştir.

12.2.1. Karaciğer

Metotreksat ve merkaptopürin ile idame tedavisi alan çocuklarda karaciğer fonksiyon testleri sıklıkla yüksektir. Tedaviyi kestikten sonra bu testler normale döner. Hepatit B veya Hepatit C enfeksiyonu olan çocuklarda kronik karaciğer hastalıkları gelişebilir (28).

12.2.2. Kardiyak

Antrasiklinlerin kümülatif dozla ilişkili olarak kardiyotoksik oldukları bilinmektedir. Kümülatif olarak 200-260 mg/m² dozda antrasiklin alan olgular, tedavi kesiminden sonra kontraktilitede azalmalar ölçülmesine rağmen genellikle asemptomatiktir. Geç kardiyotoksisite için risk faktörleri küçük yaş, kız cinsiyet ve daha fazla antrasiklin kümülatif dozu olarak bulunmuştur (96). Yüksek doz siklofosamid gibi diğer sitotoksik ilaçlar ve spinal veya mediastinal ışınlama da kardiyotoksisiteye neden olabilir.

12.2.3. Santral Sinir Sistemi

SSS'ye yönelik farklı tedavilerden sonra, çok sayıda SSS sekeli bildirilmiştir. Nöroradyolojik olarak gözlenen yapısal anomalilerin sıklığı farklı çalışmalar arasında büyük oranda değişiklik gösterir ve %75 gibi büyük oranda bile olabilir. ALL'li çocuklarda 4 ayrı radyolojik tablo (subakut lökoensefalopati, mineralize anjiyopati, subakut nekrotizan lökomiyelopati ve kortikal atrofi) tanımlanmıştır (97, 98).

12.2.4. Endokrin

Kız olguların çoğunda, SSS'ye yönelik tedavi şekline bakılmaksızın normal seksüel gelişme beklenebilir. Erkek olgularda ise; testis ışınlamasını takiben gonadal disfonksiyon sık görülmesine rağmen, seksüel olgunlaşma genellikle normaldir. Günümüzde, yaşayan ALL'li olguların nesillerinde konjenital anomali riskinde artma olduğuna ilişkin bulgu yoktur (28).

Radyasyon verilen yaşa, fraksiyon şemasına, sistemik kemoterapinin tipine ve radyasyon anında pubertal duruma bağlı olarak, 18-24 cGy dozda kranial radyasyon hedef büyümeyi olumsuz etkiler. Genelde ALL tedavisi esnasında büyümede yavaşlama olur ve bunu büyümede yakalama izler. Kranial radyasyonun hedef büyümeye olan etkileri, kızlarda ve küçük yaşta tedavi edilen hastalarda daha belirgindir. Obezite, kızlarda daha çok olmak üzere gelişebilen bir komplikasyondur (99).

12.2.5. İkincil maligniteler

Başarılı bir ALL tedavisinden sonra, ikincil malignite gelişme riski düşüktür. Kuzey ülkeleri ve ABD'de yapılan iki geniş kohort çalışmada kümülatif risk sırasıyla 20 yılda %2.9 ve 15 yılda %2.5 hesaplanmıştır (100). İkincil tümörlerin çoğu, radyasyon alanında ortaya çıkan, çoğunluğu gliomalar olmak üzere beyin tümörleridir (101).

13. Amaç

Literatürde, kemoterapiye bağlı geç dönem toksisite ile ilgili çok sayıda çalışma varken, akut toksisite ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, kemoterapötik ilaçlara bağlı gelişebilecek akut toksisitenin ortaya

konmasıdır. Böylece uygulayıcıların bu protokolü kullanımı sırasında gelişebilecek akut yan etkiler konusunda farkındalığının arttırılarak, erken çözümlerin hastaya sunulmasına yol açmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda, 1 Ocak 1993 ile 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında yeni tanı alan, BFM-95 (Ek 2-9) ve BFM-2000 (Ek 10-17) protokolüne göre tedavi edilen, yaşları 1-18 yaş arasında değişen 210 olgunun dosyalarının incelenmesi ile yapıldı. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (26 Mayıs 2009 tarihli, 2009-9/92 no'lu etik kurul kararı).

Toplam 210 olgunun demografik verileri, aldığı kemoterapi protokolleri, kemoterapi aldığı dönemde ve kemoterapi bitiminden 1 ay sonraki dönemde ortaya çıkan yan etkiler BFM grubunun toksisite izlem formu (Ek-18) kullanılarak ve olgular risk gruplarına göre üç gruba (SRG, ORG, YRG) ayrılarak değerlendirilmiştir.

Olguların kemoterapi fazları;

- İndüksiyon: Protokol-1 0-35. Gün
- Konsolidasyon: Protokol-1 36-64. Gün
- Protokol-M: Yüksek doz metotreksat, SRG ve ORG olgularında
- YR blok: YRG olgularında
- Protokol-2 (İntensifikasyon)
- İdame (6 ay ara ile) olarak değerlendirildi.

Olguların klinik ve laboratuvar değerleri 0-4 (çok iyi-çok kötü) arasında sınıflandırıldı.

İstatiksel Analiz

Tüm analizler SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler için ortalama \pm standart deviasyon (ort \pm SD) değerleri verildi. Karşılaştırma için sürekli verilerde non parametrik testlerden Mann-Whitney U ve kategorik veriler için Pearson Ki-kare testi uygulandı. İstatiksel anlamlı farkın belirtilmesi için p değeri < 0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma 1 Ocak 1993 - 31 Mayıs 2009 tarihleri arasında yeni tanı alan akut lenfoblastik lösemili 210 olguyu içermekte olup, olguların 1 Haziran 2010'a kadar olan verileri değerlendirilmiştir. Yirmi üç olgu, yeterli veriye ulaşamadığı ya da tedaviyi terk ettiği için çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 187 olgunun verileri incelenmiştir. Olguların 119'u (%63.6) erkek, 68'i (%36.4) kız idi (Erkek/kız= 1.75). Yaşları 14-209 ay arasında olup, ortanca yaş 62 ay olarak saptandı. Standart risk grubunda (SRG) 37 (%19.8), orta risk grubunda (ORG) 115 (%61.5), yüksek risk grubunda (YRG) 35 (%18.7) olgu yer aldı. Yüz kırk üç (%76,5) olgu BFM-95, 44 (%23,5) olgu BFM-2000 protokolüne göre tedavi gördü. Olguların tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri tablo-8 ve 9'da verilmiştir.

Tablo-8: Tanı özellikleri-1.

	n	%		n	%
Yaş aralığı (yıl)			Genetik		
≤ 1	-	-	Negatif	136	72.7
1-6	106	56.7	t(9;22)	7	3.7
≥ 6	81	43.3	t(4;11)	1	0.5
Cinsiyet			t(12;21)	18	9.6
Erkek	119	63.6	Hiperdiploidi	10	5.3
Kız	68	36.4	Hipodiploidi	2	1.0
İmmüfenotip			Diğer	13	6.9
Pro/ pre-B	145	77,5	Lökosit sayısı (mm³)		
T hücreli	40	21.4	< 20000	107	57.2
Diğer	2	1.1	≥ 20000	80	42.8

Tablo-9: Tanı özellikleri-2.

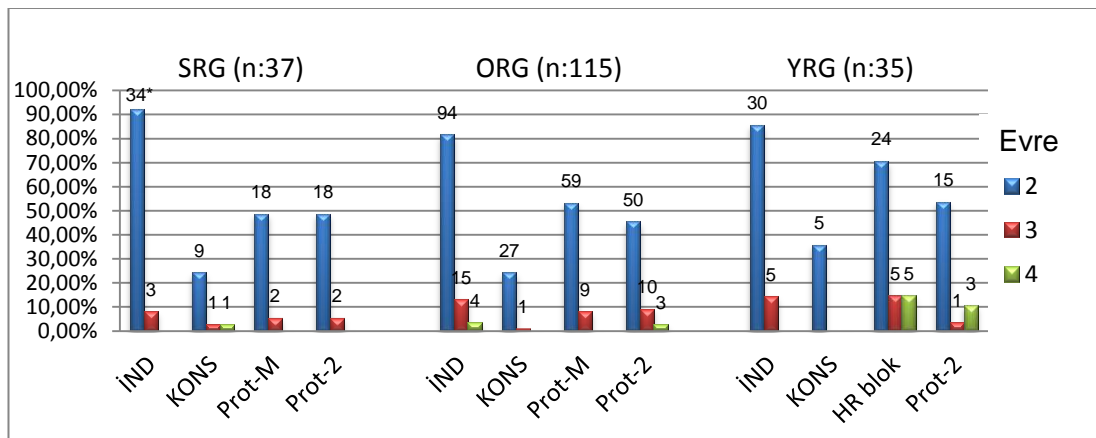
	Değer ± SD	Alt - üst değer
Yaş (ay)	62 ± 51.7	14-209
Lökosit (mm³)	15100 ± 72994	1200-426000
Hemoglobin (g/dl)	7.3 ± 2.5	1.6-14.6
Trombosit (mm³)	58000 ± 93288	6000-508000
Periferik yayma blast oranı (%)	76 ± 28.4	0-100
Kemik iliği blast oranı (%)	94 ± 9.8	30-100

SD: Standart deviasyon

Kemoterapi Sırasında Görülen Akut Yan Etkiler

1. Genel Durum

Genel durum kemoterapi fazlarına göre değerlendirildiğinde; indüksiyon fazında tüm risk gruplarında genel durum değerlendirilmesi benzer iken ($p= 0.08$), YRG grubunda blok tedaviler sırasında diğer fazlara (indüksiyon fazı dışında) göre genel durumun anlamlı şekilde daha kötü olduğu saptanmıştır ($p< 0.001$). Tüm olgularda toplam evre-3 ve 4 toksisite oranı %10.8 olarak saptanmıştır. Olguların genel durum açısından değerlendirilmesi şekil-1'de verilmiştir.

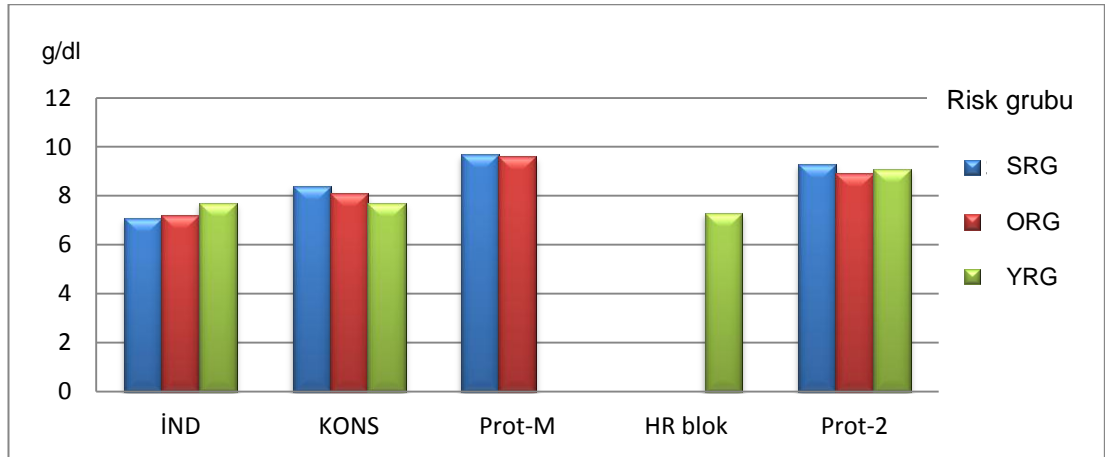


Şekil-1: Olguların genel durum açısından değerlendirilmesi. **İND:** İndüksiyon, **KONS:** Konsolidasyon, **Prot:** Protokol. *: Olgu sayısı.

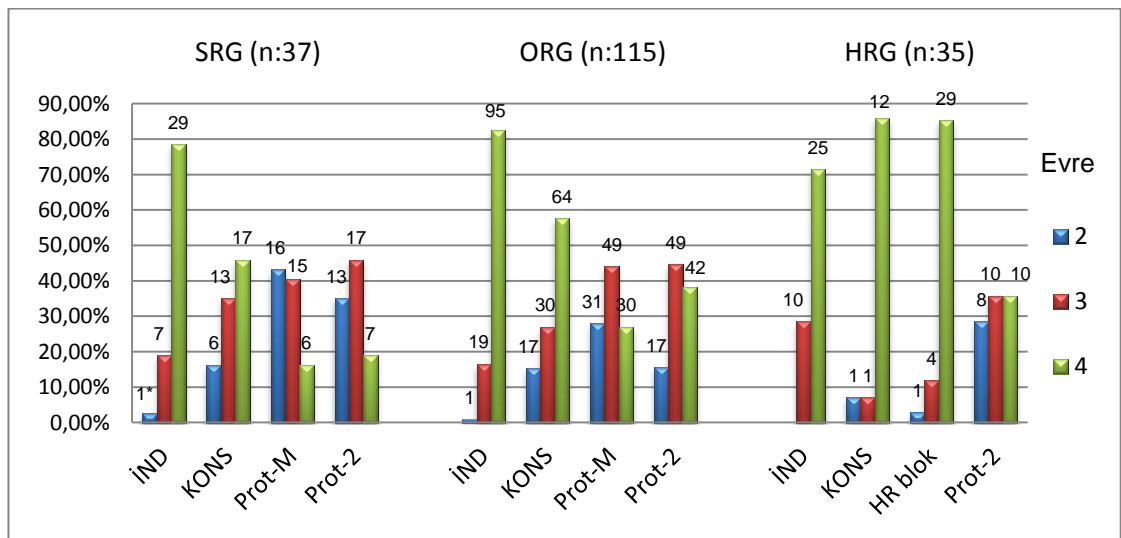
2. Kemik İliği Toksisitesi

2.1. Hemoglobin

Tüm risk gruplarında, ilk tanıdan itibaren indüksiyon tedavisi sırasında evre-4 etkilenme ön plandayken, kemik iliği remisyonu sağlandıktan sonra SRG ve ORG olgularında evre-2 ve 3 etkilenme ön plana geçmektedir. Yüksek risk grubunda, blok tedaviler sırasında hemoglobin düşüklüğü, diğer risk gruplarının indüksiyon dışındaki tedavi fazlarına göre anlamlı olarak daha sık bulunmuştur (p: 0.024). Tüm olgularda toplam evre-3 ve 4 toksisite oranı %83 olarak saptanmıştır. Olguların ortalama en düşük hemoglobin değerleri ve toksisite evrelendirilmesi şekil-2 ve 3'te verilmiştir.



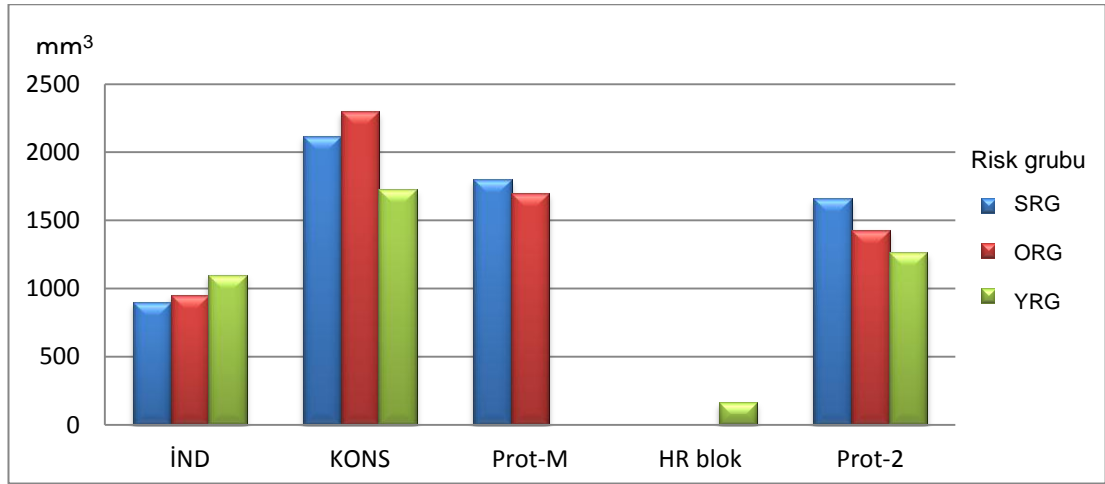
Şekil-2: Olguların ortalama en düşük hemoglobin değerleri.



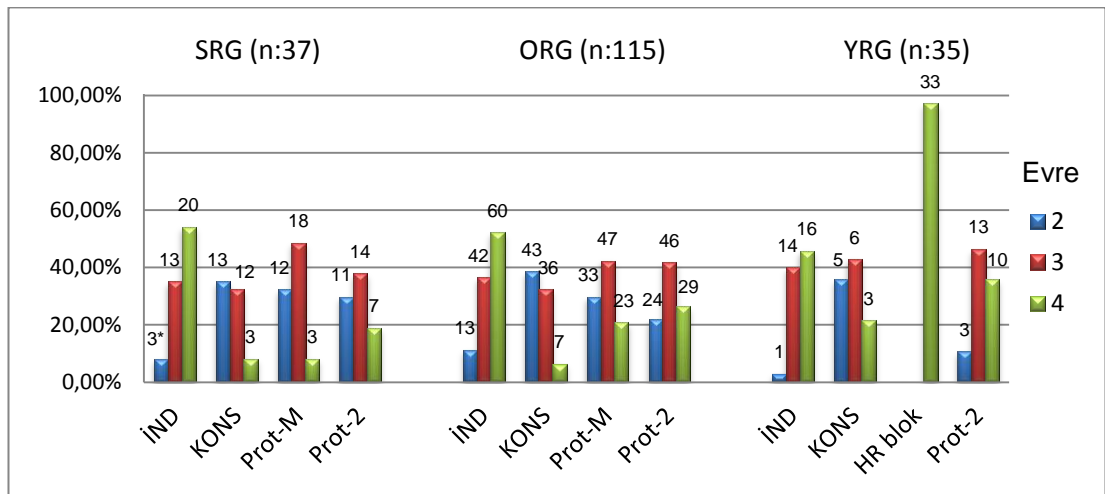
Şekil-3: Olguların anemi açısından kemoterapi fazlarına göre dağılımı.
*: Olgu sayısı.

2.2. Lökosit

İndüksiyon tedavisinde tüm gruplarda evre-4 etkilenme sık görülürken, konsolidasyon döneminde evre-2 ve 3 etkilenme daha siktir. YR blok sırasında, lökosit sayısı ortalaması $165 \pm 3395 \text{ mm}^3$ ile diğer risk gruplarına göre anlamlı olarak düşük ($p < 0.001$) saptanmıştır (Şekil-4). Protokol-M tedavisi alan SRG ve ORG olgularında genellikle evre-3 (%48.6 ve %42.3) etkilenme görülmekte, blok tedavisi alan yüksek riskli olgularda ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oranda (%97.1) evre-4 etkilenme görülmektedir ($p < 0.001$) (Şekil-5). Tüm olgularda toplam evre-3 ve 4 lökopeni oranı %67 olarak saptanmıştır.



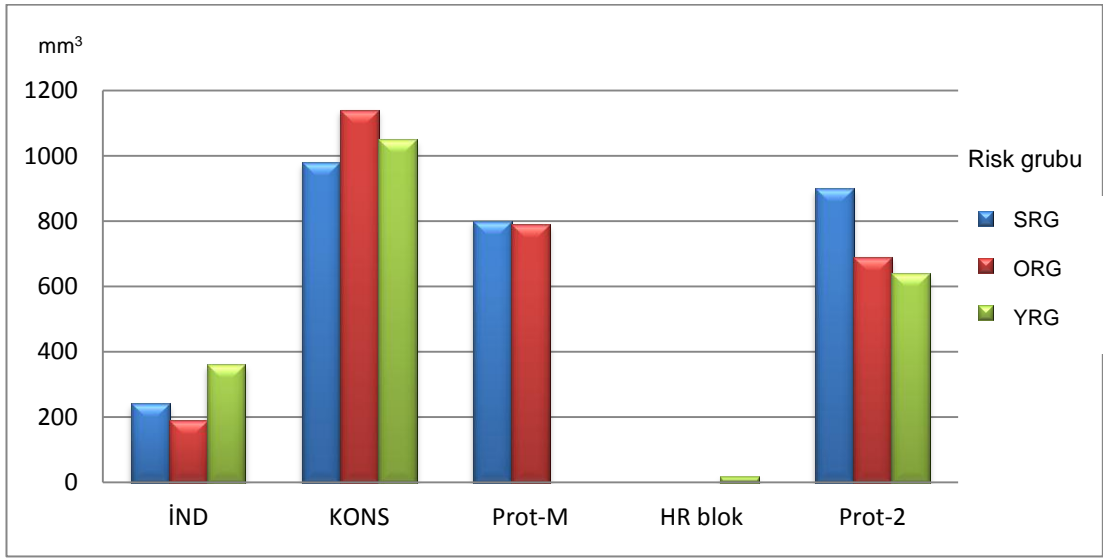
Şekil-4: Olguların ortalama en düşük lökosit değerleri.



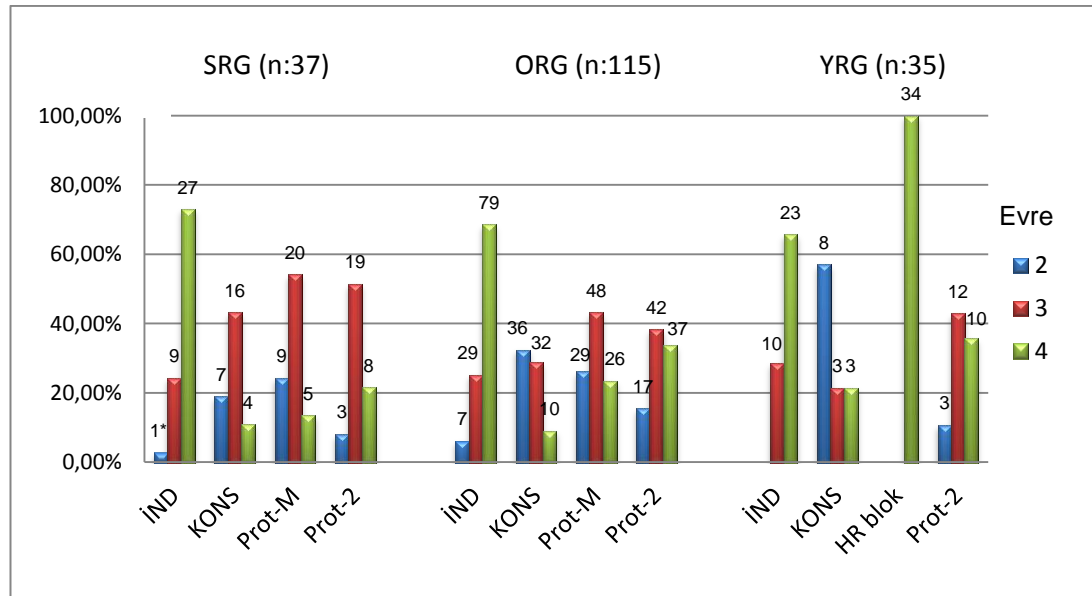
Şekil-5: Olguların lökopeni açısından kemoterapi fazlarına göre dağılımı.
*: Olgu sayısı.

