



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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA
TEDAVİ SIRASINDA GELİŞEN AKUT ENDOKRİN VE METABOLİK
KOMPLİKASYONLARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep TOBCU

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2021



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

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA
TEDAVİ SIRASINDA GELİŞEN AKUT ENDOKRİN VE METABOLİK
KOMPLİKASYONLARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep TOBCU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Melike SEZGİN EVİM

BURSA - 2021

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet (Summary).....	iii
Giriş ve amaç	1
Genel Bilgiler	3
Gereç ve Yöntem	23
Bulgular.....	27
Tartışma.....	51
Sonuçlar.....	59
Kaynaklar.....	62
Kısaltmalar.....	72
Şekil ve Tablo Dizini.....	74
Ekler.....	76
Teşekkür.....	81
Özgeçmiş.....	82

ÖZET

Akut lösemiler, çocukluk çağının en sık görülen malignitesi olup, akut lenfoblastik lösemi (ALL) en sık alt türüdür. Bu çalışmada yeni tanı almış ALL hastalarının tedavileri sırasında gelişen akut endokrin ve metabolik komplikasyonların sıklığı ve risk faktörlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2007 - Aralık 2017 tarihlerinde, yaşı 12-213 ay arasındaki yeni ALL tanısı almış 293 hastanın gelişen endokrin ve metabolik komplikasyonları karşılaştırmalı olarak incelendi.

Toplamda 250 hasta B ALL, 43 hasta T ALL tanısı ile izlenmiştir ve çalışmaya alınan hastaların %64'ü (n:188) erkek ve %36'sı kadındır. Hastaların %36,4'ü yüksek riskli olup %3,4 kadar hasta risk grubu belirlenmeden kaybedilmiştir.

2 yıl süren tedavi boyunca en az bir endokrin komplikasyon gelişen hastaların oranı %83 olarak saptadık. En sık görülen komplikasyon hiperparatiroididir. Bunu sırası ile hiperglisemi, hipertrigliseridemi, osteoporoz, tiroid patolojileri, obezite, hipokalsemi, D vitamini düşüklüğü, hipoglisemi, ve avasküler nekroz izlemektedir.

Tanı anında 10 yaşından büyük olan hastalarda hiperglisemi, osteoporoz ve avasküler nekroz daha fazla gözlendi. Yine tanı anında pubertal olan hastalarda hiperglisemi, tiroid patolojisi ve avasküler nekroz prepubertal hastalara göre fazlaydı. Cinsiyetler arasında fark sadece D vitamininde saptandı ve kızlarda daha düşüktü. Hastanın yüksek riskli olması ve radyoterapi endikasyonunun bulunması endokrin komplikasyon gelişmesi açısından riskli bulunmuştur.

Günümüzde kullanılan kemoterapötikler sağ kalımı uzatmış olsada komplikasyon sıklığında artışa sebep olmuştur. Risk faktörlerini önceden belirleyerek bu komplikasyonların azaltılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Pediatrik ALL, endokrin komplikasyon, kemoterapi.

SUMMARY

ACUTE ENDOCRINE AND METABOLIC COMPLICATIONS DURING TREATMENT IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS: RETROSPECTIVE STUDY

Acute leukemias are the most common malignancy of childhood, and acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common subtype. In this study we aimed to assess acute endocrine and metabolic complications which occur during treatment. Newly diagnosed ALL patients were included in the study.

The endocrine and metabolic complications of 293 patients aged 12-213 months who were newly diagnosed with ALL between January 2007 - December 2017 in Uludağ University Faculty, Department of Pediatric Hematology were analyzed comparatively.

In total, 250 patients were followed up with B ALL and 43 patients with T ALL. 64% (n:188) of patients were male and 36% (n:105) were female. 36,4% of patients were in the high risk group but about 3,4% of the patients died before the risk group could be determined.

We found 83% of the patients who developed at least one endocrine complication during the treatment that lasted for 2 years. The most common complication is hyperparathyroidism. This is followed by hyperglycemia, hypertriglyceridemia, osteoporosis, thyroid pathologies, obesity, hypocalcemia, low vitamin D, hypoglycemia and avascular necrosis.

Hyperglycemia, osteoporosis and avascular necrosis were observed more frequently in patients older than 10 years at the time of diagnosis. Hyperglycemia, thyroid pathology and avascular necrosis were higher in pubertal patients than in prepubertal patients. The difference between the sexes was found only in vitamin D and was lower in girls. The high risk of the patient and the presence of radiotherapy indication were found to be risky for the development of endocrine complications.