2.3. Mutlak nötrofil sayısı (AGS)

İndüksiyon tedavisinde tüm gruplarda evre-4 etkilenme daha sık görülürken, izleyen kemoterapi fazlarında SRG ve ORG olgularında evre-3 etkilenme daha sıktır. YR blok sırasında, AGS sayısı ortalaması $18 \pm 61 \text{ mm}^3$ ve %100 evre-4 etkilenme ile diğer risk gruplarına göre anlamlı olarak düşük ($p < 0.05$) saptanmıştır (Şekil-6 ve 7). Tüm olgularda toplam evre-3 ve 4 nötropeni oranı %71.6 olarak saptanmıştır.



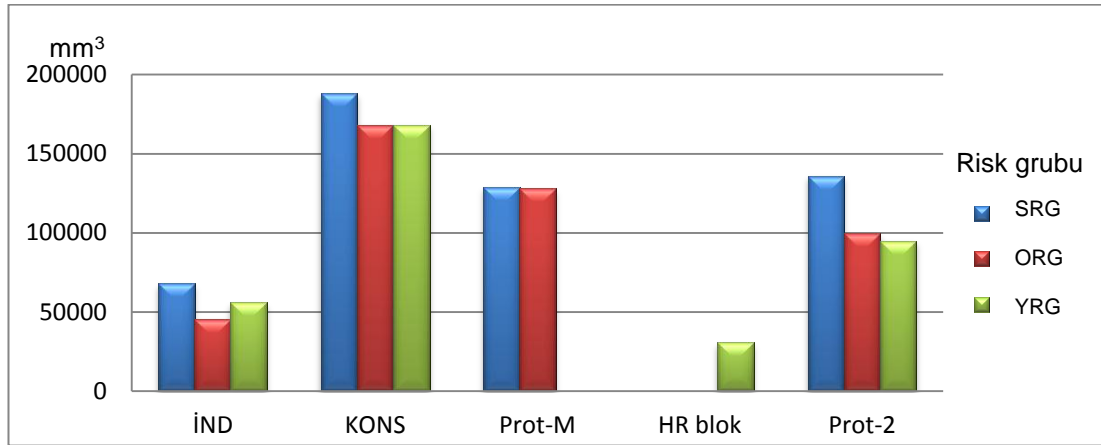
Şekil-6: Olguların ortalama en düşük AGS değerleri.



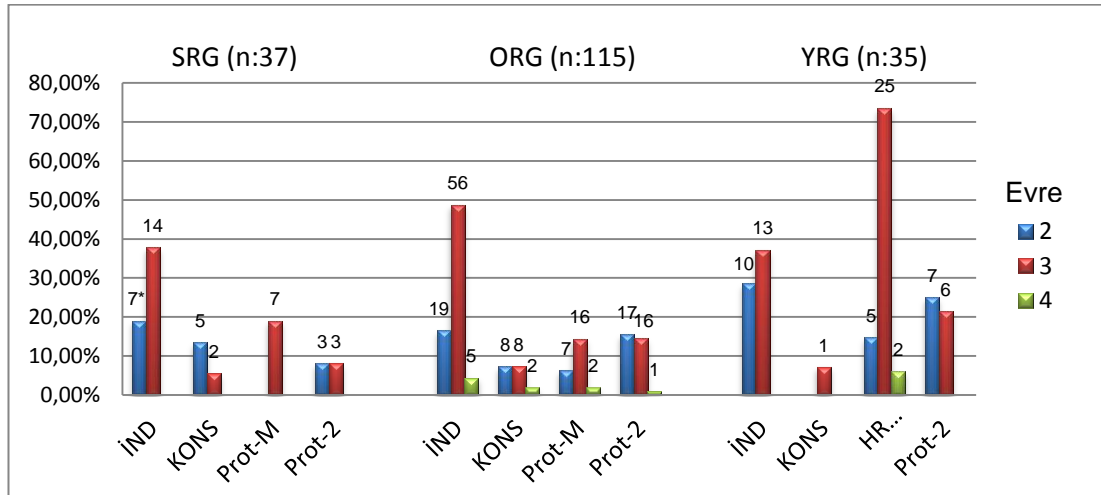
Şekil-7: Olguların nötropeni açısından kemoterapi fazlarına göre dağılımı.
*: Olgu sayısı.

2.4. Trombosit

Tüm kemoterapi fazlarında evre-2 ve 3 etkilenme ön planda saptanmıştır. Trombosit düşüklüğü, blok tedavisi alan olgularda ($30500 \pm 51934 \text{ mm}^3$), diğer kemoterapi fazlarına göre anlamlı şekilde daha sık görülmektedir ($p < 0.05$). Olguların ortalama en düşük trombosit değerleri ve toksisite evrelendirilmesi şekil-8 ve 9'da verilmiştir. Tüm olgularda toplam evre-3 ve 4 trombositopeni oranı %25.3 olarak saptanmıştır.



Şekil-8: Olguların ortalama en düşük trombosit değerleri.



Şekil-9: Olguların trombositopeni gelişimi açısından kemoterapi fazlarına göre dağılımı. *: Olgu sayısı.

Olguların risk gruplarına göre hemogram değerleri tablo-10, 11 ve 12'de verilmiştir.

Tablo-10: Standart risk grubu hemogram değerleri

	n	Hemoglobin (g/dl)			Lökosit (mm ³)			AGS (mm ³)			Trombosit (mm ³)		
		Değer	SD	Alt-üst değer	Değer	SD	Alt-üst değer	Değer	SD	Alt-üst değer	Değer	SD	Alt-üst değer
İNDÜKSİYON	37	7,1	0,9	5,6-10	900	657	200-3100	240	305	0-1100	68000	67725	15000-274000
KONSOLIDASYON	37	8,4	1,9	5-13,2	2120	1529	740-9100	980	1044	100-6100	188000	141636	28000-637000
PROTOKOL-M	37	9,7	1,4	5,5-11,9	1800	825	530-4150	800	438	0-1940	129000	74386	12000-284000
PROTOKOL-2	37	9,3	1,4	6,4-12,1	1600	885	210-4580	900	549	0-2400	136000	68327	23600-356000
İDAME-6. AY	34	11,4	1,5	7,3-14,6	3165	1818	1100-9500	1665	1310	500-6900	257000	72059	63000-389000
İDAME-12. AY	32	11,8	1,1	8,2-13,6	2905	1328	1390-6280	1520	967	560-4070	237000	76808	63800-444000
İDAME-18. AY	25	12	0,9	10,7-14,2	3570	1868	1690-12200	1970	1402	710-7900	260000	82620	163000-512000
İDAME-24. AY	15	12	0,9	9,9-13,8	3400	1374	2300-7180	2170	950	1400-5100	252000	34200	187000-316000

Tablo-11: Median risk grubu hemogram değerleri													
	n	Hemoglobin (g/dl)			Lökosit (mm³)			AGS (mm³)			Trombosit (mm³)		
		Değer	SD	Alt-üst değer	Değer	SD	Alt-üst değer	Değer	SD	Alt-üst değer	Değer	SD	Alt-üst değer
İNDÜKSİYON	115	7,2	1,3	3,8-12,3	950	620	160-2900	190	348	0-1360	45500	60518	5000-386000
KONSOLIDASYON	111	8,1	1,7	4-12,4	2300	1241	500-7840	1140	806	0-4900	168000	145168	60000-758000
PROTOKOL-M	111	9,6	1,6	5,1-13,4	1700	834	100-4000	790	512	0-2600	128000	76184	50000-380000
PROTOKOL-2	110	8,9	1,5	5,2-13,2	1430	950	100-4490	690	601	0-2700	99450	67812	9000-290000
İDAME-6. AY	103	12	1,4	7,1-14,6	3200	1926	900-11200	1900	1368	190-8000	242000	93265	24000-563000
İDAME-12. AY	96	12	1,4	7,2-14,9	3200	1624	700-12000	1905	1064	110-7000	241000	78129	101000-512000
İDAME-18. AY	61	12,7	1,05	9,6-14,6	4030	1878	1140-9090	2310	1303	660-7400	240000	73562	112000-544000
İDAME-24. AY	17	12,3	1,4	11-16,3	4630	1903	2800-8700	2940	1198	1100-5170	241000	75815	125000-376000

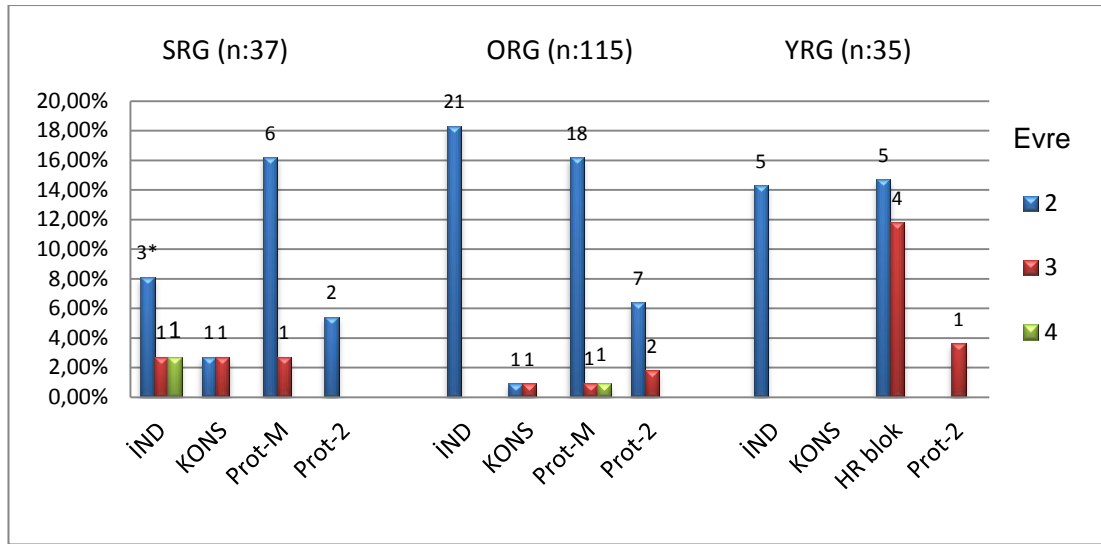
Tablo-12: Yüksek risk grubu hemogram değerleri

	n	Hemoglobin (g/dl)			Lökosit (mm ³)			AGS (mm ³)			Trombosit (mm ³)		
		Değer	SD	Alt-üst değer	Değer	SD	Alt-üst değer	Değer	SD	Alt-üst değer	Değer	SD	Alt-üst değer
İNDÜKSİYON	35	7,7	1,2	5,0-9,9	1100	84809	260-509000	360	429	0-1900	56000	45636	16000-174000
KONSOLIDASYON	14	7,7	1,2	5,3-10,6	1725	721	800-2800	1050	377	190-1360	168000	77006	13000-288000
HR BLOK	34	7,3	1,3	4-10	165	339,5	0-20000	18	61,9	0-230	30500	51934	5300-315000
PROTOKOL-2	28	9,1	1,9	5,3-12,3	1265	1184	100-6060	640	836	0-4100	95000	92020	13000-347000
İDAME-6. AY	20	12,5	1,5	7,8-14,3	2870	1598	1500-8690	1480	1026	740-4900	224000	77632	22700-402000
İDAME-12. AY	18	12,7	1,5	9,0-14,4	3275	1547	1400-7350	1900	1112	530-4600	192500	65144	89400-346000
İDAME-18. AY	8	12,4	1,2	11,4-15,5	4095	1509	3440-7600	2310	1054	1940-3000	203000	44384	148000-280000
İDAME-24. AY	4	12,6	1,02	11,2-13,5	4190	4923	2690-13420	2535	2885	1600-7900	172500	61391	156000-288000

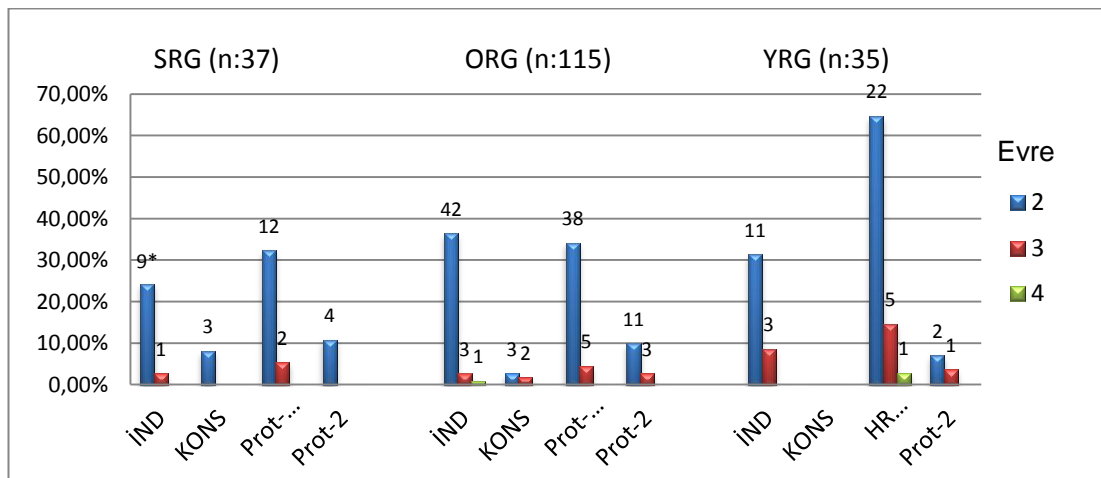
3. Gastrointestinal Sistem

3.1. Bulantı ve Kusma

Olgular bulantı açısından değerlendirildiğinde; evre-2 bulantı daha sık saptanmıştır ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0.170$) (Şekil-10). Kusma değerlendirildiğinde de benzer şekilde evre-2 kusma daha sık görülmüştür. YRG olgularında blok tedavisi sırasında, diğer tedavi fazlarına göre anlamlı şekilde daha sık kusma saptanmıştır ($p< 0.001$) (Şekil-11). Tüm olgular değerlendirildiğinde, genel bulantı-kusma oranı %35.4, evre-3 ve 4 bulantı-kusma oranı %7.4 olarak saptanmıştır.



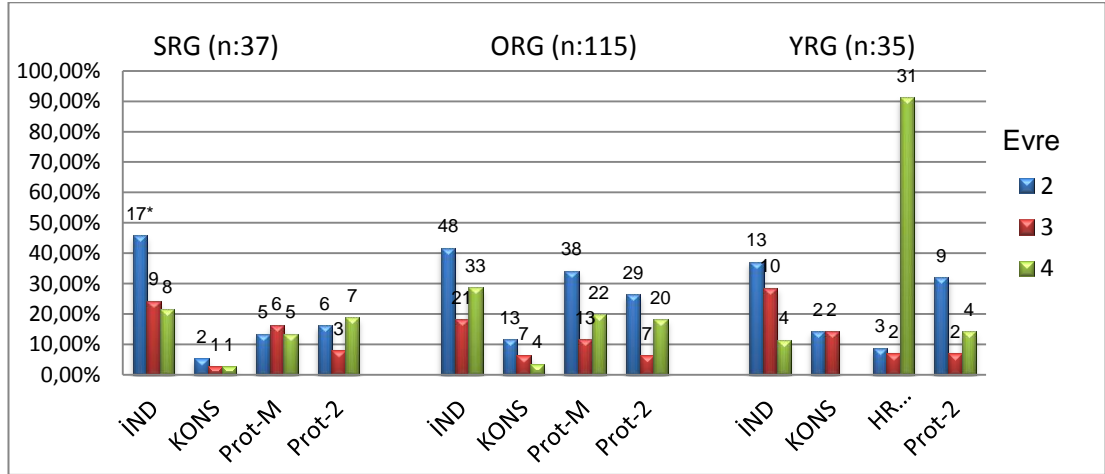
Şekil-10: Olguların bulantı açısından değerlendirilmesi. *: Olgu sayısı



Şekil-11: Olguların kusma açısından değerlendirilmesi. *: Olgu sayısı.

3.2. Stomatit

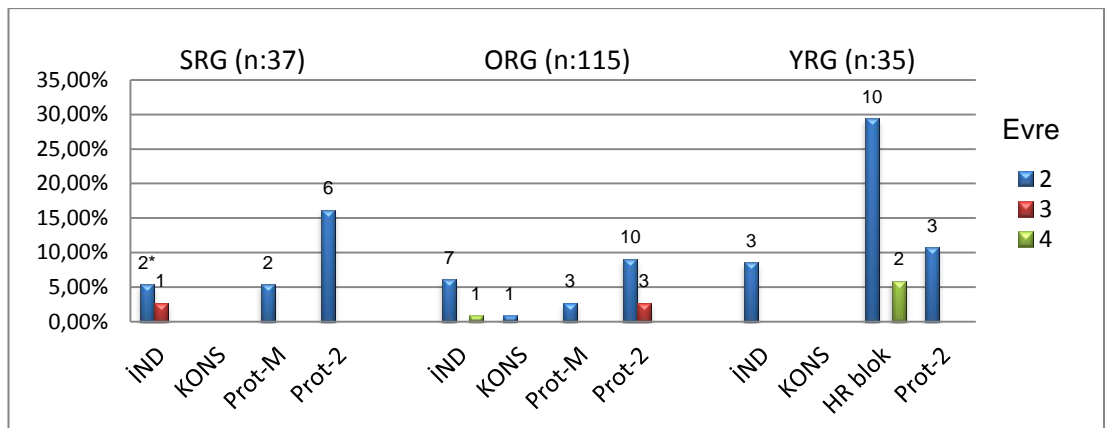
Evre-4 stomatit, blok tedavisi alan YRG olgularında, diğer kemoterapi fazlarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık görülmüştür ($p < 0.001$) (Şekil-12). Tüm olgular değerlendirildiğinde, toplam evre-3 ve 4 stomatit oranı %34.3 olarak saptanmıştır.



Şekil-12: Olguların stomatit gelişimi açısından değerlendirilmesi. *: Olgu sayısı.

3.3. Diyare

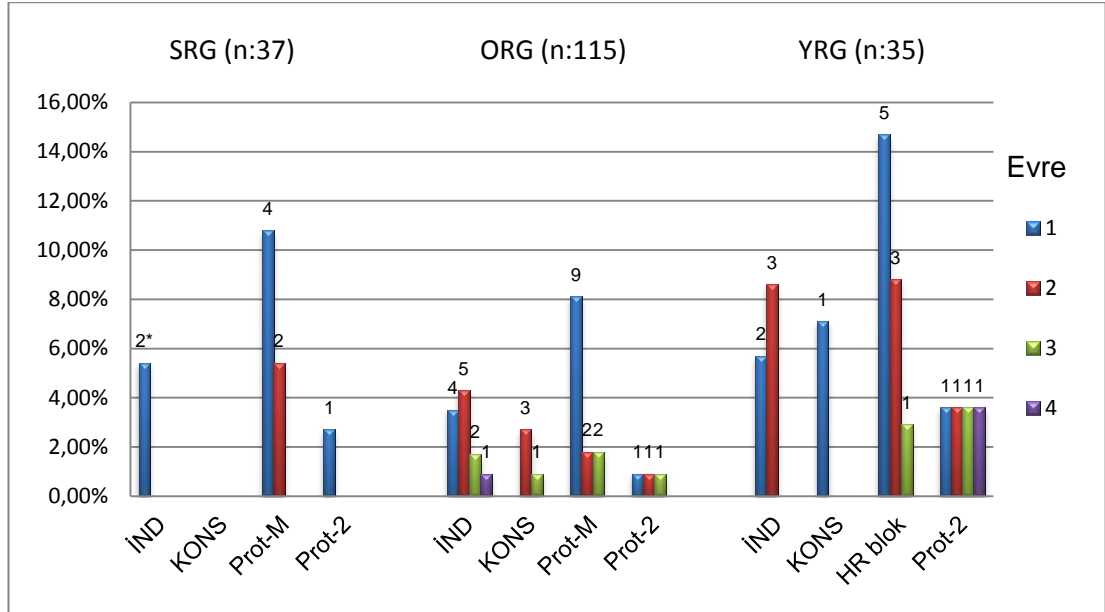
Blok tedavisi alan yüksek riskli olgularda, anlamlı şekilde daha fazla sıklıkta diyare saptanmıştır ($p: 0.03$). Olguların diyare gelişimi açısından kemoterapi fazlarına göre dağılımı Şekil-13'de verilmiştir. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde genel diyare oranı %14.5 olarak saptandı.



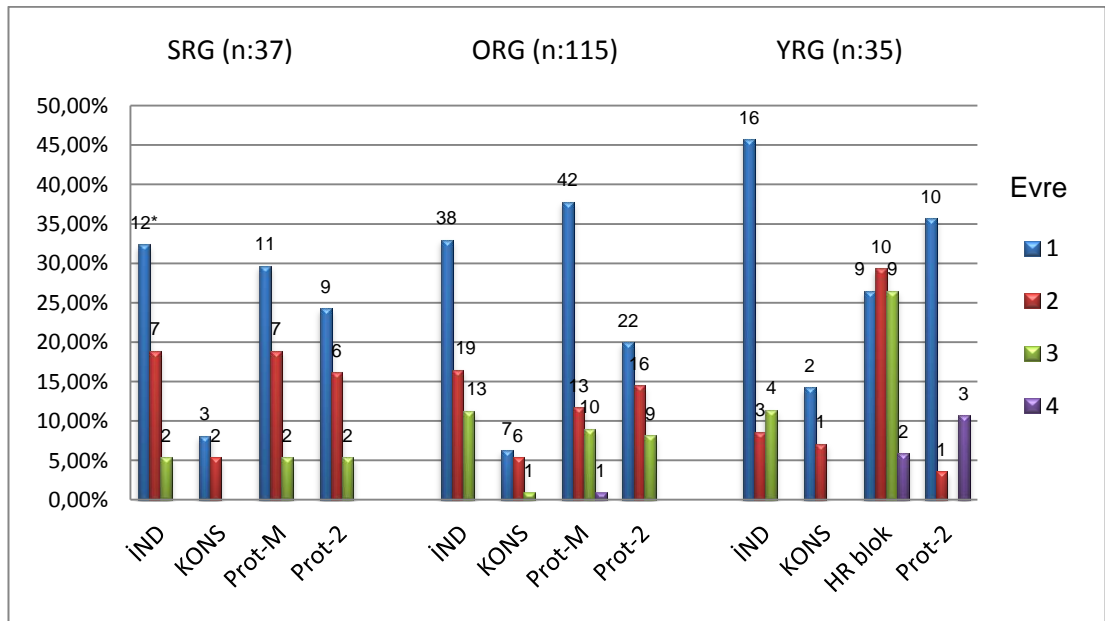
Şekil-13: Olguların diyare açısından değerlendirilmesi. *: Olgu sayısı.

3.4. Bilirubin ve AST/ALT değerleri

Olgular bilirubin yüksekliği açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.103) (Şekil-14). AST/ALT yüksekliği, blok tedavisi alan yüksek riskli olgularda anlamlı şekilde (p: 0.001) daha sık saptanmıştır (Şekil-15).