Although the chemotherapeutics used today have prolonged survival, they have increased the frequency of complications. It is thought that these complications can be reduced by determining the risk factors in advance.

Key Words: Pediatric ALL, endocrine complication, chemotherapy.

GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemiler, kemik iliğinin hematopoetik kök hücrelerinin veya öncü hücrelerin malign değişimi sonucu gelişen neoplastik hastalıklardır (1). Çocukluk çağı kanserlerinin çoğunu hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma) oluşturur. Akut lösemiler, çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %30'unu oluşturur ve çocuklarda en sık görülen malignite türüdür (2). Akut lösemiler arasında da akut lenfoblastik lösemi (ALL), yaklaşık %70-80 oranla en sık görülen lösemi alt tipidir (3).

Çocuk çağı lösemilerinin etiolojisi kesin olarak bilinmemektedir ancak multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Kalıtsal faktörlerin yanı sıra radyasyon, enfeksiyonlar, kimyasallar gibi bir çok çevresel faktörün etiolojide rol oynadığı bildirilmektedir (4, 5).

ALL'de risk gruplarının belirlenmesi ve riske göre tedavi şemalarının düzenlenmesi ile hastaların nüks (relaps) riski azaltılmaya çalışılmıştır. Bu yaklaşımla tedavi toksisitesi ve komplikasyonları sınırlandırılırken, kür oranında belirgin bir artış sağlanmıştır (6). 1960'lı yıllarda tedaviye yanıt ve sağ kalım oranları %10'un altında iken, bugün çoklu kemoterapi protokolleriyle hastaların %80'inden fazlasında kür sağlanabilmektedir (7).

Akut lenfoblastik lösemili hastalarda günümüzde izlenen sağ kalım oranlarındaki artış, tedavi ile ilişkili mortalite ve morbidite risklerini de beraberinde getirmiştir. Akut lösemide izlenen morbidite ve mortalitenin nedenleri; hastalığının kendisinden ya da ilaçların erken ve geç yan etkilerden kaynaklanan komplikasyonlardır (8). Bu sebeple ALL hastalarında komplikasyonların erken tanınması önem arz etmektedir. Bu komplikasyonlardan başlıcaları; enfeksiyöz komplikasyonlar, hematolojik komplikasyonlar, metabolik komplikasyonlar ve endokrin komplikasyonlardır (9).

Çalışmamızda, Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 2007-2017 yılları arasında ALL tanısı alan ve tedavileri düzenlenen yaşları 12-213 ay arası değişen hastalar retrospektif olarak taranarak; hastaların

demografik verileri, ALL tipi, risk grubu ve tedavi sırasında gelişen endokrin komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

1. Tanım

Akut lösemiler normal miyeloid veya lenfoid hücrelerin kemik iliğindeki gelişimleri sırasında belirli bir aşamada klonal artmanın, farklılaşma ve olgunlaşma kusurunun neden olduğu bir tablodur. Anormal gelişen ve çoğalan bu hücrelerin normal kemik iliği elemanlarının yerine geçmesi ile karakterizedir (10). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) morfolojik ve immünofenotipik olarak B-lenfosit ve T-lenfosit öncü hücrelerine benzer lenfoid neoplazmların oluşturduğu bir gruba ifade eder. Hastalık kemik iliği tutulumu olmaksızın veya kemik iliğinde az oranda (<%25'den az) lösemik infiltrasyonun yanı sıra doku infiltrasyonu ile birlikte ortaya çıkabilir. Bu durum lenfoma olarak adlandırılır. Dünya Sağlık Örgütü bu neoplazmları da hematopoetik neoplazmlar sınıflaması içerisinde alarak B veya T lenfoblastik lösemi/lenfoma olarak tanımlamıştır (11).