Şekil-14: Olguların bilirubin yüksekliği açısından değerlendirilmesi.
*: Olgu sayısı

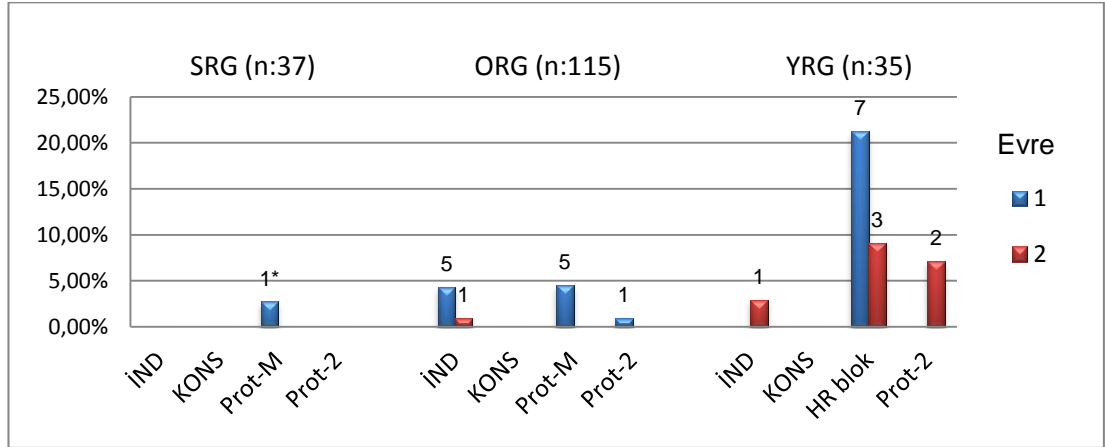


Şekil-15: Olguların transaminaz yüksekliği açısından değerlendirilmesi.
*: Olgu sayısı.

4. Üriner Sistem

4.1. Kreatinin

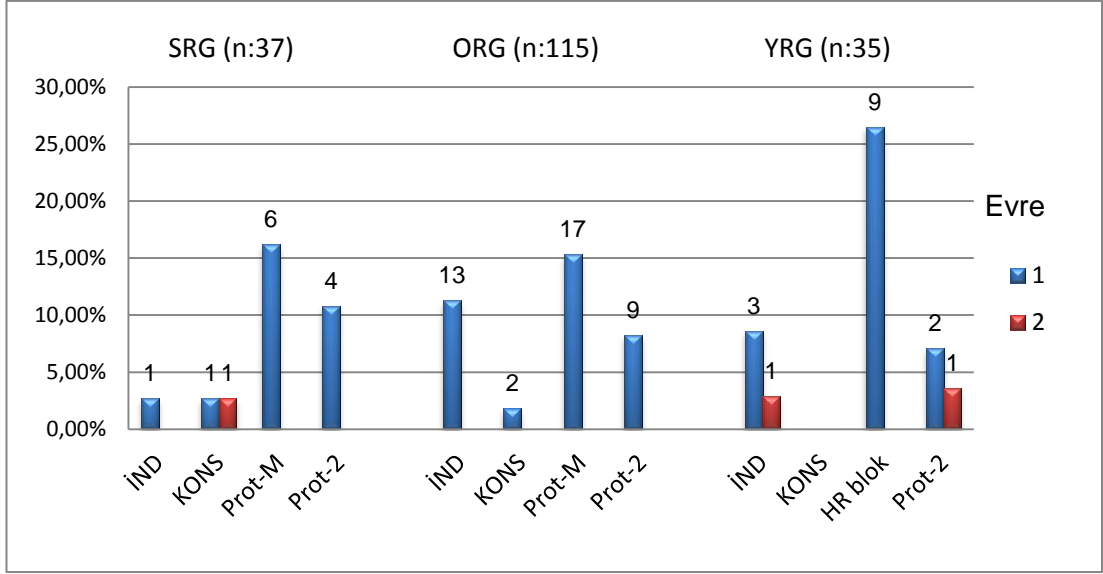
Kreatinin değerlerinde evre-1 ve 2 artış blok tedavi alan yüksek riskli olgularda anlamlı şekilde daha sık saptanmıştır ($p < 0.05$). Toplam 12 (%6.4) olguda tedavinin değişik dönemlerinde akut böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bu olgulardan 7'sinde (%3.7) induksiyon tedavisi sırasında tümör lizis sendromuna bağlı akut böbrek yetmezliği gelişti. Bu olguların böbrek fonksiyonları verilen destek tedavi ile diyalize gerek kalmadan düzeldi. Diğer 5 (%2.7) olgunun, 3'ünde YR bloklarda, 2'sinde protokol-2 sırasında akut böbrek yetmezliği gelişti. Bu olgularından birinde YR blok tedavisi esnasında yüksek doz metotreksat tedavisine bağlı akut böbrek yetmezliği gelişti, hemodiyaliz tedavisi ile böbrek fonksiyonları normale döndü. Diğer olguların böbrek fonksiyonları, verilen destek tedavi ile diyalize gerek kalmadan düzeldi. Olguların kreatinin yüksekliği açısından değerlendirilmesi Şekil-16'da verilmiştir.



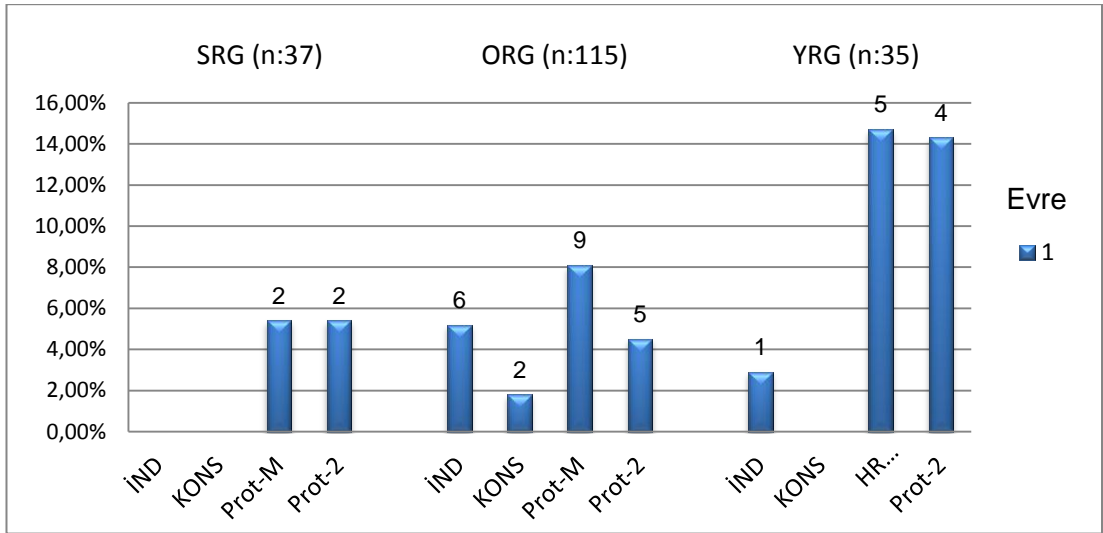
Şekil-16: Olguların kreatinin yüksekliği açısından değerlendirilmesi.
*: Olgu sayısı.

4.2. Hematüri ve Proteinüri

Yüz seksen yedi olgunun %9.4'ünde mikroskobik hematüri, %5'inde nefritik düzeyde proteinüri saptandı (Şekil-17 ve 18). SRG grubundan 1 (%2.7) olguda, YRG grubundan 3 (%8.5) olguda siklofosamid tedavisi sonrası hemorajik sistit gelişti. Risk grupları arasında, hematüri ve proteinüri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p: 0.319$ ve 0.356).



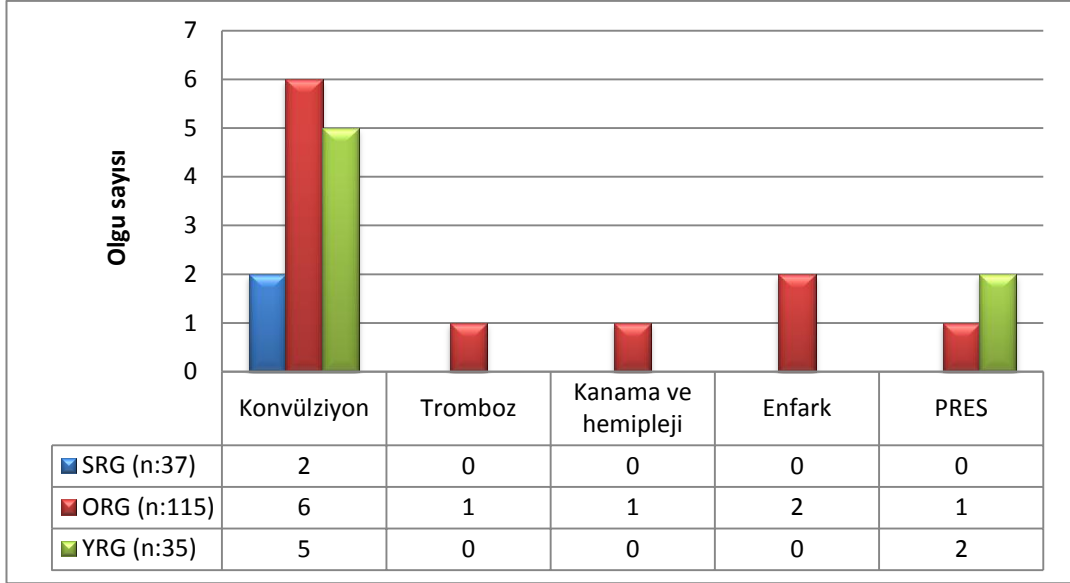
Şekil-17: Olguların hematüri açısından değerlendirilmesi. *: Olgu sayısı.



Şekil-18: Olguların proteinüri açısından değerlendirilmesi. *: Olgu sayısı.

5. Santral Sinir Sistemi

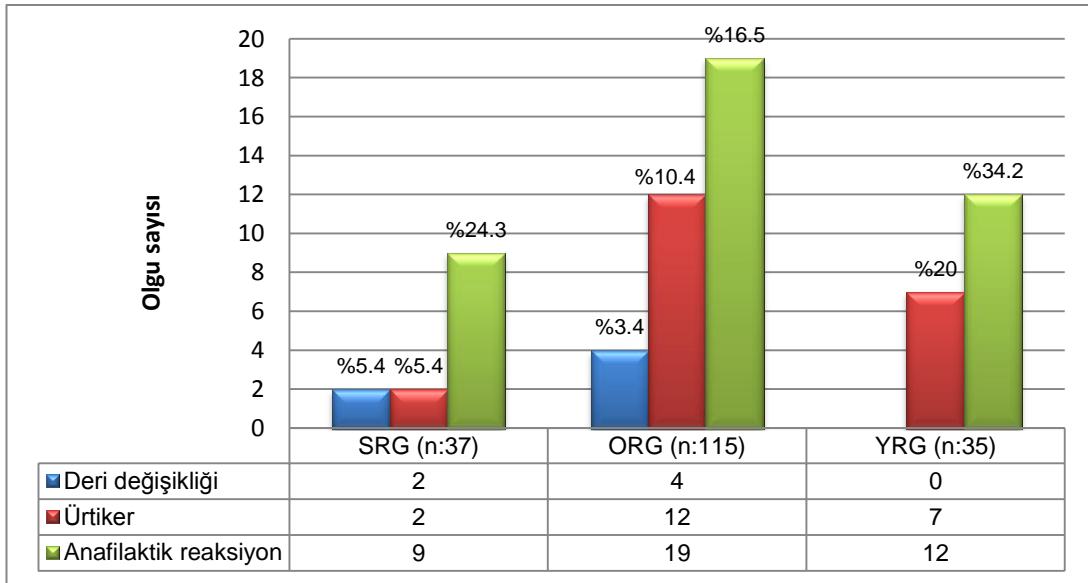
Yirmi (%10.6) olguda santral sinir sistemi toksisitesi saptanmıştır (Şekil-19). En sık olarak 13 (%6.9) olguda konvülsiyon gelişmiştir. Konvülsiyonların 5'i indüksiyon, 4'ü yüksek doz mtx, 4'ü YR blok tedavisi sırasında gelişti. Bir olguda yüksek doz metotreksat alırken, 2 olguda YR blok tedavisi sırasında PRES gelişti. SSS toksisitesi değerlendirildiğinde, risk grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0.064).



Şekil-19: Olguların SSS toksisitesi açısından değerlendirmesi. **PRES:** Posterior reversible ensefalopati sendromu.

7. Deri değişikliği ve Alerji

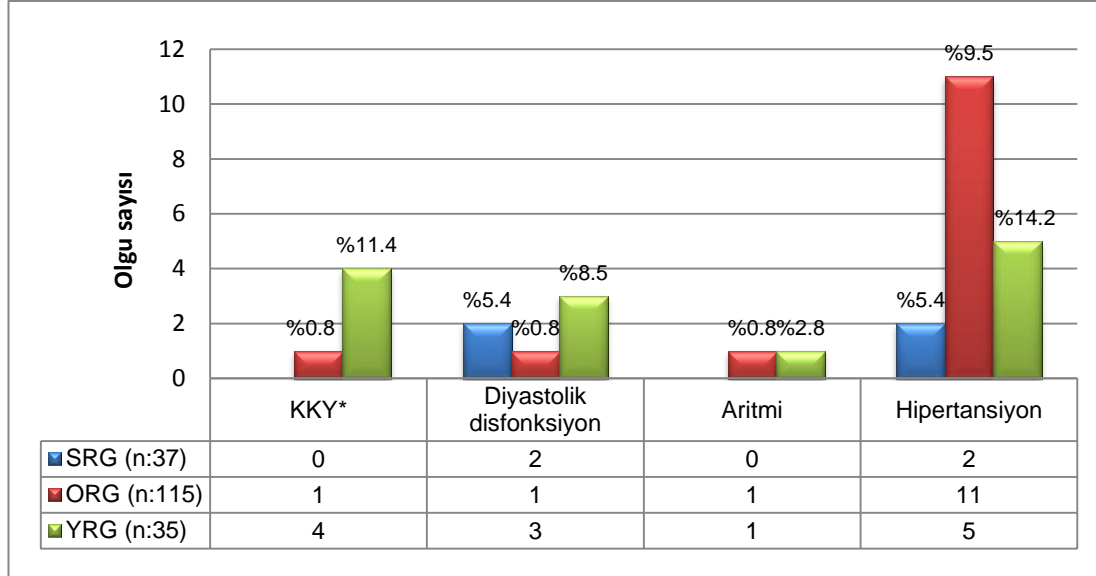
Üç risk grubu değerlendirildiğinde, 6 (%3.2) olguda yüksek doz metotreksat tedavisine bağlı evre-1 ve 2 deri değişikliği saptanmıştır. Elli sekiz (%31) olguda L-asparaginaz tedavisine bağlı ürtiker ve/ veya anafilaktik reaksiyon, 3 (%1.6) olguda diğer kemoterapi ilaçlarına bağlı ürtiker gelişti (Şekil-20).



Şekil-20: Deri değişikliği ve alerji.

8. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyak fonksiyon bozukluğu 13 (%6.9) olguda ve tedavi gerektiren hipertansiyon 18 (%9.6) olguda saptanmıştır (Şekil-21). Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).



Şekil-21: Kardiyovasküler sistem değerlendirilmesi. **KKY:** Konjestif kalp yetmezliği

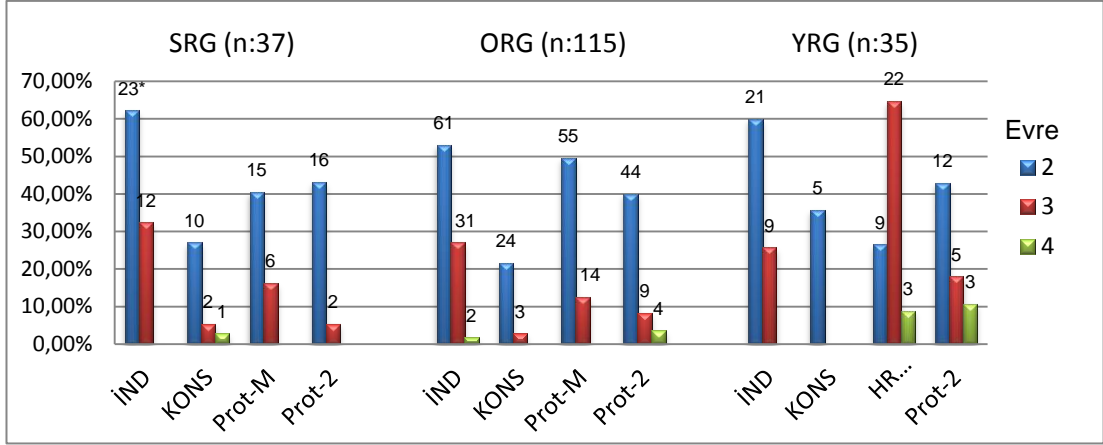
9. Hiperglisemi

Toplam 26 (%13.8) olguda hiperglisemi saptandı. Bu olguların 8'inde (%4.2) indüksiyon, 8'inde (%4.2) HR blok ve 10'unda (%5.3) protokol-2 sırasında hiperglisemi gelişti. Risk grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

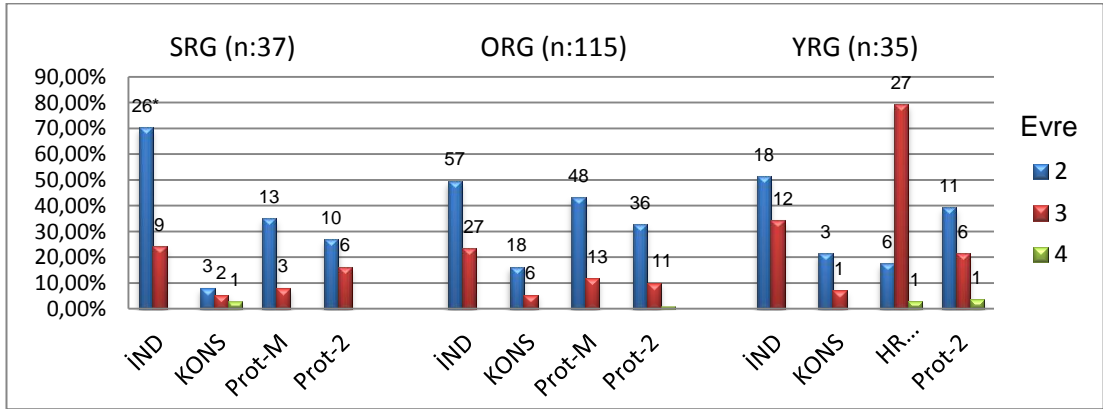
10. Enfeksiyon

Yüksek risk grubunda, evre 3 ve 4 enfeksiyon oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p: 0.001$) daha sıktır (Şekil-22).

Ateş yüksekliği açısından değerlendirildiğinde evre-3 ateş yüksekliği yüksek risk grubunda anlamlı şekilde daha sık saptanmıştır ($p < 0.05$) (Şekil-23).

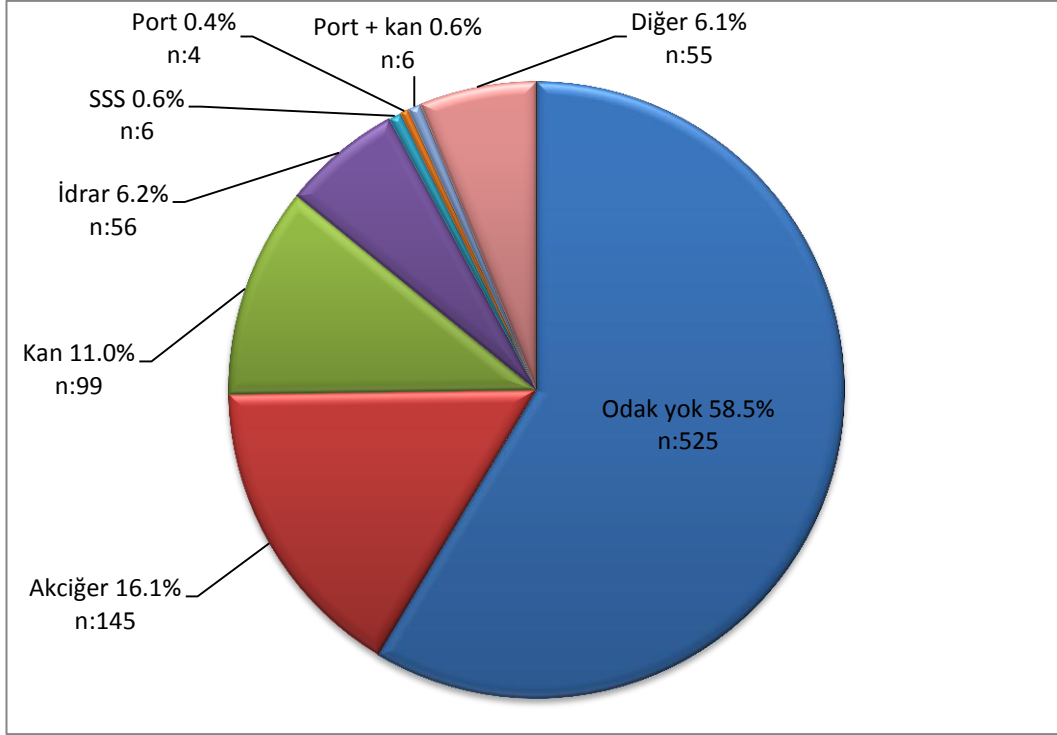


Şekil-22: Olguların kemoterapi fazlarına göre enfeksiyon durumlarının değerlendirilmesi. *: Olgu sayısı.

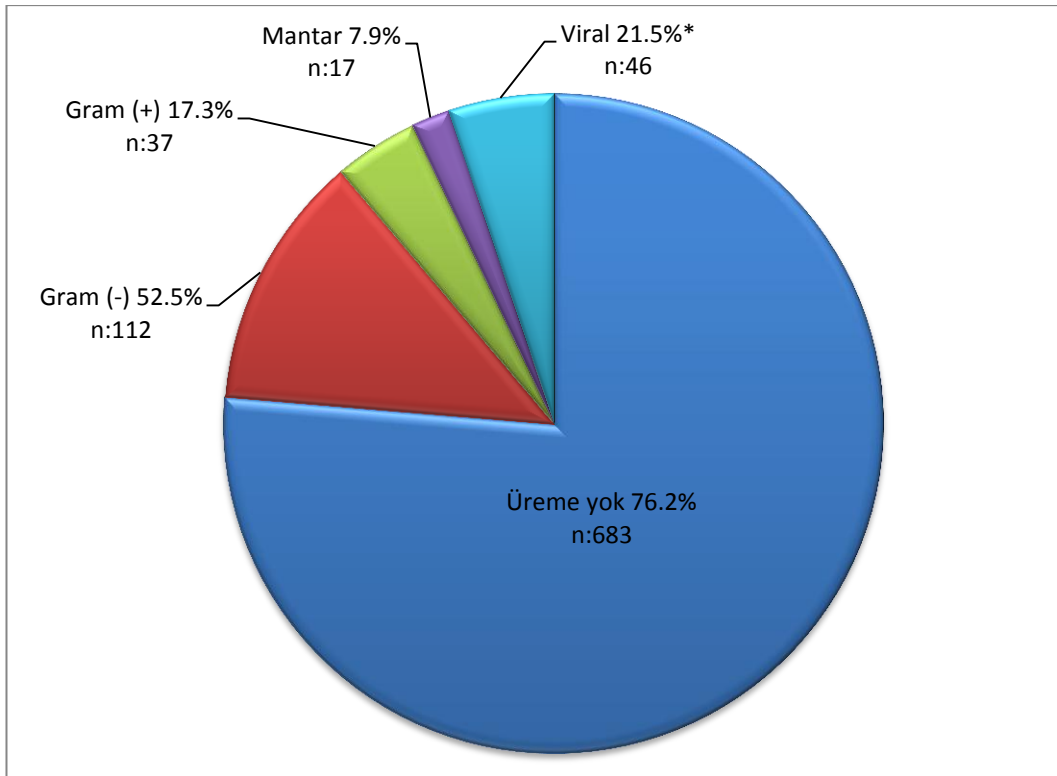


Şekil-23: Olguların ateş açısından değerlendirilmesi. *: Olgu sayısı.

Yüz seksen yedi olguda 896 nötrojenik sepsis atağı gelişti, olgu başına 4.8 atak saptandı. Bu atakların %41.4'ünde (n: 371) odak saptanırken, %23.7'sinde (n: 213) etken izole edildi. Bu etkenlerden en sık olanı, gram negatif (%52.5) bakterilerdi. On yedi (%7.9) olguda fungal etkenler izole edildi. Aspergilloz tedavisi verilen 15 olgunun 4'ünde fungal enfeksiyon kanıtlanırken, diğerlerine klinik ve radyolojik olarak olası aspergilloz tanısı konularak tedavi verildi. Kırk altı (%21.5) olguda klinik olarak viral enfeksiyon saptanırken, bir olguda akciğer tüberkülozu saptandı. (Şekil-24 ve 25) Olgularda saptanan mikroorganizmalar ve odaklar tablo-13'de verilmiştir.



Şekil-24: Nötropenik sepsis odakları.



Şekil-25: Nötropenik sepsisli olgularda saptanan mikroorganizmalar.
*:Klinik olarak tanı konan.

Tablo-13: Mikroorganizmalar ve odakları (n:187)

Mikroorganizma	Yok	Kan	İdrar	SSS	Akciğer	Port	Port ve Kan	Diğer	Toplam
Odak									
Yok	525	0	13	2	132	0	0	8	680 (%76.1)
<i>Escherichia coli</i>	0	10	33	0	0	0	0	0	43 (%4.8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	6	6	0	0	0	0	0	12 (%1.3)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	5	0	0	0	0	0	0	5 (%0.5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	8	1	0	1	0	0	1	11 (%1.2)
<i>Candida albicans</i>	0	5	1	1	1	0	1	1	10 (%1.1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (%0.1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	13	0	0	0	1	0	2	16 (%1.7)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	0	7	0	0	0	0	0	0	7 (%0.7)
<i>Serratia marcescens</i>	0	2	0	0	0	0	0	0	2 (%0.2)
<i>Aspergillus*</i>	0	0	0	3	4	0	0	0	4 (%0.4)
MRSA	0	8	0	0	0	1	0	1	10 (%1.1)
MRSE	0	16	0	0	0	2	4	0	22 (%2.4)
<i>Staphylococcus hominis</i>	0	3	0	0	0	0	0	0	3 (%0.3)
<i>Citrobacter freundii</i>	0	3	1	0	0	0	0	0	4 (%0.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	1	0	0	0	0	1	2 (%0.2)
<i>Candida parapsilosis</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (%0.1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	11	0	0	0	0	0	0	11 (%1.2)
<i>Candida trophicalis</i>	0	1	0	0	0	0	0	1	2 (%0.2)
H1N1 **	0	0	0	0	4	0	0	0	4 (%0.4)
Tüberküloz	0	0	0	0	1	0	0	0	1 (%0.1)
Suçiçeği***	0	0	0	0	2	0	0	19	21 (%2.3)
Zona***	0	0	0	0	0	0	0	21	21 (%2.3)

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus***MRSE:** Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis***H1N1:** Influenza A virus

*: Kesin tanı konan, 3 olguda intrakraniyal ve akciğer aspergillozu bir arada

**: Klinik olarak tanı konan

***: Santral sinir sistemi

11. Sağkalım

Olgular ortalama 61.3 ± 43.4 ay (1- 205 ay) takip edildi. Beş yıllık olaysız sağkalım %82.9 ve genel sağkalım %86.1 olarak saptandı. Olaysız ve genel sağkalım oranları şekil-26 ve 27'de verilmiştir. İzlemde 20 (%10.7) olguda relaps gelişti (Tablo-14). Yüz seksen yedi olgunun 25'i (%13.3) değişik nedenlerden dolayı kaybedildi (Tablo-15). Bu olguların 13'ü (%6.9) relaps ya da dirençli hastalıktan kaybedilmiştir. Diğer 12 (%6.4) olgudan biri (%0.5) indüksiyon döneminde invaziv fungal enfeksiyondan; 11 olgu ise remisyonda nötropenik sepsis (n:8, %4.2), tromboz (n:1, %0.5) ve aşı ile önlenebilir hastalıklar (n:2, %1) nedeniyle kaybedilmiştir.

Tablo-14: Sağkalım oranları.

	İzlem süresi (ay \pm SD)	Relaps (%)	Ex (%)	Olaysız yaşam oranı (%)	Genel yaşam oranı (%)
BFM-95 (n: 143)	73.5 ± 42.4	16 (%11.1)	19 (%13.2)	81.8*	86.0*
BFM-2000 (n: 44)	21.2 ± 9.6	4 (%9.0)	6 (%13.6)	86,4**	86,4**
Genel (n: 187)	61.3 ± 43.4	20 (%10.7)	25 (%13.3)	82.9*	86.1*

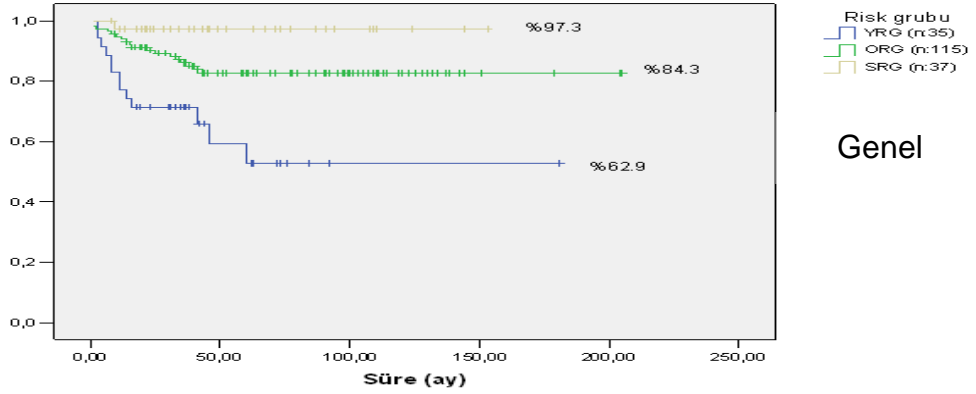
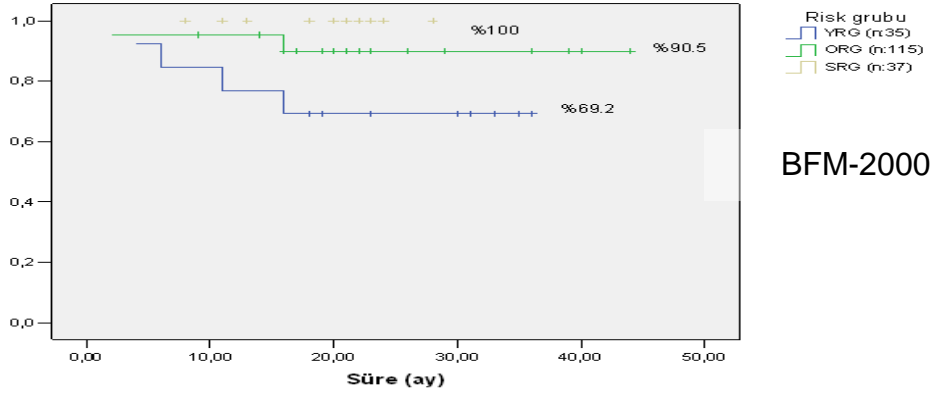
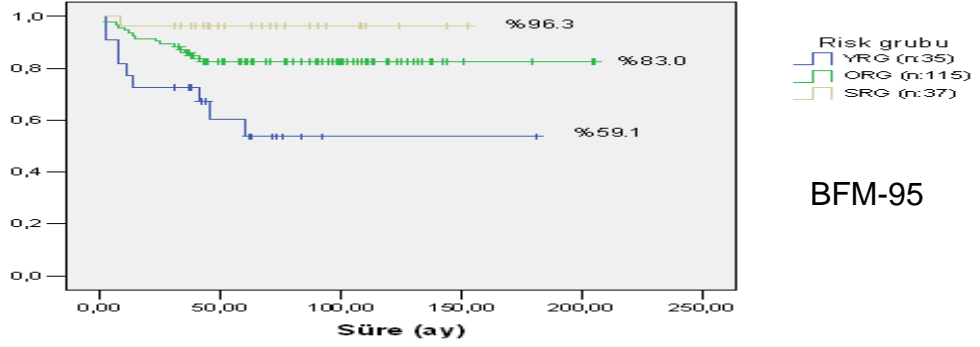
*: 5 yıllık

** : 2 yıllık

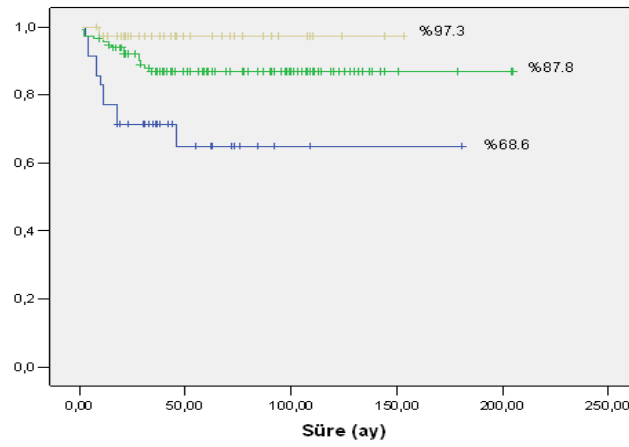
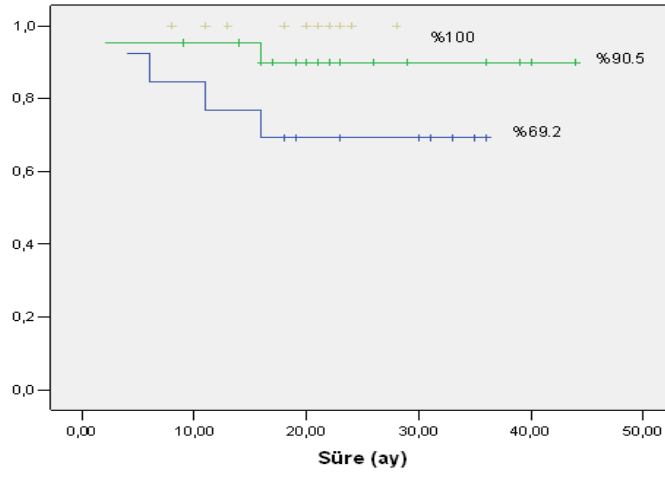
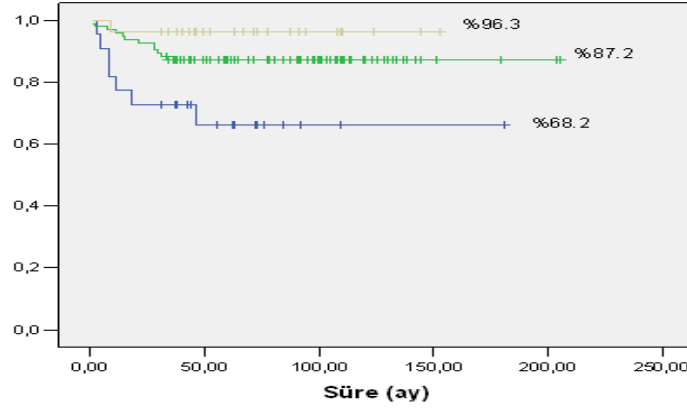
Tablo-15: Mortalite nedenleri (n:187).

Etiyoloji	n	%
Relaps ve/ veya dirençli hastalık	13	6.9
Nötropenik sepsis	9	4.8
• Gram (-)	4 (YR blok: 2, Prot-2: 1, İdame: 1)	2.1
• İnvaziv fungal	3 (İnd: 1, Prot-2: 2)	1.6
• Gram (+)	2 (Prot-2: 1, İdame: 1)	1.0
Aşı ile önlenbilir hastalıklar	2	1.0
• Suçiçeği	1 (İdame)	0.5
• Kızamık	1 (İdame)	0.5
SSS trombozu	1 (Prot-2)	0.5
Toplam	25	13.3

YR: Yüksek risk,
Prot-2: Protokol-2,
İnd: İndüksiyon,
SSS: Santral sinir sistemi.



Şekil-26: Olaysız sağ kalım oranları (Kaplan-Meier eğrisi).



Şekil-27: Genel sağ kalım oranları (Kaplan-Meier eğrisi).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapiye bağlı geç dönem yan etkiler ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma varken, akut yan etkiler ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (102-105). Çalışmamızda, kemoterapiye bağlı akut yan etkileri değerlendirmek için, BFM grubunun Dünya Sağlık Örgütü'nün toksisite değerlendirmesini temel alarak oluşturduğu toksisite formu kullanılmıştır (106).

Çalışmamızda; evre-3 ve 4 lökopeni oranı %67, evre-3 ve 4 nötropeni oranı ise %71.6 olarak saptanmıştır. Özellikle yüksek riskli olgularda lökopeni ve nötropeni daha sık gelişmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda evre-3 ve 4 lökopeni ve nötropeni oranları; Ragab ve ark.'nın (107) yaptığı çalışmada sırayla %41 ve %82, Costea ve ark.'nın (108) yaptığı çalışmada %78 ve %61.8 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda evre-3 ve 4 anemi oranı %83 olarak saptanmıştır. Özellikle indüksiyon ve YR blok tedavileri sırasında anemi daha sık olarak gelişmiştir. Ragab ve ark.'nın (107) yaptığı çalışmada evre-3 ve 4 anemi %59 oranında saptanmıştır. Dehidratasyon ve ek sorunlar olmadıkça, 7 gr/dl'nin üstündeki hemoglobin değerlerinde doku oksijenasyonunun yeterli olacağı bildirilmektedir (109-111). Bununla beraber, hastanın genel durumu ve semptomları, planlanan tedavi yaklaşımı, önceki kemoterapi kürlerindeki anemi derinliği, sağlık merkezine ulaşma kolaylığı gibi faktörlere göre her hasta transfüzyon endikasyonu için ayrıca değerlendirilmelidir. Transfüzyon endikasyonu olan olgulara, konsantre edilmiş eritrosit süspansiyonu verilmelidir.

Çalışmamızda evre-3 ve 4 trombositopeni oranı %25.3 olarak saptanmıştır. Trombositopeniye bağlı ciddi kanaması olan olgumuz olmadı. Trombositopeniye bağlı, peteşiyel cilt döküntülerinden hayatı tehdit eden kanamalara kadar değişik klinik tablolar gelişebilir. Yapılan çalışmalarda, trombosit sayısı $< 20.000 \text{ mm}^3$ olan olgularda ciddi kanama riski olduğu için trombosit desteğinde bulunulması önerilmektedir (112, 113).

Çalışmamızda genel bulantı-kusma oranı %35.4, evre-3 ve 4 bulantı-kusma oranı ise %7.4 olarak saptanmıştır. Ragab ve ark.'nın (107) 2947 ALL'li olguda yaptığı çalışmada, evre-3 ve 4 bulantı-kusma %9, Sitaresmi ve ark.'nın (114), 72 ALL'li olguda yaptığı çalışmada ise %13 olarak saptanmıştır. Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma, kemoterapinin en sık görülen yan etkilerinden olup, genellikle kemoterapiden birkaç saat sonra başlar ve kısa sürer. Daha seyrek olarak, günlerce süren bulantı ve kusma olabilir. Bazı olgularda total parenteral beslenme gerekebilir. Günümüzde antiemetik ilaçların doğru kullanımı ile bu önemli sorun, olguların %70-80'inde başarı ile önlenmektedir (115). Antiemetik kullanımı ile hiçbir olgumuzda inatçı ve kemoterapiyi engelleyici bulantı-kusma olmamıştır.

Çalışmamızda genel stomatit oranı %66.8, evre-3 ve 4 stomatit oranı ise %34.3 olarak saptanmıştır. Anirudhan ve ark.'nın (116) yaptığı çalışmada, 70 ALL'li olguda %70 oranında stomatit saptanmış, evre-3 ve 4 stomatit oranı ise %33 olarak saptanmış. Figliolia ve ark.'nın (117) yaptığı çalışmada, farklı kemoterapi protokolleri alan 169 ALL'li olguda %46 oranında stomatit saptanmış, BFM protokolü alan olgularda %62 oranla anlamlı şekilde daha sık stomatit bildirilmiştir. Stomatit, kemoterapi ve radyoterapi alan kanserli olgularda görülen ülseratif ve inflamatuvar bir süreç olup, genel olarak çocukluk çağı kanserlerinde stomatit sıklığı %35-70 oranında verilmektedir, kök hücre nakli gibi yüksek doz kemoterapi sonrası ise bu oran %100'lere ulaşır (118). Bizim çalışmamızda da stomatit sıklığı yüksek riskli olgularda %81.9 ile daha fazla olarak bulunmuştur.

Stomatit anoreksiya, kaşeksi, dehidratasyon ve malnütrisyonu neden olur, parenteral beslenmeye yol açar. Hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini düşürür, enfeksiyon gelişimi için zemin oluşturur. Tüm bunlarla birlikte, stomatitle ilişkin komplikasyonlar hastanede kalış süresini ve hastane maliyetlerini, ağrıyı kontrol etmek için narkotik kullanımını ve parenteral beslenmeyi artırır (119-121). Kanser tedavisi veren büyük merkezlerde tanı konulduktan sonra, kemoterapi öncesinde her hastanın ağız ve diş sağlığının değerlendirilmesi ve gereken tedavi yapıldıktan sonra kemoterapi başlanması önerilmektedir. Ancak ülkemizde en iyi merkezlerde dahi bu şartların yerine

getirilmesinde sorunlar olmaktadır. Bu nedenle merkezlerin, kemoterapi öncesinde hasta ve ebeveynlerine düzenli ağız bakımının önemini anlatması ve bu konuda teşvik etmesi gerekmektedir (122).

Çalışmamızda genel diyare oranı %14.5, evre 3 ve 4 diyare oranı ise %1 olarak saptanmıştır. ALL'li olgularda diyare; kemoterapi, radyoterapi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımına bağlı normal gastrointestinal floranın baskılanması ve fırsatçı patojenlerin üstünlük sağlaması ya da gastrointestinal sistem mukozasında hasara bağlı enfeksiyöz olmayan nedenlerden dolayı gelişebilmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapiye bağlı diyare ile ilgili literatür bulunamamıştır. Ancak bu konuda erişkinlerde çok sayıda çalışma yapılmış olup, diyare sıklığı %10 ile %66 arasında değişmektedir (123, 124).

Çalışmamızda, genel karaciğer toksisitesi %55.1 olarak bulunmuştur. Genel transaminaz ve bilirubin yüksekliği sırayla %46.7 ve %8.4, evre-3 ve 4 transaminaz ve bilirubin yüksekliği ise sırayla %8.2 ve %1.4 olarak saptandı. Özellikle yüksek doz metotreksat (5 gr/m^2) tedavisi sırasında karaciğer toksisitesi daha belirgindir. Metotreksat uygulamasının yanısıra karaciğer toksisitesini; genetik değişkenlikler, önceden var olan karaciğer hastalığı, sepsis, immünsüpresyon, kan ürünleri ve karaciğerde metabolize olan ek ilaçlar da etkilemektedir. Literatürde, metilentetrahidrofolat redüktaz ve glutatyon-S transferaz gen polimorfizmi olan olgularda, metotreksata bağlı hepatoksisite anlamlı şekilde daha sık saptanmıştır (125, 126). Bizim olgularımızın genetik özelliklerine bakılmamıştır.

Literatürde metotreksata bağlı hepatotoksisite ile ilgili yapılan çalışmalarda; 500 mg/m^2 dozda %20.1, 3 gr/m^2 dozda %44.1 ile %53.3 arasında, 5 gr/m^2 dozda ise %56.5 ile %76.4 arasında hepatotoksisite bildirilmiştir (127-131). Yüksek doz Mtx alan olguların hemen hepsinde transaminazlar geçici olarak yükselebilir. Geçmiş yıllarda yüksek doz metotreksat tedavisine bağlı, olgularda %6 oranında mortalite gelişirken, günümüzde lökoverin kullanımı ile mortalite oranı çok azalmıştır (132). BFM protokolünde 5 gr/m^2 dozunda metotreksat tedavisi uygulanmaktadır. Yüksek doz metotreksat verilen olgularımızın hiçbirinde; düzenli ilaç düzeyi ölçümü,

lökoverin ve destek tedavi ile geçici karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik dışında ciddi morbidite ve mortalite gelişmemiştir.

Tümör lizis sendromunun (TLS) tanımlatıcı kriterleri; hiperürisemi, kreatinin yüksekliği, hiperfosfatemi, hipokalsemi, oligüri ve akut böbrek yetmezliğidir. Tüm kriterler birlikte değerlendirildiğinde; çalışmamızda indüksiyon fazında 7 (%3.7) olguda TLS gelişti ve hiçbirinde diyaliz gerekli olmadı. Sevinir ve ark.'ları (86), BFM protokolü ile tedavi edilen 327 kanserli olguda TLS oranını; Non-Hodgkin lenfomalı (NHL) olgularda %15.9, ALL'li olgularda ise %0.47 olarak bildirmiştir. Hemodiyaliz gerektiren %7 olgunun hepsi B hücreli NHL olgularımız. Wössmann ve ark.'ları (133), 1791 NHL ve ALL'li olguda TLS oranını %4.4 olarak vermektedir. Literatürde TLS, Burkitt lenfoma ve B hücreli NHL'de ALL'ye göre daha sık tanımlanmaktadır. Truong ve ark.'ları (134), 2 laboratuvar bulgusu pozitif olan olguları TLS olarak kabul etmiş ve 328 ALL'li olgunun %23'ünde TLS bildirmiştir. Bu çalışmada diğer çalışmalara göre yüksek bildirilen TLS oranı, tanıda sadece 2 kriterin alınmasına bağlanmıştır.

TLS tedavisi, hidrasyon ve ürik asidin düşürülmesine dayanmaktadır. Bu konuda urat oksidaz (rasburicase) ve allopurinol ile yapılan çalışmalarda, urat oksidazların ürik asidi allopurinole göre anlamlı olarak ve kısa sürede düşürdüğü saptanmıştır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde, ilacın pahalı olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır ve maliyeti arttırır (135, 136). Rasburicasenin, gelişmekte olan ülkelerde seçici vakalarda kullanımı daha ekonomik olabilir. Sevinir ve ark.'larının (86) da belirttiği gibi, hidrasyon ve allopurinol tedavisi tümör lizisi önlemekte etkili bir yöntemdir. Bizim olgularımızın da tedavisinde kullanılan hidrasyon ve allopurinol ile hemodiyaliz gerekmemiştir.

Çalışmamızda böbrek toksisitesinin değerlendirilmesinde; kreatinin değerinin 1.5 kat ve üzeri olması (evre-1 ve üzeri), hematüri ve proteinüri kriter olarak alınmıştır. Evre-1 ve 2 kreatinin yüksekliği 26 (%13.9) olguda saptanırken, evre-3 ve 4 yükseklik hiç gelişmedi. Kreatinin yüksekliği en sık (%8.5) olarak yüksek doz (5 gr/m²) metotreksat tedavisi sırasında oluştu. YR blok alan 3 (%1.6) olguda, yüksek doz metotreksata bağlı akut böbrek

yetmezliği (ABY) gelişti ve bir olguda hemodiyaliz uygulandı. Warrier ve ark.'nın (127) yaptığı çalışmada yüksek doz mtx (3-5 gr/m²) alan 240 ALL'li olguda %0.9 oranında ABY bildirilmiştir. Ülkemizde Kaya ve ark.'ları (137), ALL'li olguların tubuler ve glomerüler böbrek fonksiyonlarını incelemiş; yüksek doz metotreksat öncesi böbrek fonksiyonları normal olan olguların tedaviden sonraki 4 hafta içinde %13 ile %40 arasında, 2-6 ay sonrası %7 ile %33 oranında böbrek fonksiyonlarının etkilendiği saptanmış, geç dönemde sekel saptamamışlardır. Çalışmamızda bu veriler olmadığı için, geç dönem sekeller ile ilgili yorum yapamamaktayız.

Çalışmamızda olguların %9.4'ünde mikroskopik hematüri, %5'inde proteinüri saptandı, 4 olguda (%2.1) ise siklofosfamid tedavisine bağlı hemorajik sistit gelişti. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda (138-141), hematüri %6.5 ile %10.2 arasında, proteinüri %5 ile %7.2 arasında, siklofosfamide bağlı hemorajik sistit ise %3 ile %8 arasında bildirilmektedir.

Lösemi tedavisinde kullanılan steroidler ve L-asp koagülasyon bozukluklarına yol açmaktadır. Çalışmamızda, orta risk grubundan 1 (%0.53) olguda indüksiyon fazında SSS trombozu, bir diğer olguda ise SSS kanaması gelişti. Ülkemizde Ören ve ark.'nın (142) yaptığı çalışmada 271 pediyatrik trombozlu olgu değerlendirilmiş ve etiyolojide malignite %17.3'lük oranla ikinci sıklıkta bildirilmiştir. Caruso ve ark.'nın (90) yaptığı meta-analizde; 17 prospektif çalışmada yer alan toplam 1752 ALL'li olgunun %5.2'sinde semptomatik santral sinir sistemi trombozu saptanmış, bunların %4.8'i indüksiyon döneminde ortaya çıkmış. Abbott ve ark.'nın (91) yaptığı meta-analizde; profilaktik taze donmuş plazma (TDP) ya da kriyopresipitat verilen 240 ALL olgusunda tromboz saptanmazken, verilmeyen 479 olgunun 7'sinde (%1,5) indüksiyon fazında SSS trombozu saptanmış. Çalışmamızda tromboz oranının düşük saptanmasının nedeni, L-asp tedavisi öncesi fibrinojeni düşük olan olgulara profilaktik TDP ya da kriyopresipitat verilmesine bağlanmıştır.

Göttl ve ark.'nın (143), BFM protokolü alan 336 ALL olgusunda yaptığı çalışmada; prednol alan 280 olguda %10.4 (n:29), dexametazon alan 56 olguda %1.8 (n:1) oranında tromboembolik olay saptanmış ve bu olguların büyük kısmında indüksiyon fazında tromboemboli gelişmiştir. Athale ve

ark.'nın (144, 145) yaptığı prospektif çalışmada, 10 yaşından büyük olgularda ve yüksek risk grubu olgularında tromboz riskinin daha fazla olduğu saptanmış. Bizim çalışmamızda tromboz gelişen olgu, 10 yaşında olup, prednol almaktaydı.

Çalışmamızda konvülziyon %6.9 (n:13), posterior reversible ensefalopati (PRES) %1.6 (n:3) oranında saptanmıştır. Konvülziyonların 5'i indüksiyon, 4'ü yüksek doz mtz, 4'ü YR blok tedavisi sırasında gelişti. Bir olguda yüksek doz metotreksat alırken, 2 olguda YR blok tedavisi sırasında PRES gelişti. PRES sendromunun kesin insidansı bilinmemektedir, literatürde genellikle vaka bildiri şeklinde yer almaktadır. Baytan ve ark.'ları (146), 82 kanserli olgunun %4.8'inde (n:4) PRES saptamıştır. Bu olguların 3'ü ALL, 1'i NHL olgusudur ve YR bloklar sırasında gelişmiştir. Literatürde şimdiye dek, pediyatrik kanserli olgularda bildirilen 56 PRES olgusunun bulguları bir arada değerlendirildiğinde, %55'ini ALL'li olgular oluşturmaktadır (147).

PRES; konvülziyon, başağrısı, bilinç değişikliği, görme problemi ve beyaz cevherde ödem ile karakterize geri dönüşümlü klinik ve radyolojik bir sendromdur. Sıklıkla hipertansiyon ile birlikte. Mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Büyük kısmı yüksek doz metotreksat tedavisi ve intratekal tedavi sonrası gelişmektedir. Tedavisi semptomatik olup, hipertansiyonun kontrol altına alınması, antikonvülzan tedavi ve neden olduğu düşünülen kemoterapötik ilaçların kesilmesi önerilmektedir (92). Bizim olgularımızda, destek tedavi ile komplikasyon gelişmeden düzelme olmuştur.

Çalışmamızda, L-asparaginaza bağlı alerjik reaksiyon %31 olarak saptandı. Bunların %21.3'ü anafilaktik reaksiyon, %9.7'si ürtikerdi. Alerjik reaksiyonlar, hemen hemen bütün kemoterapötiklere bağlı olarak gelişebilir, ancak en sık olarak E. coli türevi L-asparaginaza bağlı olarak gelişir. BFM protokolünde E. coli türevi L-asparaginaz kullanılmaktadır. Literatürde E. coli türevi L-asp tedavisine bağlı alerjik reaksiyon oranları; Müller ve ark.'nın (148), 76 ALL'li olguda yaptığı çalışmada %24, Woo ve ark.'nın (149), 154 ALL'li olguda yaptığı çalışmada %32.5, Soyer ve ark.'nın (150), 117 ALL'li olguda yaptığı çalışmada %44 olarak bildirilmiştir.

Alerjik reaksiyonlar, genellikle kemoterapi başlamasını takip eden 1 saat içinde gelişir, ancak tedavi bitiminden sonra 4 saate kadar uzayabilir. L-asparaginaz dozunun yüksek olduğu protokol-2 ve YR blok tedavilerinde, alerjik reaksiyon gelişme olasılığı daha yüksektir. Bu olgulara, steroid ve antihistaminik ile premedikasyon uygulanması ve tedavi süresince monitörize olarak izlenmesi önerilmektedir. Kara ve ark.'nın (151) yaptığı çalışmada, premedikasyona rağmen L-asp karşı ağır anafilaktik reaksiyon gelişen 3 olguya, L-asp tedavisi verilirken devamlı adrenalin infüzyonu uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Diğer kemoterapi ilaçlarına bağlı alerjik reaksiyon %1.6, yüksek doz metotreksat tedavisine bağlı deri değişikliği oranı ise %3.2 olarak saptanmıştır.

Kemoterapiye bağlı kısa ve uzun dönem kardiyovasküler toksisite gelişebilir. Çalışmamızda kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite oranı %6.9 (n:13) olarak saptanmıştır. Olgularda en sık olarak diyastolik disfonksiyon (%3.2) ve KKY (%2.6) saptanmıştır. Tedavi gerektiren hipertansiyon ise %9.6 olarak saptanmıştır. Belgaumi ve ark.'nın (95) yaptığı çalışmada, 176 ALL olgusunda hipertansiyon oranı %10 ve %12.3 olarak saptanmıştır. Horton ve ark.'ları (152) ise, 109 ALL olgusunda %7 oranında tedavi gerektiren HT bildirmiştir. Kardiyovasküler sistem üzerine etki eden kemoterapötiklerin en önemlileri antrasiklinler, siklofosfamid ve ifosfamidir. Antrasiklin toksisitesinin akut formu EKG değişiklikleri, ritim bozuklukları ve hemen oluşan ventrikül disfonksiyonudur. Antrasiklinler özellikle kümülatif dozlarda kardiyotoksik etkiye sahiptir. Çalışmamızda olguların aldığı ortalama antrasiklin dozu 240 mg/m² olarak saptandı. Literatürde yapılan çalışmalarda, 150 mg/m²'nin altındaki antrasiklin dozlarında kalp yetmezliği riski artmazken, 600 mg/m² üzerindeki dozlarda risk 14.3 kat artmaktadır (153, 154). Bu ilaçların verilmesinden önce EKO ve EKG ile kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.

Çalışmamızda, %13.8 (n:26) oranında hiperglisemi saptandı, olguların %4.2'sinde indüksiyon, %5.3'ünde ise intensifikasyon döneminde hiperglisemi gelişti. Pui ve ark.'ları (155), indüksiyon döneminde %9.7 oranında, Iyer ve ark.'ları ise (156) intensifikasyon döneminde %10 oranında

hiperglisemi bildirmiştir. ALL'li olgularda, glukokortikoid ve L-asp tedavisine bağlı olarak hiperglisemi gelişebilmekte ve bazı olgularda tedaviye ara verilmesine neden olmaktadır. BFM protokolünde indüksiyon ve intensifikasyon fazlarında yoğun steroid ve L-asp tedavileri bulunmaktadır. Literatürde kemoterapi dışında hiperglisemi açısından ek risk faktörleri; yaşın 10 yaşın üzerinde olması, aile öyküsü, obezite ve Down sendromu olarak tanımlanmıştır (155). Bizim çalışmamızda, 26 olgunun 16'sı (%8.5) on yaşının üzerinde ve 1 (%0.53) olgu ise Down sendromlu idi.

Nötropenik sepsis, kemoterapi alan ALL'li olgularda en sık yaşamı tehdit eden komplikasyondur. Çalışmamızda, 187 olguda toplam 896 ve olgu başına 4.8 nötropenik sepsis atağı saptandı. Bu atakların %41.4'ünde (n:371) odak saptanırken, %23.7'sinde de (n:213) etken izole edildi. En sık odaklar akciğer (%16.1) ve hematojen (%11.0) kaynaklıydı. Ülkemizde Yılmaz ve ark.'nın (157) 70 ALL'li olguda yaptıkları çalışmada, olgu başına 2.6 nötropenik sepsis atağı saptanmış, atakların %47.7'sinde odak saptanırken, %31.4'ünde etkeni izole etmişlerdir. Bakhshi ve ark.'nın (158) yaptığı çalışmada, 266 ALL olgusunda gelişen nötropenik sepsislerin %44'ünde odak saptanırken, en sık olarak akciğer (%27.3) odak olarak bildirilmiştir. Hakim ve ark.'nın (159), 337 kanserli olguda yaptığı çalışmada, nötropenik sepsislerin %47'sinde odak bildirilmiştir. Katsimpardi ve ark.'ları (160), BFM protokolü ile tedavi edilen 86 olguda toplam 610 (olgu başına 7 atak) nötropenik sepsis atağı saptarken, %44.2'sinde etken izole etmişlerdir.

Gelişmiş ülkelerde sıklıkla gram pozitif etkenler izole edilmektedir (161). Gelişmekte olan ülkelerde ise, gram negatif bakteriler baskınlığını sürdürmektedir. Çalışmamızda, izole edilen etkenlerin %52.5'ini gram negatif, %17.3'ünü gram pozitif etkenler oluşturmaktadır. Ülkemizde Aksoylar ve ark.'nın (162) yaptığı çalışmada gram negatif %45, gram pozitif %37, Yılmaz ve ark.'nın (157) çalışmasında gram negatif % 61,8'i, gram pozitif %38 olarak saptanmıştır. Bakhshi ve ark.'ları (158) ise %67 oranında gram negatif etken bildirmiştir.

Son dönemlerde kemoterapi yoğunluğundaki artış nedeniyle, kanserli olgularda fungal enfeksiyon sıklığında giderek artış görülmektedir.

Çalışmamızda invaziv fungal enfeksiyon oranı %13.1 (n:28) olarak saptandı. Bunların %7.9'u (n:17) kanıtlanmış, %5.1'i (n:11) olası fungal enfeksiyondur. Literatürde çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir. Basu ve ark.'nın (163) yaptığı çalışmada, %34'ünü ALL'li olguların oluşturduğu 12.446 pediyatrik kanserli olguda kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon oranı %8 olarak saptanmıştır. Rosen ve ark.'ları (164), 1052 pediyatrik kanserli olguda kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon oranını %4.9 olarak saptamıştır, bu olgularında %67'sini ise akut lökozlü olgular oluşturmaktadır. Ülkemizden Baytan ve ark.'ları (87), 160 hematolojik hastada (129 ALL, 22 AML, 9 Aplastik anemi) %14.3 (n:23) oranında invaziv fungal enfeksiyon saptamıştır. Bu olguların %6.2'si (n:10) kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyonlardır. Ülkemizden yapılan bir diğer çalışmada ise; 52 pediyatrik hematoloji hastasının %15.7 sinde kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon bildirilmiştir (165).

Çalışmamızda, 5 yıllık olaysız sağkalım %82.9, genel sağkalım ise %86.1 olarak saptandı. Literatürde BFM protokolü ile yapılan çalışmalarda, olaysız ve genel sağkalım oranları %70 ile %80 arasında değişmektedir (Tablo-16). Günümüzde riske göre yoğunlaştırılmış kemoterapi protokolleri, çocukluk çağı ALL olgularında relaps riskini anlamlı şekilde azaltmıştır. Çalışmamızda, relaps %10.7 sıklıkla görülmüştür. Literatürde BFM protokolü ile yapılan çalışmalarda ise relaps oranı, %10 ile %15 arasında değişmektedir (166, 168). Çalışmamızda, 187 olgunun 25'i (%13.3) değişik nedenlerden dolayı kaybedilmiştir (Tablo-15). Olguların %6.4'ü tedavi ile ilişkili nedenlerden dolayı kaybedildi (Tablo-17). Remisyondaki olgularda en önemli ölüm nedeni %4.2 (n:8) oranla nötropenik sepsisti. Benzer şekilde; BFM protokolü ile yapılan çalışmalarda, remisyonda nötropenik sepsise bağlı ölüm oranı %2.3 ile %7.3 arasında değişmektedir (157, 166-173). Ülkemizde hala aşı ile önlenabilir hastalıklar nedeniyle ölümler olmaktadır ve bu önemli bir sorundur. Çalışmamızda da 2 (%1) olgu idame döneminde kızamık ve suçiçeğinden kaybedilmiştir.

Tablo-16: Çocukluk çağı ALL olgularında bildirilen sağkalım oranları

Çalışma	Dönem	Olgu sayısı	Süre (yıl)	Olaysız sağkalım (%)	Genel sağkalım (%)
Bizim çalışmamız	1993-2010	187	5	82.9	86.1
Schrappé ve ark. (175). BFM	1981-1995	4699	5	70.4	80.4
Moricke ve ark. (168). BFM	1995-2000	2169	6	79.6	-
Slats ve ark. (173).	1984-1996	875	5	73.6	83.6
Moghrabi ve ark. (172).	1996-2000	491	5	82.0	90.0
Kamps ve ark. (176)	1991-1996	465	5	73.0	83.0
Atay ve ark. (177). BFM	1993-2000	34	5	69.6	73.5
Reiter ve ark. (38) BFM	1986-1990	1114	5	72.0	-
Putti ve ark. (178).	1988-1995	908	6	66.4	-
Arico ve ark (179).	1995-2000	1744	10	72.5	83.6

Tablo-17: Çocukluk çağı ALL olgularında bildirilen tedavi ile ilişkili mortalite oranları.

Çalışma	Dönem	Olgu sayısı	Tedaviyle ilişkili ölüm, n (%)	İndüksiyonda ölüm, n (%)	Remisyonda ölüm, n (%)
Bizim çalışmamız	1993-2010	187	12 (6.4)	1 (0.5)	11 (5.8)
Lund ve ark. (174)	1992-2008	2735	88 (3.2)	34 (1.2)	49 (1.8)
Moricke ve ark. (168). BFM	1995-2000	2169	62 (2.9)	16 (0.7)	33 (1.5)
Hargrave ve ark. (171)	1991-1997	2090	56 (2.7)	25 (1.2)	27 (1.3)
Vilmer ve ark. (170).	1989-1998	2065	76 (3.7)	9 (0.4)	57 (2.8)
Conter ve ark. (167)	1991-1995	1194	38 (3.2)	16 (1.4)	21 (1.8)
Rubnitz ve ark. (169).	1984-1999	1011	36 (3.6)	14 (1.4)	16 (1.7)
Slats ve ark. (173).	1984-1996	875	29 (3.3)	6 (0.7)	14 (1.6)
Prucker ve ark. (166). BFM	1981-1999	896	31 (3.5)	7 (0.8)	24 (2.7)
Moghrabi ve ark. (172).	1996-2000	491	7 (1.4)	4 (0.8)	3 (0.6)

Sonuç

Yoğun kemoterapi protokolleri ile relaps ve dirençli hastalık oranında azalma olmakla birlikte, tedavi ile ilişkili mortalite hala bir sorundur. İndüksiyon ve yüksek risk blok tedavileri sırasında evre-3 ve 4 toksisite daha sık olarak gelişmektedir. Remisyondaki olgularda en önemli mortalite nedeni olarak enfeksiyonlar yer almaktadır. Özellikle protokolün yoğun olduğu protokol-2 döneminde, nütropenik sepsis nedeniyle kayıplar olabilmektedir. Ayrıca, idame tedavisi sırasında veya bitiminden sonra aşı ile önlenemez hastalıklar nedeniyle de kayıplar olabilmektedir. Bu nedenle; olguların tedavi sürecinde ve sonrasında aşılama programlarına dikkat edilmesi çok önemlidir. Uygulayıcılar kemoterapiye bağlı gelişebilecek akut yan etkiler konusunda dikkatli olmalı, erken dönemde uygun antibiyotik ve destek tedavisi ile bu yan etkiler en aza indirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lanskowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). Manual of Peadiatric Hematol and Oncol. 3rd edition. New York: Churchill Livinstone; 2000. 14: 359-411.
2. Elmas SA, Yetgin S, Kuşkonmaz B, Çetin M. Akut Lösemi. Katkı Dergisi 2004; 1: 372-403.
3. Smith MA, Ries LA, Gurney JG, et al. Leukemia. In: Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program 1999: 17-34.
4. Silverman LB, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginburg D, Look AT (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2009. 1135-66.
5. Spector LG, Ross JA, Robison LL, Bhatia S. Epidemiology and Etiology. In: Pui CH (ed). Childhood Leukemias. 2nd edition. New York: Cambridge University Press; 2007. 48-66.
6. Ünal Ş. 1980-2003 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ünitesi'nde lösemi ve myelodisplastik sendrom tanıları alan hastaların retrospektif analizi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2005.
7. Gedikoğlu G, Koç L. Neoplastik hastalıklar. Neyzi O, Koç L (editörler). Çocuk sağlığı ve hastalıkları. 3. cilt. İstanbul: Bayda Yayınları; 1983. 311-65.
8. Leventhal BG. Neoplasm and neoplasm-like stuctures. In: Richard E, Behrman M (eds). Nelson Tekstbook of Pediatrics. 13th edition. Philadelphia: Saunders; 1987. 1077-1100.
9. Peridou E, Trichopoulos D, Dessypris N. Infant leukemia after in utero exposure to radiation from Chernobil. Nature 1996; 382: 352-3.
10. Greaves MF, Colma SM, Beard MEJ. Geographical distributionn of acute lymphoblastic leukemia subtypes: Second Report of the Collaborative Group Study. Leukemia 1983; 7: 27-34.
11. Pavelic ZP, Pavelic L, Gluckman JL, et al. Ekspression of multidrug resistance (MDR1) gene in human normal tissues and head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) Meeting abstract. Anticancer Drugs 1994; 5-12.
12. Tucker M, Meadows A, Ak AR, Boice JJ. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. J Natl Cancer Inst 1987; 78: 459-60.
13. Kirsh IR. Molecular biology of leukemias. Peadiatr Clin North Am 1988; 35: 693-727.
14. Bittencourt AL, Primo J, Oliveira MF. Manifestations of the human T-cell lymphotropic virus type I infection in childhood and adolescence. J Peiatr 2006; 82: 411-20.

15. Tubergen DG, Bleyer A. The Leukemias. In: Behrman RE, Kliepman RM, Jenson UB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia: Saunders; 2004. 1694-98.
16. Apak H. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Sempozyumu No:45. Kasım 2005: 155-9.
17. Neimenger CM, Sallan SE. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of infancy and childhood. 4th edition. Philadelphia: W.B.Saunders; 1993. 1249-87.
18. Margolin JF, Poppack DG, et al. ALL. In: Pizzo PA, Poppack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. 409-47.
19. Barnard DR. Morphologic, immunologic and cytogenetic classification of ALL in childhood. Leukemia 1996; 10: 5-12.
20. Schumacher HR, Shrit MA, Kowal-Vern A, et al. Acute leukemia and related entities. Arch Pathol Lab Med 1991; 115: 331-7.
21. Lanzkowsky P. Leukemias. In: Lanzkowsky P (ed). Manual of Pediatric Hematology Oncology. 4th edition. London: Elsevier Academic Press; 2005. 415-53.
22. Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG. Acute Lymphoblastic and Myeloblastic Leukemia. In: Nathan DG (ed). Hematology of Infancy and Childhood. 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2009. 298-374.
23. Pui CH (ed). Childhood Leukemias. 2nd edition. New York: Cambridge University Press; 2006.
24. Poppack DG, Margolin JF. Management of common cancers of childhood. In: Poppack DG (ed). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 1st edition. Philadelphia: Saunders; 1997. 409-504.
25. Kinney MC, Lukens JN. Classification and differentiation of the acute leukemias. In: Lee G, Foerster J, Lukens J (eds). Wintrobe's Clinical Hematology. 12th edition. Philadelphia: Williams and Wilkins Comp; 2007. 2209-24.
26. Celkan T. Akut lösemiler. Klinik Gelişim Dergisi 2007; 20: 14-32.
27. Lichtman MA, Beutler E, Selishon U, Kaushanasky K, Kipss TU. Acute Lymphoblastic leukemia and Acute Myeloid Leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E (eds). Williams Hematology 7th Edit. New York: McGraw Hill; 2007. 87-91.
28. Owen P, Smith M, Hann LM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ, Hann LM, Owen P (eds.) Pediatric Hematology. 3rd edition. New York: Blackwell Publishing 2006. 450-81.
29. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease: Acute lymphoblastic leukemia. N Eng J Med 2004; 350: 1535-48.
30. Williams DL, Tsiatis A, Brodeur GM, et al. Prognostic importance of chromosome number in 136 untreated children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1982; 60: 864-71.
31. Uçkun FM, Gajpeczalska KJ, Provisor AJ, Heerama NA. Immunophenotype karyotype associations in human lymphoblastic leukemia. Blood 1989; 73: 271-80.

32. Look AT. The emerging genetics of acute lymphoblastic leukemia. Clinical and biological implications. *Semin Oncol* 1985; 12: 992-1004.
33. Yunis JJ, Brunning RD. Prognostic significance of chromosomal abnormalities in acute leukemias and myelodysplastic syndromes. *Clin Haematol* 1986; 15: 597-620.
34. Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA. In: Kantarjian HM, Wolff RA (eds). *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*. 1st edition. New York: McGraw-Hill; 2007. 192-3.
35. McKenna RW. Multifaceted Approach to the Diagnosis and classification of Acute Leukemia. *Clinical Chemistry* 2000; 46: 1252-59.
36. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of Trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000; 95: 3310-22.
37. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia: 30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993; 329: 1289-95.
38. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood ALL patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 84: 3122-33.
39. Crist W, Pullen J, Dowell B, et al. Clinical and biological features predict a poor prognosis in acute lymphoid leukaemias in infants: a Paediatric Oncology Group study. *Blood* 1986; 67: 135-40.
40. Gaynon PS, Steinherz PG, Bleyer WA, et al. Improved therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a follow-up report of the Children's Cancer Group Study CCG-106. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2234-42.
41. Chessells JM, Richards SM, Bailey CC, Lilleyman JS, Eden OB. Gender and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: report from the MRC UKALL trials. *Br J Haematol* 1995; 89: 364-72.
42. Uçkun FM, Sensel MG, Sun L, et al. Biology and treatment of childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998; 91: 735-746.
43. Arico M, Basso G, Mandelli F, et al. Good steroid response in vivo predicts a favorable outcome in children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1995; 75: 1684-93.
44. Hann I, Vora A, Harrison G, et al. Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: results of MRC UKALL XI. protocol. *Br J Haematol* 2001; 113: 103-14.
45. Raimondi SC, Pui C-H, Hancock ML, Behm FG, Filatov L, Rivera GK. Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1996; 10: 213-24.
46. McLean TW, Ringold S, Neuberg D, et al. TEL/AML-1 dimerizes and is associated with a favorable outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 88: 4252-8.
47. Pui C-H, Frankel LS, Carroll AJ, et al. Clinical characteristics and

- treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4;11) (q21;q23): a collaborative study of 40 cases. *Blood* 1991; 77: 440-7.
48. Aric M, Schrappe M, Harbott J, et al. Prednisone good response (PGR) identifies a subset of t(9;22) childhood acute lymphoblastic leukemia at lower risk for early leukemia relapse. *Blood* 1997; 90: 2494-8.
 49. Pui C-H, Campana D, Evans WE. Childhood acute lymphoblastic leukaemia: current status and future prospectives. *Lancet Oncol* 2001; 2: 597-607.
 50. Szczepanski T, Orfao A, van der Velden V, et al. Minimal residual disease in leukaemia patients. *Lancet Oncol* 2001; 2: 409-17.
 51. Pui CH, Crist WM. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH (ed). *Childhood Leukemias*. 2nd edition. UK: Cambridge University Press; 1999. 288-312.
 52. Ravindranath Y. Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2003; 15: 23-35.
 53. Selawry OS, Hananian J. Vincristine Treatment of Cancer in Children. *Jama* 1963; 183: 741-6.
 54. Riehm H, Gadner H, Henze G, et al. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL- BFM studies. In: Büchner T, Schellong G, Hiddemann W, Ritter J (eds). *Haematology and Blood Transfusion*. 1st edition. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag; 1990. 439-50.
 55. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Children's Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1993; 11: 527-37.
 56. Hill FG, Richards S, Gibson B, et al. Successful treatment without radiotherapy: results of the CNS treatment trial MRC UKALL XI. *Br J Haematol* 2004; 124: 33-46.
 57. Mitchel C, Richards S, Kinsey S, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood ALL. Results of the UK-ALL 97 randomized trial. *Br J Haematol* 2005; 129: 734-45.
 58. Ochs J, Rivera G, Berg R, et al. Central nervous system morbidity following an initial isolated central nervous system relapse and its subsequent therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1985; 3: 622-6.
 59. Freeman JE, Johnston PGB, Voke JM. Somnolence after prophylactic cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br Med J* 1973; 1: 523.
 60. Frei E, Karon M, Robert H, et al. The effectiveness of combinations of antileukemia agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood* 1965; 26: 642-56.
 61. Veerman AJP, Hählen K, Kamps WA, et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: results of protocol ALL VI from the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 911-

- 18.
62. Frost L, Richards DS, Goodeve A, et al. Late relapsing childhood lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 90: 560-1.
 63. George SL, Aur RJA. A reappraisal of the results of stopping therapy in childhood leukemia. *N Engl J Med* 1979; 330: 269-73.
 64. Eden OB, Lilleyman JS, Richards S, Shaw MP, Peto J. Results of Medical Research Council Childhood Leukaemia Trial UKALL VIII (report to the Medical Research Council on behalf of the Working Party on Leukaemia in Childhood). *Br J Haematol* 1991; 78: 196.
 65. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948; 238: 787-96.
 66. Gaynon PS, Carrel AL. Glucocorticoid therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Adv Exp Med Biol*.1999; 457: 593-605.
 67. Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, et al. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1991; 19: 269-275.
 68. Panosyan EH, Grigoryan RS, Avramis IA, et al. Deamination of glutamine is a prerequisite for optimal asparagine deamination by asparaginases in vivo (CCG-1961). *Anticancer Res* 2004; 24: 1121-5.
 69. Holcenberg J. Optimal asparaginase therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 273-4.
 70. Priest JR, Ramsay NKC, Bennett AJ, Krivit W, Edson JR. The effect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1982; 100: 990-5.
 71. Çetin M, Yetgin S, Kara A, et al. Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of Lasparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Med* 1994; 25: 219-29.
 72. Alvarez OA, Zimmerman G. Pegaspargase-induced pancreatitis. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 200-5.
 73. Cremer P, Lakomek M, Beck W, Prindull G. The effect of L-asparaginase on lipid metabolism during induction chemotherapy of childhood lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 64-7.
 74. Boos J, Werber G, Ahlke E, et al. Monitoring of asparaginase activity and asparagine levels in children on different asparaginase preparations. *Eur J Cancer* 1996; 32: 1544-50.
 75. Weiss RB. Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol* 1992; 19: 458-77.
 76. Land VJ, Sutow WW, Fernbach DJ, Lane DM, Williams TE. Toxicity of L-asparaginase in children with advanced leukemia. *Cancer* 1972; 30: 339-47.
 77. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2002; 16: 225-43.
 78. Akarsu S, Yılmaz E, Aygün D, Gözdaşoğlu S. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda L-Asparajinaz tedavisi ve komplikasyonları. *Türk Pediatri Arşivi* 2004; 39: 162-70.

79. Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem* 1996; 42: 1322-9.
80. Mcintosh S, Davidson DL, O'Brien RT, Pearson HA. Methotrexate hepatotoxicity in children with leukemia. *J Pediatr* 1977; 90: 1019-21.
81. Lennard L, Lilleyman JS. Variable mercaptopurine metabolism and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1816-26.
82. Hann I, Vora A, Richards S. Results from MRC UKALL XI and ALL 97. *Leukaemia* 2000; 14: 356-63.
83. Steentoft A, Worm K. The Toxicity of Cytarabine. *Drug Saf* 1990; 5: 7-27.
84. Lauer SJ, Camitta BM, Leventhal BG, et al. Intensive alternating drug pairs for treatment of high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group pilot study. *Cancer* 1993; 71: 2854-61.
85. Pui C-H, Behn FG, George SL, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 1989; 321: 136-42.
86. Sevinir B, Demirkaya M, Baytan B, Güneş AM. Hyperuricemia and tumor lysis syndrome in children with non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Hematol* 2011; 28: 52-59.
87. Baytan B, Güneş AM, Çelebi S, Günay Ü. Invasive fungal diseases in children with hematologic disorders. *Turk J Hematol* 2009; 26: 190-6.
88. Ritter J, Roos N. Special aspects related to invasive fungal infections in children with cancer. *Baillière's Clin Infect Dis* 1995; 2: 179-204.
89. Hughes WT, Rivera GK, Lott L, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1627-32.
90. Caruso V, Iacoviello L, Castelnovo AD, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006; 108: 2216-22.
91. Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. *Blood* 2009; 114: 5146-51.
92. Lucchini G, Grioni D, Colombini A, et al. Encephalopathy Syndrome in Children With Hemato-Oncological Disorders Is Not Always Posterior and Reversible. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 629-33.
93. Raetz EA, Salzer WL. Tolerability and Efficacy of L-Asparaginase Therapy in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32: 554-63.
94. Bay A, Öner AF, Cesur Y ve ark. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Olgularında L-Asparajinaz'a Bağlı Toksikite. *Van Tıp Dergisi* 2005; 12: 149-52.
95. Belgaumi AF, Bakrah MA, Mahr MA, et al. Dexamethasone-Associated Toxicity during Induction Chemotherapy for Childhood

- Acute Lymphoblastic Leukemia Is Augmented by Concurrent Use of Daunomycin. *Cancer* 2003; 97: 2898-2903.
96. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1738-43.
 97. Poplack DG, Brouwers P. Adverse sequelae of central nervous system therapy. *Clin Oncol* 1985; 4: 263.
 98. Jankovic M, Scotti G, Riccardi R, et al. Correlation between cranial computed tomography scans at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukaemia and central nervous system relapse. *Lancet* 1988; 2: 1212-14.
 99. Moell C, Marky L, Hovi L, et al. Cerebral irradiation causes blunted pubertal growth in girls treated for acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 375-9.
 100. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 325: 1330-6.
 101. Bessho F, Ohta K, Akanuma A. Dosimetry of radiation scattered to thyroid gland from prophylactic cranial irradiation for childhood leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11: 47-53.
 102. Hartman A, Bos C, Stijnen T, Pieters R. Decrease in Motor Performance in Children with Cancer Is Independent of the Cumulative Dose of Vincristine. *Cancer* 2006; 106: 1395-1401.
 103. Patıroğlu T, Karakükçü M, Kezer HM, Özdemir MA. Endocrine Complications Because Of Chemoradiotherapy in Children With Leukemia. *Erciyes Medical Journal* 2007; 29: 439-43.
 104. Apak H, Ekici B, Albayram S, et al. The impact of low dose methotrexate on cerebral complications in acute lymphoblastic leukemia treatment. *Türk Ped Arş* 2009; 44: 62-7.
 105. Moore IM, Miketova P, Hockenberry M, et al. Methotrexate-Induced Alterations in Beta-Oxidation Correlate With Cognitive Abilities in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Res Nurs* 2008; 9: 311-19.
 106. Henze G, Fengler R, Stackelberg A, Kretschmann A. Protocol for the Treatment of Children with Relapsed acute Lymphoblastic Leukemia. *ALL-REZ BFM* 2002; 2003. 125.
 107. Ragab AH, Abdel-Mageed A, Jonathan J, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcome of Children With Acute Lymphocytic Leukemia and Down's Syndrome. *Cancer* 1991; 67: 1057-63.
 108. Costea I, Moghrabi A, Laverdiere C, Graziani A, Krajinovic M. Folate cycle gene variants and chemotherapy toxicity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2006; 91: 1113-16.
 109. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28: 7-14.
 110. Consensus Conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988; 260: 2700-3.
 111. Weiskopf RB. Do we know when to transfuse red cells to treat acute

- anemia? *Transfusion* 1998; 38: 517-21.
112. Finazzi G. Prophylactic Platelet Transfusion in Acute Leukemia: Which Threshold should be Used? *Haematologica* 1998; 83: 961-2.
 113. Scott M, Samuel L, Leonard MH, et al. Indications for platelet transfusion in children with acute leukemia. *American Journal of Hematology* 1982; 12: 347-356.
 114. Sitaresmi MN, Mostert S, Purwanto I, et al. Chemotherapy-Related Side Effects in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Indonesia: Parental Perceptions. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2009; 26: 198-207.
 115. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations. *Oncologist* 2007; 12: 1143-50.
 116. Anirudhan A, Bakhshi S, Xess I, Broor S, Arya LS. Etiology and Outcome of Oral Mucosal Lesions in Children on Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian Pediatrics* 2008; 45: 47-51.
 117. Figliolia SLC, Oliveira DT, Pereira MC, et al. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: analysis of 169 paediatric patients. *Oral Dis.* 2008; 14: 761-6.
 118. Napeñas JJ, Brennan MT, Farah K, et al. Relationship between mucositis and changes in oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Pathol* 2007; 103: 48-59.
 119. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100: 2026-46.
 120. Stone R, Şiedner MC, Smiet ACM. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9: 24-32.
 121. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: A guide for nurses. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004; 21: 281-7.
 122. Potting CMJ, Uitterhoeve R, Scholte W, et al. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *European Journal of cancer care* 2006; 15: 431-9.
 123. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 2010; 2: 51-63.
 124. Maroun JA, Anthony LB, Blais N, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol.* 2007; 14: 13-20.
 125. Kantar M, Kosova B, Çetingül N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009; 50: 912-7.
 126. Horinouchi M, Yagi M, Imanishi H, et al. Association of genetic polymorphisms with hepatotoxicity in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia or lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27: 344-54.

127. Warriar AR, Rejiv R, Biswajit D, Ramanan SG, Sagar TG. High-dose methotrexate in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: Toxicity profile and comparison of tolerability between two dosage schedules. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15-16.
128. Totan M, Ak AR, Albayrak D. Yüksek Doz Metotreksat Tedavisine Bağlı Karaciğer ve Böbrek Toksisitesi. *T Klin Pediatri* 1999; 8: 185-8.
129. Farrow AC, Buchanan GR, Zwiener RJ, et al. Serum aminotransferase elevation during and following treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 1560-6.
130. Green DM, Brecher MI, Blumenson LE, et al. The Use of Intermediate Dose Methotrexate in Increased Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1982; 50: 2722-27.
131. Cohen IJ. High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphatic leukemia. *Blood* 2008; 112: 910-14.
132. Frei E, Blum RH, Pitman SW, et al. High dose methotrexate with leucovorin rescue. *Am J Med* 1980; 68: 370-6.
133. Wössmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmermann M, Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/ leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Annals of Hematology* 2003; 82: 160-5.
134. Truong TH, Beyene J, Hitzler J, Abla O, Maloney AM, Weitzman S, Sung L. Features at Presentation Predict Children With Acute Lymphoblastic Leukemia at Low Risk for Tumor Lysis Syndrome. *Cancer* 2007; 110: 1832-9.
135. Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 16; 6.
136. Eaddy M, Seal B, Tangirala M, Davies EH, O'Day K. Economic comparison of rasburicase and allopurinol for treatment of tumor lysis syndrome in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67: 2110-4.
137. Kaya Z, Gursel T, Bakkaloglu SA, et al. Evaluation Of Renal Function In Turkish Children Receiving BFM-95 Therapy For Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24: 257-67.
138. Goldman RL, Warner NE. Hemorrhagic cystitis and cytomegalic inclusions in the bladder associated with cyclophosphamide therapy. *Cancer* 1970; 25: 7-11.
139. Liedberg CF, Rausing A, Langeland P. Cyclophosphamide hemorrhagic cystitis. *Scand J Urol Nephrol* 1970; 4: 183-90.
140. De Jonge MJ, Verweij J. Renal toxicities of chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33: 68-73.
141. Lawrence HJ, Simone J, Aur RJ. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in children with leukemia. *Cancer* 1975; 36: 1572-6.
142. Ören H, Devecioğlu O, Ertem M, et al. Analysis of pediatric thrombotic

- patients in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 573-83.
143. Göttl UN, Ahlke E, Fleischhack G, et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): prednisone versus dexamethasone administration. *Blood* 2003; 101: 2529-33.
 144. Athale UH, Chan AKC. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia: epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Thrombosis Res* 2003; 111: 125-31.
 145. Athale UH, Siciliano SA, Crowther M, Barr RD, Chan AK. Thromboembolism in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute protocols: effect of age and risk stratification of disease. *Br J Haematol* 2005; 129: 803-10.
 146. Baytan B, Özdemir Ö, Demirkaya M, Evim MS, Güneş AM. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Induced by Cancer Chemotherapy. *Pediatr Neurol* 2010; 43: 197-201.
 147. Laat P, Winkel ML, Devos AS, Berrevoets CE, Pieters R, Heuvel-Eibrink MH. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood cancer. *Annals of Oncology* 2011; 22: 472-8.
 148. Müller HJ, Beier R, Löning L, et al. Pharmacokinetics of native *Escherichia coli* asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment. *Br J Haematol* 2001; 114: 794-9.
 149. Woo MH, Hak LJ, Storm MC, et al. Hypersensitivity or Development of Antibodies to Asparaginase Does Not Impact Treatment Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: 1525-32.
 150. Soyer OU, Aytaç S, Tuncer A, et al. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 895-9.
 151. Kara S, Çelik N, Cevit Ö, Toksoy HB, İçağasıoğlu D. L-Asparaginaz Alerjisi Sürekli Adrenalin İnfüzyonu Eşliğinde Yapılan Desensitizasyonla Aşılabilir mi? *Yeni Tıp Dergisi* 2010; 27: 129-31.
 152. Horton TM, Sposto R, Brown P, et al. Toxicity assessment of molecularly targeted drugs incorporated into multiagent chemotherapy regimens for pediatric acute lymphocytic leukemia (ALL): Review from an international consensus conference. *Pediatric Blood & Cancer* 2010; 54: 872-8.
 153. Brouwer CA, Gietema JA, Berg P, et al. Low-dose anthracyclines in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): no cardiac deterioration more than 20 years post-treatment. *J Cancer Surviv* 2007; 1: 255-60.
 154. Kremer LCM, Pal HJ, Offringa M, et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Annals of Oncology* 2002; 13: 819-29.
 155. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving sc L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981; 99: 46-50.
 156. Iyer RS, Rao SR, Pai S, Advani SH, Magrath IT. L-asparaginase

- related hyperglycemia. *Indian J Cancer* 1993; 30: 72-6.
157. Yılmaz Ş, Ören H, Demircioğlu F, İrken G. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with BFM protocols. *Pediatric Hematology and Oncology* 2008; 25: 195-204.
 158. Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 25: 385-92.
 159. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur A. Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children with Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31: 623-9.
 160. Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A, et al. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment. *Support Care Cancer* 2006; 14: 277-84.
 161. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A Prospective Study on the Epidemiology of Febrile Episodes during Chemotherapy-Induced Neutropenia in Children with Cancer or after Hemopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45: 1296-1304.
 162. Aksoylar S, Çetingül N, Kantar M, et al. Meropenem plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus netilmicin as empiric therapy for high-risk febrile neutropenia in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21: 115-23.
 163. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of Stay and Mortality Associated With Febrile Neutropenia Among Children With Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7958-66.
 164. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 135-40.
 165. Aytaç S, Yildirim I, Ceyhan M, et al. Risks and outcome of fungal infection in neutropenic children with hematologic diseases. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 121-5.
 166. Prucker C, Attarbaschi A, Peters C, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Munster study group. *Leukemia* 2009; 23: 1264-9.
 167. Conter V, Arico M, Valsecchi MG, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute lymphoblastic leukemia studies, 1982-1995. *Leukemia* 2000; 14: 2196-204.
 168. Moricke A, Reiter A, Zimmermann 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: 4477-89.
 169. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: The St. Jude experience. *Cancer* 2004; 101: 1677-84.

170. Vilmer E, Suci S, Ferster A, et al. Long-term results of three randomized trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: A CLCG-EORTC report, Children Leukemia Cooperative Group. *Leukemia* 2000; 14: 2257-66.
171. Hargrave DR, Hann II, Richards SM, et al. Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Haematol* 2001; 112: 293-9.
172. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 109: 896-904.
173. Slats AM, Egeler RM, van den Berg A, et al. Causes of death-other than progressive leukemia-in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): The Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia* 2005; 19: 537-44.
174. Lund B, Asberg A, Heyman M, et al. Risk Factors for Treatment Related Mortality in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 551-9.
175. Schrappe M, Stanulla M. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Ching-Hon Pui (ed). *Treatment of Acute Leukemias*. 2nd edition. New Jersey: Humana Press; 2003. 87-104.
176. Kamps WA, Bökkerink JPM, Hakvoort-Cammel FG AJ, et al. BFM-oriented treatment for children with acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation and treatment reduction for standard risk patients: results of DCLSG protocol ALL-8 (1991-1996). *Leukemia* 2002; 16: 1099-1111.
177. Atay AA, Kürekçi AE, Kesik V ve ark. Akut lenfoblastik lösemili olgularımızın retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005; 47: 183-6.
178. Putti MC, Rondelli R, Cocito MG, et al. Expression of Myeloid Markers Lacks Prognostic Impact in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: Italian Experience in AIEOP-ALL 88-91 Studies. *Blood* 1998; 92: 795-801.
179. Arico´ M, Baruchel A, Bertrand Y, et al. The Seventh International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop Report: Palermo, Italy. *Leukemia* 2005; 19: 1145-52.

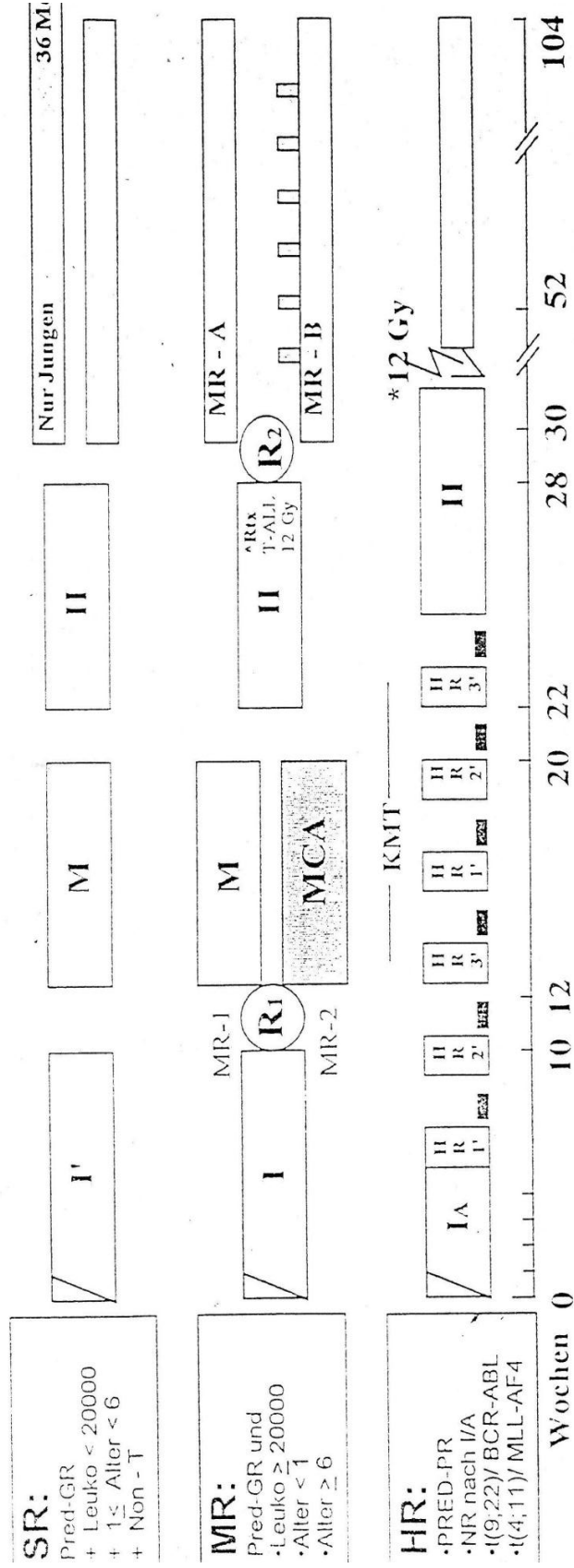
EKLER

EK-1: Kısaltmalar

Akut böbrek yetmezliği	ABY
Akut lenfoblastik lösemi	ALL
Akut miyeloblastik lösemi	AML
Alanin aminotransferaz	ALT
Amerika Birleşik Devletleri	ABD
Antitrombin-III	AT-III
Aspartat aminotransferaz	AST
Berlin-Frankfurt-Münster	BFM
Beyin omurilik sıvısı	BOS
Cluster of Differentiation	CD
Common ALL antijeni	CALLA
Cytarabin arabinozid	ARA-C
Deoksiribonükleik asit	DNA
Ekokardiyografi	EKO
Elektrokardiyografi	EKG
French-American-British	FAB
Hipertansiyon	HT
Human T-lymphotropic virüs	HTLV
İmmunglobulin	Ig
İndüksiyon	İND
Kemik iliği transplantasyonu	KİT
Konjestif kalp yetmezliği	KKY
Konsolidasyon	KONS
Laktat Dehidrogenaz	LDH
L-asparaginaz	L-asp
Minimal rezidüel hastalık	MRD
Metotreksat	Mtx

Mutlak nötrofil sayısı	AGS
Non-Hodgkin lenfoma	NHL
Orta risk grubu	ORG
Peryodik Asit Shift	PAS
Posterior reversible ensefalopati	PRES
Protokol	Prot
Protein-C	PC
Protein-S	PS
Santral sinir sistemi	SSS
Standart deviasyon	SD
Standart risk grubu	SRG
Taze donmuş plazma	TDP
Terminal deoksinükleotidil transferaz	TdT
Tümör lizis sendromu	TLS
Ultrasonografi	USG
Vinkristin	VCR
Yüksek risk grubu	YRG

ALL - BFM 95



I' Protokoll I; Nur 2 x 30mg/m² DNR (Tag 8+15) **(R1)** Randomisierung 1: Prot. M vs. MCA (HD-MTX + ARA-C)

(R2) Randomisierung 2: DEXA/VCR Pulse vs. Standard Erhaltungstherapie.

(R1) DEXA/VCR Pulse

(R2) G-CSF ab 3. Tag nach Blockende Steuerungsregeln im Text

(R3) ZNS-Bestrahlung 1. * Rtx / präventiv mit 12 Gy : nur T-ALL (MR) und HR mit 18 Gy >= 2 J., 12 Gy >= 1 - < 2 J. 2. ZNS positiv mit 0 Gy < 1 Jahr

KMT: laut Indikationskatalog

EK-3: BFM-95 Protokoll-1

Therapiestudie ALL-BFM 95: Protokoll I

Therapiezeitpunkt MR

Bitte Applikationsdatum, Dosis(reduktion), Verzögerungen, Allergien und Komplikationen eintragen!

Beginn Phase 1

KG= _____ kg KL= _____ cm
 KOF= _____ m²

PRED 60 mg/m²/d p.o. = _____ mg

VCR 1,5 mg/m²/d i.v. = _____ mg

DNR 30 mg/m²/d p.i.(1h) = _____ mg

ASP 5 000 E/m²/d p.i. (1h) = _____ E
 (Medac)

Bei Wechsel zu ASP von Bayer oder Spaywood 10.000 E/m²

Beginn Phase 2

KG= _____ kg KL= _____ cm
 KOF= _____ m²

CPM 1 000 mg/m²/d p.i. (1h) (+MESNA) = _____ mg

ARA-C 75 mg/m²/d i.v. = _____ mg

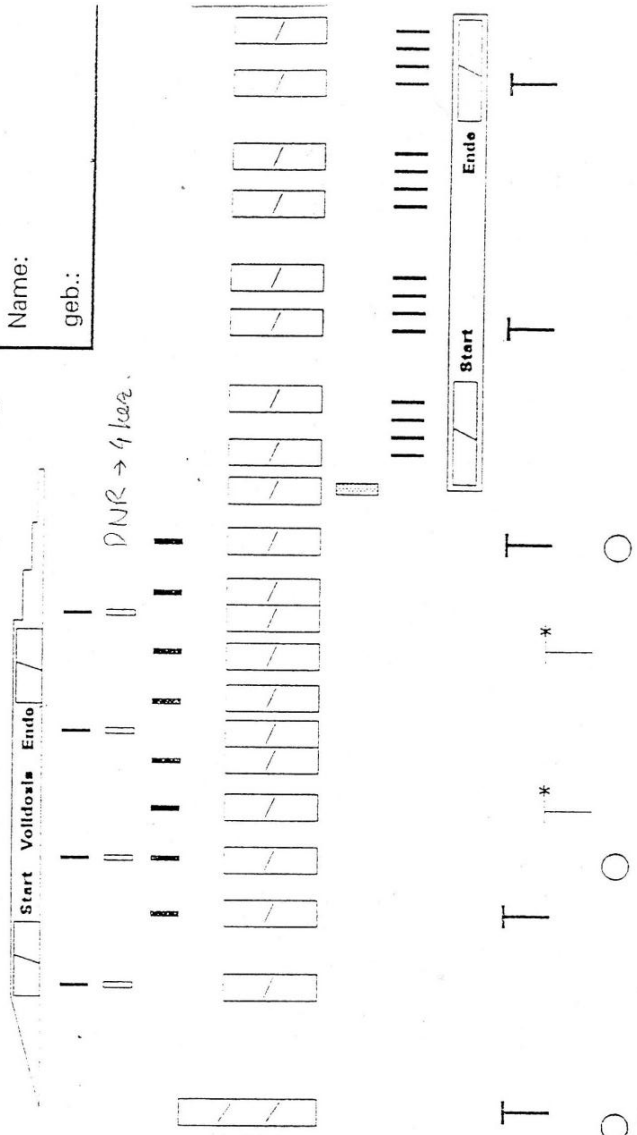
MP 60 mg/m²/d p.o. = _____ mg

MTX i.th. = _____ mg

Dosis nach Alter: <1 1 2 >=3 Jahre
 6 8 10 12 mg MTX

• Bei initialem ZNS-Befall **KMP**
 zusätzl. MTX i.th. Tag 18 u. 27

Klinik: _____
 Name: _____
 geb.: _____



Protokolltag 1 8 15 22 29 36 43 50 57

Bitte füllen Sie je einen **Toxizitätsbogen** für Phase 1 und Phase 2 aus!

Tag 33: Vollständige Remission?
 Ja
 Nein, da >5% Blasten im KM
 Blasten im Liquor
 Mediastinaltumor am Tag 3
 >= 30% der initialen Größ.

Besonderheiten im Therapieverlauf:
 Thrombose: Nein Ja, am: _____
 Blutung: Nein Ja, am: _____
 Langzeitverweilkatheter: Nein Ja, impl. am: _____
 Systemart: Portsystem Sonstige: _____

Unterschrift _____

Nach Abschluss d. Therapiephase bitte eine Kopie d. Plans u. d. Toxizitätsbogens an d. Studienleitung: Prof. Dr. H. Riehm, Medizinische Hochschule Hannover, Abt. Kinderheilkunde IV, 30623 Hannover

EK-4: BFM-95 Protokoll-M

Therapiestudie ALL-BFM 95: Protokoll M

Therapiezeitpunkt: SR MR-1

Bitte Applikationsdatum, Dosis(reduktion), Verzögerungen, Allergien und Komplikationen eintragen!

Name: _____ geb.: _____ kg, Länge: _____ cm => KOF: _____ m²

Datum									

MP 25 mg/m²/d p.o. = _____ mg

HD-MTX 5 g/m² p.i. (24 h) 10% in 0.5h = _____ g

90% in 23.5h = _____ g

LCV/Rosco: s. Infusionsplan Protokoll MR 1 und LCV-Rosco-Schema im Anhang

MTX l.th. _____ mg

Dosis nach Alter: <1 1 2 >=3 Jahre

6 8 10 12 mg MTX



MTX-Spiegel / LCV-Rosco

MTX [µmol/l] / LCV [mg]

24 h _____

36 h _____

42 h _____

48 h _____

54 h _____

Bitte füllen Sie auch für jeden MTX-Kurs einen **Toxizitätsbogen** aus!

EK-5: BFM-95 HR-1 Protokoll

Therapiestudie ALL-BFM 95: Block HR-1'

Therapiezeitpunkt HR

Bitte Applikationsdatum, Dosis(reduktion), Verzögerung, Allergien und Komplikationen eintragen!

Name: _____ geb.: _____ Gewicht: _____ kg, Länge: _____ cm => KOF: _____ m²

DEXA p.o. 20 mg/m²/d = _____ mg
VCR i.v. 1,5 mg/m² (max. 2 mg) = _____ mg
* Kein VCR im 1. HR-1 Block (nach Prot. I/A)
ID-ARA-C p.i. (3h) 2 g/m² (12-stdl.) = _____ g
ID-MTX p.i. (24h) 5 g/m² = _____ g
mit LCV-Rescue
CPM p.i. (1h) 200 mg/m² (12-stdl.) = _____ mg
mit MESHA (Std. 0, 4, 8 nach Inf. von CPM, je 70 mg/m²)
ASP p.i. (6h) 25 000 E/m² = _____ E
Asparaginase von Medac Bayer Spoywood
MTX

6	ARA-C	PRED	i.th.	= _____ / _____ / _____ mg
8	16	4	mg	bei Alter < 1 Jahr
10	20	6	mg	bei 1 <= Alter < 2 Jahre
12	26	8	mg	bei 2 <= Alter < 3 Jahre
	30	10	mg	bei Alter >= 3 Jahre

Tag 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6
 Datum _____ / _____ / _____

Untersuchungen vor Blockbeginn: Patient in Remission? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Leukozyten : _____ /mm ³ Granulozyten : _____ % Thrombozyten : _____ /mm ³		HLA identischen Spender gefunden? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja KMT geplant? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Datum/Zeitpunkt: _____
---	--	--

MTX-Spiegel / LCV-Rescue
 (µmol/l) [mg]
 24 h _____
 36 h _____
 42 h _____
 48 h _____
 54 h _____

Bitte füllen Sie auch einen **Toxizitätsbogen** aus!

Unterschrift _____

EK-6: BFM-95 HR-2 Protokoll

Therapiestudie ALL-BFM 95: Block HR-2'

Therapiezeitweilig HR

Bitte Applikationsdatum, Dosis(reduktion), Vorzählgruppen, Allergien und Komplikationen eintragen!

Name: _____ geb.: _____ kg, Länge: _____ cm => KOF: _____ m²

DEXA	p.o.	20 mg/m ² /d	=	_____ mg
VDS	i.v.	3 mg/m ² (max. 5 mg)	=	_____ mg
DNR	p.i. (24h)	30 ng/m ²	=	_____ mg
HD-MTX mit LCV-Rescue	p.i. (24h)	5 g/m ²	=	_____ g
IFO mit MESNA (Std. 0, 4, 8 nach Inf. von IFO, je 300 mg/m ²)	p.i. (1h)	800 mg/m ² 12 stdl.	=	_____ mg
ASP Asparaginase von <input type="checkbox"/> Medac <input type="checkbox"/> Bayer <input type="checkbox"/> Speywood	p.i. (6h)	25 000 E/m ²	=	_____ E
MTX	ARA-C	PRED	i.th.	= _____ / _____ / _____ mg
6	16	4	mg	bei Alter < 1 Jahr
8	20	6	mg	bei 1 <= Alter < 2 Jahre
10	26	8	mg	bei 2 <= Alter < 3 Jahre
12	30	10	mg	bei Alter >= 3 Jahre

* nur bei initialem ZNS-Befall

Untersuchungen vor Blockbeginn: Patient in Remission? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Leukozyten : _____ /mm ³ Granulozyten : _____ % Thrombozyten : _____ /mm ³	HLA identischen Spender gefunden? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja KMT geplant? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Datum/Zeitpunkt: _____	MTX-Spiegel / LCV-Rescue (µmol/l) [mg]
Tag 1 _____ Datum _____ Tag 2 _____ Datum _____ Tag 3 _____ Datum _____ Tag 4 _____ Datum _____ Tag 5 _____ Datum _____ Tag 6 _____ Datum _____	24 h _____ 36 h _____ 42 h _____ 48 h _____ 54 h _____	Bitte füllen Sie auch einen Toxizitätsbogen aus!

EK-7: BFM-95 HR-3 Protokoll

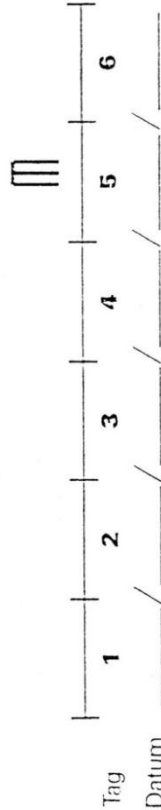
Therapiestudie ALL-BFM 95: Block HR-3' Therapiezeitpunkt HR

Bitte Applikationsdatum, Dosis(reduktion), Verzögerungen, Allergien und Komplikationen eintragen!

Name: _____ geb.: _____ kg, Länge: _____ cm => KOF: _____ m²

DEXA p.o. 20 mg/m²/d = _____ mg
IID-ARA-C p.i. (3h) 2 g/m² (12-stdt.) = _____ g
VP-16 p.i. (1h) 100 mg/m² (12-stdt.) = _____ mg
ASP p.i. (6h) 25 000 E/m² = _____ E
 Asparaginase von Medac Bayer Speywood

MTX _____ mg i.th. = _____ mg
 bei Alter < 1 Jahr
 bei 1 <= Alter < 2 Jahre
 bei 2 <= Alter < 3 Jahre
 bei Alter >= 3 Jahre



Untersuchungen vor Blockbeginn: Patient in Remission? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Leukozyten : _____ /mm ³ Granulozyten : _____ % Thrombozyten : _____ /mm ³	HLA Identischen Spender gefunden? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja KMT geplant? <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Datum/Zeitpunkt: _____
---	--

Bitte füllen Sie auch einen **Toxizitätsbogen** aus!

EK-8: BFM-95 Protokoll-2

Therapiestudie ALL-BFM 95: Protokoll II

Beginn Phase 1

KG= kg KL= cm
 KOF= m²

DEXA 10 mg/m²/d p.o. = mg
 VCR 1,5 mg/m²/d i.v. (max. 2,0 mg) = mg
 DOX 30 mg/m²/d p.i.(1h) = mg
 ASP 10 000 E/m²/d = E
 Asparaginase von Medac Bayer Speywood

Beginn Phase 2

KG= kg KL= cm
 KOF= m²

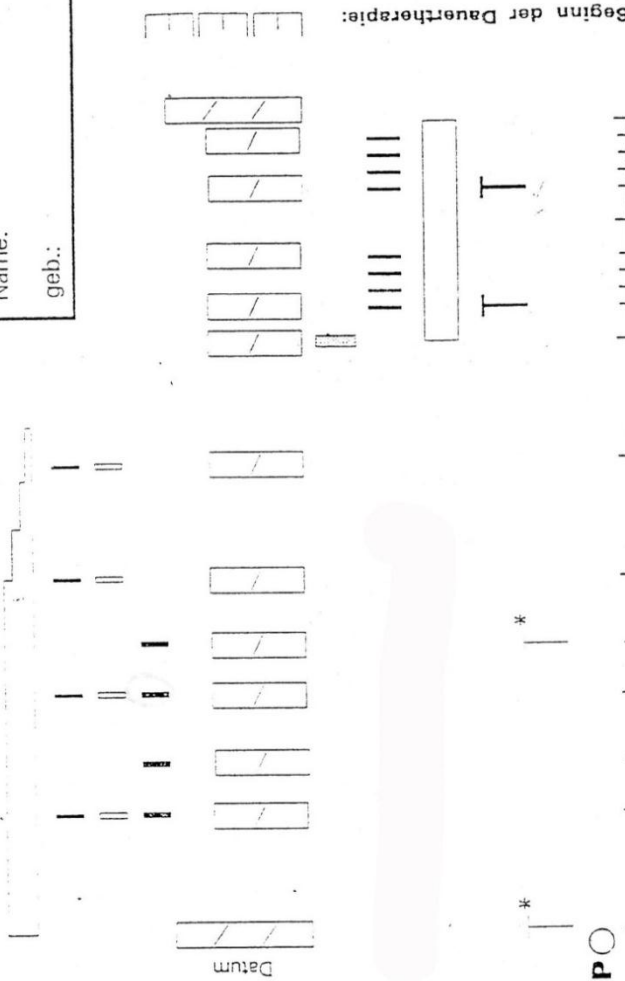
CPM 1 000 mg/m²/d p.i. (1h) (+MESNA) = mg
 ARA-C 75 mg/m²/d i.v. = mg
 TG 60 mg/m²/d p.o. = mg
 MTX i.th. = mg

Dosis nach Alter: <1 1 2 >=3 Jahre
 6 8 10 12 mg MTX

• Bei initialem ZNS-Befall
 zusätzl. MTX i.th. Tag 1 u. 18

Klinik:
 Name:
 geb.:

Bitte Applikationsdatum, Dosis(revolution), Verzögerungen, Allergien und Komplikationen eintragen!



KMP

Protokolltag 1 8 15 22 29 36 43 49

Besonderheiten im Therapieverlauf:
 Thrombose: Nein Ja, ani:
 Blutung: Nein Ja, am:
 Systemart: Portsystem Sonstige:

Schädelbestrahlung (nur HR bzw. ZNS pos.):
 Nein
 Ja, vom bis Gy
 Gesamtdosis: Gy
 Anzahl d. Einzelfraktionen:

Bitte füllen Sie je einen **Toxizitätsbogen**
 für Phase 1 und Phase 2 aus!

Unterschrift _____

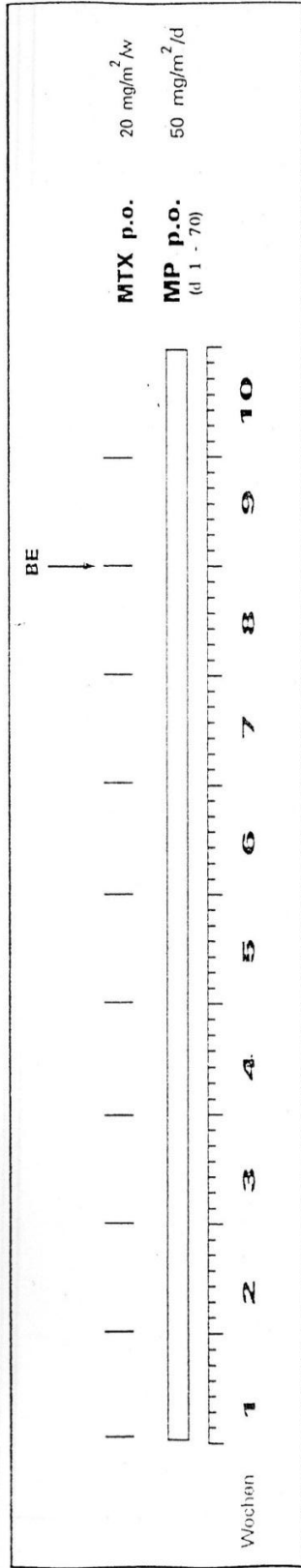
EK-9: BFM-95 İdame Protokolü

ALL-BFM 95: Dauertherapie

Gesamttherapiedauer 104 Wochen (SR-Jungen: 156 Wochen)

DEXA YG1 P11 | SR | MR-A | HR

J. Nr.: _____ Name: _____ geb.: _____ Gewicht: _____ kg Länge: _____ cm => KOF: _____ m²



turn: _____

X (mg/w): _____

Y (mg/d): _____

uko./pl: _____
EMX-Gabe

g/dl: _____

embo./pl: _____

inkonhaus ja (d): _____

Antibiot. (d): _____

r-Konz. (n): _____
r-Konz (n): _____

Etur (wo/): _____

Cotrim p.o. (5 mg/kg/d)
(in drei aufeinanderfolgenden Tagen)

Dosis: _____ mg
an
Wochentag: _____ / _____ / _____

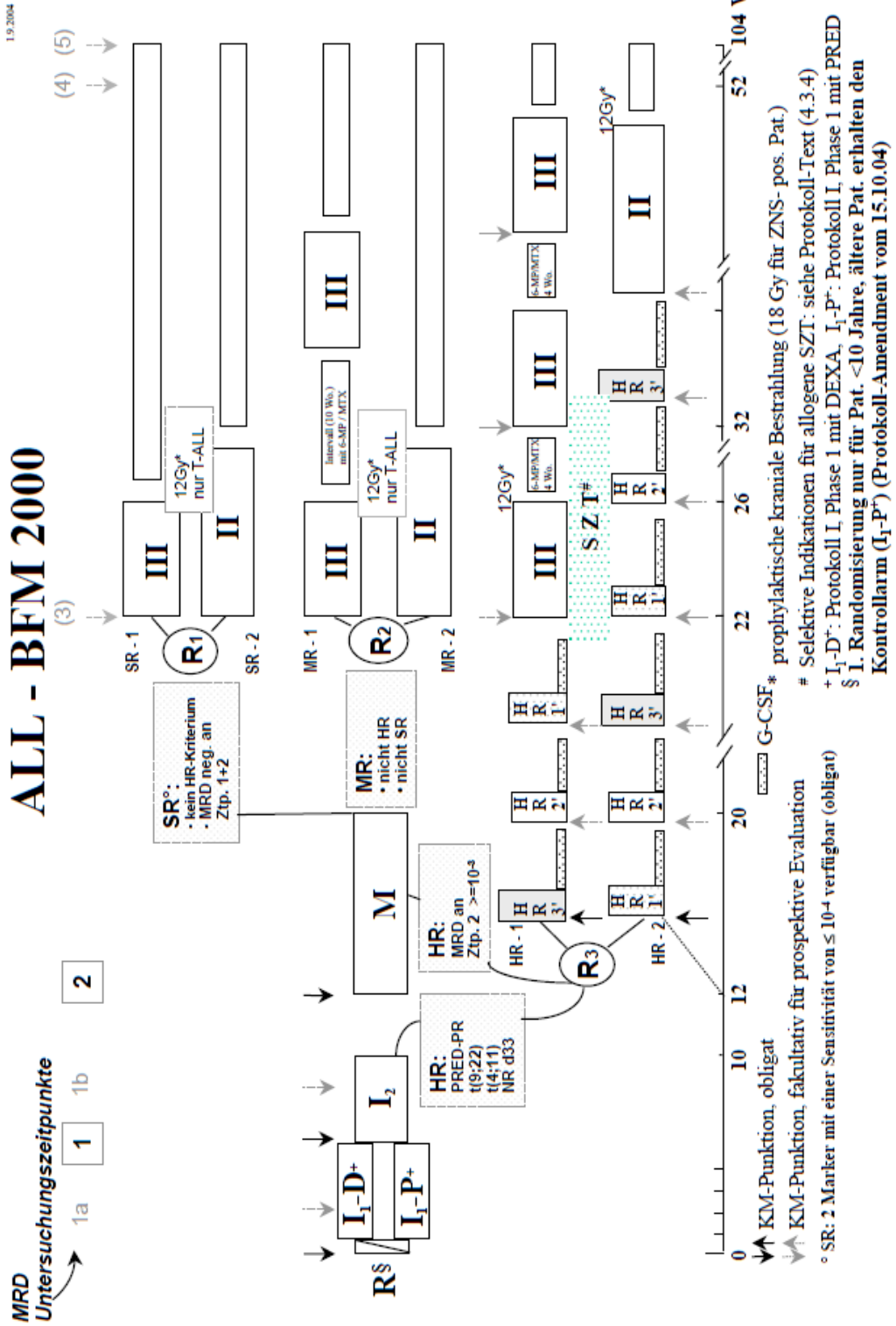
BE: GOT IU/l: _____
GPT IU/l: _____
Bili mmol/l: _____
AP IU/l: _____
Kroa µmol/l: _____

Unterschrift _____

EK-10: BFM-2000 Ana Şema

ALL-BFM 2000
Version vom 15. Okt. 2004

Anhang 3.0



EK-11: BFM-2000 Protokoll-1

ALL-BFM 2000 -01.12.2008

Anhang 3.1.1

Start Phase 1

Gewicht = _____ kg Größe = _____ cm
 Körperoberfläche = _____ m²

PRED po/iv 60 mg/m²/d = _____ mg

VCR iv 1,5 mg/m²/d = _____ mg
 (max. 2 mg/ED)

DNR pi (1h) 30 mg/m²/d = _____ mg

ASP pi (1h) 5.000 E/m²/d = _____ E
 (E-coit- MEDACIKYOWA)
 (Bei allergischen Reaktionen s. Kap. 5)

Start Phase 2

Gewicht = _____ kg Größe = _____ cm
 Körperoberfläche = _____ m²

CPM pi (1h) 1.000 mg/m²/d = _____ mg
 (+MESNA)

ARA-C iv 75 mg/m²/d = _____ mg

6-MP po (28 d) 60 mg/m²/d = _____ mg

MTX i.th. = _____ mg
 Dosis n. Alter: <1J 1J 2J ≥3J
 MTX i.th. 6mg 8mg 10mg 12mg
 * Bei ZNS-Befall zusätzlich MTX i.th.: Tag 18/27

Klinik: _____
 (Stempel)
 Name: _____
 geb.: _____

ALL-BFM 2000: Protokoll I (PRED)
Für die Wahl des Steroidpräparates im Protokoll I bitte die im Amendment v. 01.12.2008 gegebenen Empfehlungen beachten!
 (Bitte Applikationsdaten, Dosits [evtl. Reduktionen] und Komplikationen eintragen)

Datum Start Vollösis

Ende Datum

Datum der Gabe eintragen

Start Datum

MRD-Zeipkt 1

Ende Datum

MRD-Zeipkt 1b

Ende Datum

Tag 1 8 15 22 29 33 36 43 50 52 57 64

Tag 33: Remission?

ja nein >5% Blasten in KM

Tag 33: Komplikationen im Therapieverlauf: Port Broviac Quinton
 Thrombose nein ja, am _____ Lokalisation _____
 Blutung nein ja, am _____ Lokalisation _____
 Sonstige am _____ Welche ? _____

*) Gradierung s. Tox-Bogen

Unterschrift

Kopie dieses Bogens nach Abschluß bitte an die Studienleitung schicken:
 Prof. Dr. M. Schrappe, Univ.-Klinikum S.-H., Campus Kiel
 Klinik f. Allgem. Pädiatrie, Schwannenweg 20, 24105 Kiel

EK-13: BFM-2000 HR-1 Protokoll

ALL-BFM 2000 – 01.12.2008

ALL-BFM 2000: Block HR-1'

(Bitte Applikationsdaten, Dosis [evtl. Reaktionen] und Komplikationen eintragen)

1. 2. HR-1'-Kurs

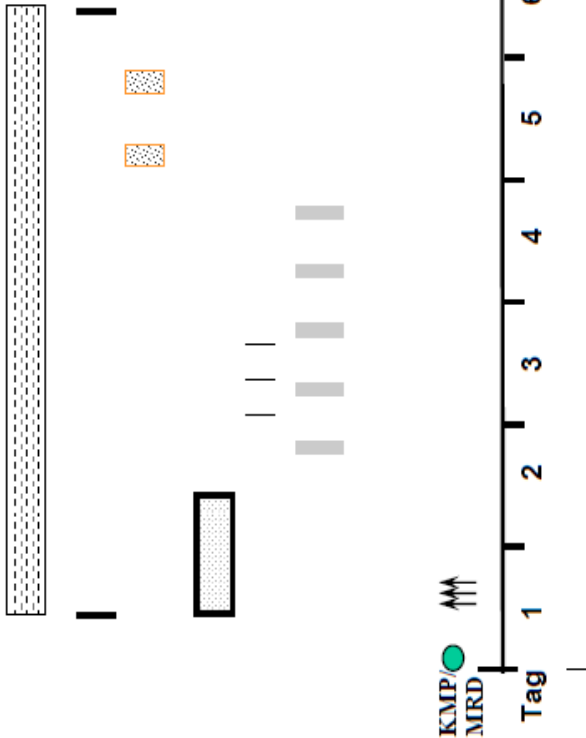
Therapiezeit: HR-1 HR-2

Gewicht = _____ kg
 Größe = _____ cm
 KOF = _____ m²

Klinik: _____
 (Stempel)
 Name: _____
 geb.: _____

DEXA p.o./i.v. 20mg/m²/d = _____ mg/d
 VCR i.v. (max. 2mg) 1,5mg/m² = _____ mg/ED
 HD-ARA-C p.i.(3h)2.000mg/m²x2= _____ mg/ED
 HD-MTX p.i. (24h) 5.000mg/m² = _____ mg
 (10% in 0,5 Std., 90% in 23,5 Std.)
 LCV-Rescue i.v. (Std.42, 48, 54) 15mg/m² = _____ mg/ED
 CPM p.i. (1h) 200mg/m² x 5 = _____ mg/ED
 mit MESNA: je 70mg/m² zu Std. 0, 4, und 8 nach Inf. von CPM

ASP p.i. (2h) 25.000 E/m² x 2 = _____ E
 (E.coli- MEDAC/KYOWA); (Bei allerg. Reaktion s. Kap. 5)
 MTX/ARA-C/PRED i.th.
 Dosis n. Alter: <1J 1J 2J ≥3J
 MTX 6 8 10 12 mg
 ARA-C 16 20 26 30 mg (inj. 1h nach Start von HD-MTX)
 PRED 4 6 8 10 mg



MTX-Spiegel (µmol/l)	LCV-Rescue (mg)	verlängerter Rescue
24h _____	_____	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
36h _____	_____	bis Std. _____
42h _____	_____	
48h _____	_____	
54h _____	_____	

Untersuchungen vor Blockbeginn:
 Patient in Remission? Ja Nein

Bitte zusätzlich pro HR-Kurs einen Toxizitätsbogen ausfüllen!

Anhang 3.1.10
 Unterschrift
 Kopie dieses Bogens nach Abschluss bitte an die Studienleitung schicken:
 Prof. Dr. M. Schrappe, Univ.-Klinikum S.-H., Campus Kiel
 Klinik f. Allgem. Pädiatrie, Schwanenweg 20, 24105 Kiel

EK-14: BFM-2000 HR-2 Protokoll

ALL-BFM 2000 – 01.12.2008

Klinik: _____
 (Stempel)
 Name: _____
 geb.: _____

ALL-BFM 2000: Block HR-2'

(Bitte Applikationsdaten, Dosis [evtl. Rechnungen] und Komplikationen eintragen)

1. 2. HR-2'-Kurs

Therapiezeit: HR-1 HR-2

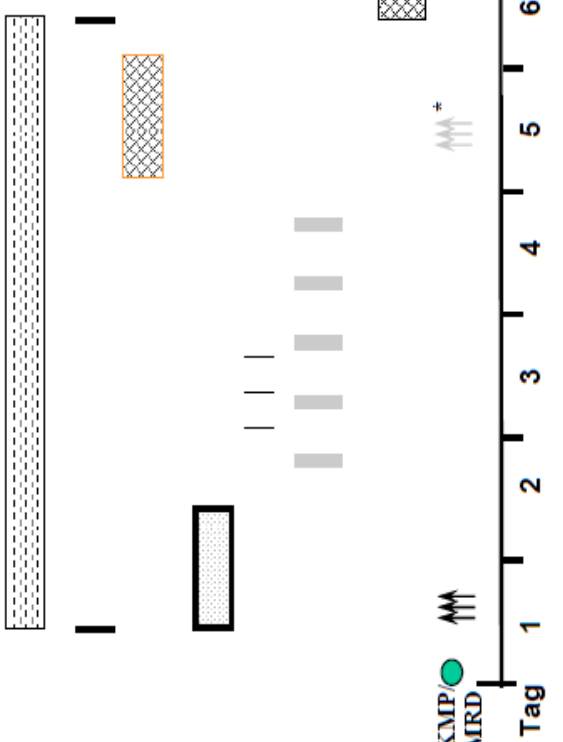
Gewicht = _____ kg
 Größe = _____ cm
 KOF = _____ m²

DEXA p.o./i.v. 20mg/m²/d = _____ mg/d
 VDS i.v. (max. 5mg) 3mg/m² = _____ mg/ED
 DNR p.i. (24h) 30mg/m² = _____ mg/ED
 HD-MTX p.i. (24h) 5.000mg/m² = _____ mg
 (10% in 0,5 Std., 90% in 23,5 Std.)
 LCV-Rescue i.v. (Std. 42, 48, 54) 15mg/m² = _____ mg/ED
 IFO p.i. (1h) 800mg/m² x 5 = _____ mg/ED
 mit MESNA: je 300mg/m² zu Std. 0, 4, und 8 nach Inf. von IFO

ASP p.i. (2h) 2 x 25.000 E/m² = _____ E
 (E.coli-MEDACKYOWA); (Bei allerg. Reaktion s. Kap. 5)
 MTX/ARA-C/PRED i.th. = _____ mg
 Dosis n. Alter: <1J 1J 2J 3J
 MTX 6 8 10 12 mg
 ARA-C 16 20 26 30 mg (Inj. 1h nach Start von HD-MTX)
 PRED 4 6 8 10 mg

* nur bei initialem ZNS-Befall

Bitte zusätzlich pro HR-Kurs einen Toxizitätsbogen ausfüllen!



MTX-Spiegel (µmol/l)
 24h _____
 36h _____
 42h _____
 48h _____
 54h _____

verlängerter Rescue
 ja nein
 bis Std. _____

Untersuchungen vor Blockbeginn:
 Patient in Remission? Ja Nein

Datum eintragen

Anhang 3.1.12

Unterschrift
 Kopie dieses Bogens nach Abschluss bitte an die Studienleitung schicken:
 Prof. Dr. M. Schrappe, Univ.-Klinikum S.-H., Campus Kiel
 Klinik f. Allgem. Pädiatrie, Schwannenweg 20, 24105 Kiel

EK-15: BFM-2000 HR-3 Protoköü

ALL-BFM 2000 – 01.12.2008

Klinik: _____
 (Stempel)
 Name: _____
 geb.: _____

ALL-BFM 2000: Block HR-3'

(Bitte Applikationsdaten, Dosis [evtl. Rechnungen] und Komplikationen eintragen)

1. 2. HR-3'-Kurs
 Therapiezeit: HR-1 HR-2

Gewicht = _____ kg
 Größe = _____ cm
 KOF = _____ m²

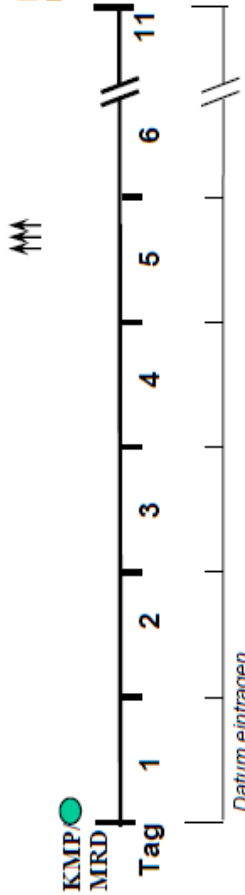
DEXA p.o./i.v. 20mg/m²/d = | | | | , | | | mg/d

HD-ARA-C p.i.(3h) 2.000mg/m²x4 = | | | | | | | | mg/ED
 (12-stdl.)

VP-16 p.i. (1h) 100mg/m² x 5 = | | | | | | | | mg

ASP p.i. (2h) 2 x 25.000 E/m² = | | | | | | | | E
 (E.coli-MEDACIKYOWA); (Bei allerg. Reaktion s. Kap. 5)

MTX/ARA-C/PRED i.th. = | | | | | | | | / | | | | | | | | mg
 Dosis n. Alter: <1J 1J 2J ≥3J MTX ARA-C PRED
 MTX 6 8 10 12 mg
 ARA-C 16 20 26 30 mg
 PRED 4 6 8 10 mg



Bitte zusätzlich pro HR-Kurs einen Toxizitätsbogen ausfüllen!

Untersuchungen vor Blockbeginn:
 Patient in Remission? Ja Nein

Anhang 3.1.14

Unterschrift
 Kopie dieses Bogens nach Abschluß bitte an die Studienleitung schicken:
 Prof. Dr. M. Schrappe, Univ.-Klinikum S.-H., Campus Kiel
 Klinik f. Allgem. Pädiatrie, Schwannenweg 20, 24105 Kiel

EK-16: BFM-2000 Protokoll-2

ALL-BFM 2000 – 01.12.2008

Anhang 3.1.6

ALL-BFM 2000: Protokoll II

Start Phase 1

Gewicht = _____ kg Größe = _____ cm
 Körperoberfläche = _____ m²

Therapiezeit: SR MR HR

Amendment v. 26.09.07: Therapieempfehlung für die Reinduktion:

SR: Prot. II, MR: Prot. II, HR: 6 HR-Blöcke + Prot. II
 (Bitte Applikationsdaten, Dosis [evtl. Reduktionen] und Komplikationen eintragen)

Klinik: _____
 (Stempel)
 Name: _____
 geb.: _____

DEXA po/iv 10mg/m²/d = _____ mg

VCR iv 1,5mg/m²/d = _____ mg
 (max. 2,0mg)

DOX pi (1h) 30mg/m²/d = _____ mg

ASP pi (1h) 10.000 E/m²/d = _____ E
 (E.coli-MEDACIKYOWA)
 (Bei allerg. Reaktion s. Kap. 5)

Start Phase 2

Gewicht = _____ kg Größe = _____ cm
 Körperoberfläche = _____ m²

CPM pi (1h) 1.000mg/m²/d = _____ mg
 (+MESNA)

ARA-C iv 75mg/m²/d = _____ mg

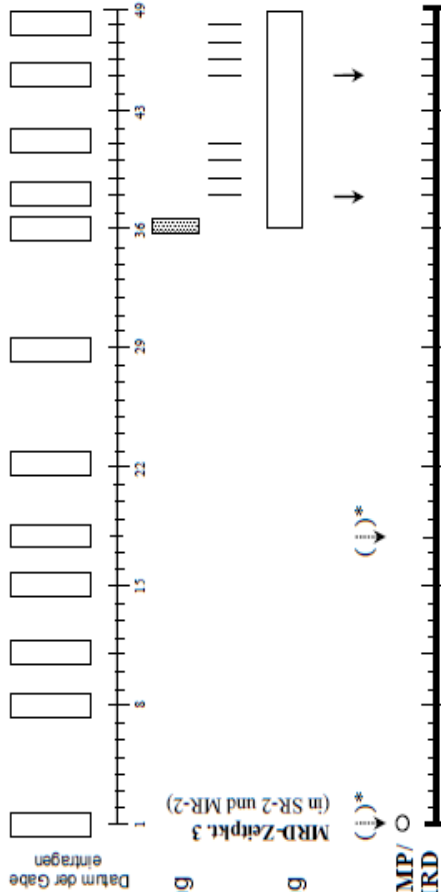
TG po (14 d) 60mg/m²/d = _____ mg

MTX i.th. = _____ mg

Dosis n. Alter: <1J 1J 2J ≥3J
 MTX i.th. 6mg 8mg 10mg 12mg

* Bei ZNS-Befall zusätzlich MTX i.th.: Tag 1 + 18

Beginn von 6-MP/MTX: _____



Bitte zusätzlich für Phase 1 und 2 je einen Toxizitätsbogen ausfüllen!

ZVK <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, impl. am _____ <input type="checkbox"/> Port <input type="checkbox"/> Broviac <input type="checkbox"/> Quinton	Schädelbestrahlung: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, vom _____ bis _____ Gy Gesamtdosis _____ Gy Fraktionen (n): _____
Komplikationen im Therapieverlauf: <input type="checkbox"/> sonstiger ZVK _____ Thrombose <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, am _____ Lokalisation _____ Blutung <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, am _____ Lokalisation _____ Sonstige am _____ Welche ? _____ *) Gradierung s. Tox-Bogen	

Unterschrift

Kopie dieses Bogens nach Abschluß bitte an die Studienleitung schicken:
 Prof. Dr. M. Schrappe, Univ.-Klinikum S.-H., Campus Kiel
 Klinik f. Allgem. Pädiatrie, Schwanzweg 20, 24105 Kiel

EK-17: BFM-2000 Idame Protokoll

Anhang 3.1.17 - Fassung vom 01.12.2008

ALL-BFM 2000: Dauertherapie Gesamttherapiedauer 104 Wochen (Jungen und Mädchen)

SR-1 SR-2 MR-1 MR-2 HR-1 HR-2

Zykl.Nr.: _____ Name: _____ geb.: _____ kg Länge: _____ cm => KOF: _____ m²

Wochen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Datum:												
MTX(mg/Wo)												
6-MP (mg/d):												
Leuko./ μ l: (bei MTX-Gabe)												
Hb g/dl:												
Thrombo./ μ l:												
i.v. Antibiot. (n Tage):												
Ery-Konz. (n):												
Tbz-Konz (n):												
Fraktur (wo?):												
Knochen- nekrose (Ja/Nein):												

BE \downarrow

MTX p.o. 20 mg/m²/Wo

6-MP p.o. 50 mg/m²/d (d 1-70)

Cotrim p.o. (5mg/kg/d)
(an drei aufeinanderfolgenden Tagen)
Dosis: _____ mg
an _____
Wochentag: ____/____/____

BE: Datum: _____
GOT IU/l: _____
GPT IU/l: _____
Bili μ mol/l: _____
AP IU/l: _____
Krea μ mol/l: _____

Unterschrift _____

Nach Abschluss der Therapiephase bitte eine Kopie dieses Plans an die Studienleitung: Prof. Dr. M. Schröppel, Univ.-Klinikum S.-H., Campus Kiel, Klinik f. Allgem. Pädiatrie, Schwannenweg 20, 24105 Kiel

EK-18: BFM Grubu Toksikite Formu

Grade	0	1	2	3	4
General wellbeing	very good	good	intermediate	poor	very poor
Hb(g/l)	normal for age	≥ 100	≥ 80	≥ 65	< 65
WBC [x10 ⁹ /L]	≥ 4	< 4	< 3	< 2	< 1
Neutrophils [x10 ⁹ /L]	≥ 2	< 2	< 1.5	< 1	< 0.5
Platelets [x10 ⁹ /L]	≥ 100	< 100	< 75	< 50	< 10
Infection	none	minor	moderate no organism isolated; on i.v. antibiotics	severe organism isolated; on i.v. antibiotics	life-threatening with hypotension
Fever [°C]	none	< 38	≤ 40	> 40 < 24 hours	> 40 ≥ 24 hours
Nausea	none	oral intake sufficient	decreased intake	no oral intake	TPN required
Vomiting [1/24 h]	0	1	2 - 5	6 - 10	>10 TPN required
Stomatitis	none	painless ulcers, erythema	painful erythema or ulcers; able to eat	painful erythema or ulcersations; unable to eat	TPN required due to stomatitis
Diarrhea [1/24h]	none	< 4	< 7 also at night, mild cramping	< 10 incontinence, severe cramping	≥ 10 bloody diarrhea, TPN required
Skin changes	none	erythema	dry desquamation, vasculitis, pruritus	wet desquamation, ulceration	exfoliative dermatitis, necroses
Creatinine	normal for age	≤ 1.5 x N	≤ 3 x N	≤ 6 x N	> 6 x N
Proteinuria [g/l]	none	≤ 3	≤ 10	> 10	nephrotic syndrome
Hematuria	none	microscopic	macroscopic without clots	macroscopic with clots	requiring transfusion
Creatinine clearance	≥ 90	< 80	< 50	< 30	< 20
Bilirubin	normal for age	< 1.5 x N	< 3 x N	< 10 x N	≥ 10 x N
AST/ALT	normal for age	≤ 2.5 x N	≤ 5 x N	≤ 20 x N	> 20 x N
CNS toxicity	none	transient lethargy	somnolence < 50 % of the time; modeately disoriented	somnolence ≥ 50 % of the time; markedly disoriented	coma, seizures
PNS toxicity	none	paresthesias	severe paresthesias and/or mild weakness	intolerable paresthesias, marked weakness	paralysis

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, baŐta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı BaŐkanı Prof. Dr. Nihat SAPAN olmak üzere, asistanlık dönemim boyunca eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Adalet Meral GÜNEŞ'e,

Tez çalışmamda destek olan Doç. Dr. Birol Baytan ve Uzm. Dr. Melike E. Sezgin'e

Üzüntülü ve sevinçli anlarımda yanımda olan asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,

Asistanlık sürem boyunca sabrını ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Özlem DEMİRTAŞ ve aileme,

teŐekkürü borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

16 Mart 1980 yılında Aydın'ın Nazilli ilçesinde doğdum. İlkokul öğrenimini Beşeylül İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Atatürk Lisesi'nde tamamladım. 1998 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanarak tıp öğrenimime başladım ve 2004 yılında mezun oldum. 2005 Eylül TUS'unda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Kasım 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistan olarak uzmanlık eğitimime başladım. 2007 yılında evlendim.