2. Tarihçe

Fransız hekim Alfred Velpeau 1827 yılında ateş, halsizlik, ağrı şikayetleri olan bir hastanın otopsisinde kanının püyle dolu olduğunu fark etmiştir (12). Bu olgu, literatüre bildirilen ilk lösemi olgusu olarak geçmiştir. İskoçya'da 1845 yılında Bennett ve Almanya'da Virchow ilk kez lösemi hastalığı olarak bildirmiştir. Virchow 1847 yılında bu hastalığa lösemi (Yunanca leukos beyaz, heima kan) tanımlamasını yapmış, lösemi splenik ve lenfatik olarak ikiye ayırmıştır. Neumann lösemi hücrelerinin kemik iliğinden kaynaklandığına 1870 yılında dikkati çekmiştir. Ehrlich'in 1881'de boyama yöntemlerini keşfetmesiyle birlikte lösemi hücrelerinin morfolojik özellikleri tanımlanabilmiştir (13). Emmett Holt 1897'de yazdığı pediatri kitabında ilk kez çocuk kanserlerinden bahsetmiş, lösemi nadir görülen hastalıklar olarak

nitelendirmiştir. Dr. Harold W. Dargeon ilk “Çocuk Kanseri” kitabını 1940’da yazmıştır (14).

Dr. H. Dargeon 1940’da ALL’de ortalama sağ kalım süresini 3 ay olarak verirken 1965’te Dr. Joseph Burchenal ve Dr. Louis Murphy tüm dünyada 5 yıldan uzun süredir yaşayan 71 lösemili çocuk tespit etmişlerdir (15). Lösemide kemoterapi çağı 1948’de Dr. Sidney Farber’in folik asitin lösemi hücrelerinin çoğalmasını hızlandırdığını tespit etmesi ve bir folat antagonisti olan “aminopterin” ile geçici remisyonlar sağlanması ile başlamıştır. Pürin antagonisti olan “6-merkaptopurin” 1953’te, “L-asparaginaz” 1961’de, “vinkristin” 1962’de ve takip eden yıllarda kortikosteroidler kullanıma girmiştir. St. Jude Hastanesi’nde ilk kombinasyon tedavisinin başarılı sonuçları 1965’te yayınlamış olup remisyon indüksiyonu, intensifikasyon (konsolidasyon), subklinik merkezi sinir sistemi lösemisi için tedavi ve uzatılmış idame tedavilerinden oluşan dört fazlı tam tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. Kemoterapi öncesi yalnızca destekleyici tedavi ile yaşam süresi 2-3 ay iken, kombinasyon tedavisinin ortaya konmasından sonra akut lösemide tedavi başarısı hızla artmıştır. Çocukluk çağında ALL, kemoterapi ile tedavi edilebilir olduğu gösterilen ilk kanser türüdür ve diğer neoplastik hastalıkların tedavisi için bir rol model olmuştur (16).

3. Epidemiyoloji

Lösemi, çocukluk çağıının en yaygın malignitesi olup tüm çocukluk çağı kanserlerinin %30’unu oluşturur (17). Ülkemizde 2002-2008 yılları arasında yapılan ulusal kayıt çalışmasında çocukluk çağı kanserleri içinde akut lösemi sıklığı %31,3 olarak bildirilmiştir (18).

Akut lenfoblastik lösemi, akut lösemilerin %75-80’ini oluşturmaktadır (18). Görülme sıklığı 2-3 yaş arasında dikkat çekici bir pik yapar, tüm yaşlarda erkeklerde kızlardan daha sık görülmektedir (19).

Beyaz ırkta ALL insidansı belirgin olarak artış gösterir. Akut lenfoblastik lösemi primer olarak altta yatan neden olmaksızın ortaya çıkar, nadiren sekonder neoplazm şeklinde presente olabilir (20).

4. Etiyoloji

Bir takım genetik ve çevresel faktörler ALL ile ilişkilendirilmiştir. Down sendromu, Bloom sendromu, Nörofibromatozis, Ataxia-telenjiktaji, Fankoni aplastik anemisi ALL sıklığını artıran genetik sendromlardır (19). Down sendromlu çocuklarda ALL riski 0-4 yaş arasında yaklaşık 40 kat artış göstermektedir (21).

Tek yumurta ikizlerinden birinde lösemi gelişirse ikinci ikizdeki risk genel popülasyona göre daha fazladır. ALL ilk ikizde yaşamın ilk yılında tanımlanır ve ikizler aynı plasentayı paylaşırsa (monokoryonik), risk %70'den fazladır. İlk ikizde 5-7 yaş arasında lösemi gelişirse, ikinci ikiz için risk genel popülasyonda, zigositiye bakılmaksızın en az iki kat artar (19).

Yeni doğan kordon kanı örneklerinden yapılan taramalarda %1 oranında lösemik klon TELAML1 füzyon geni (ETV6-RUNX1) tespit edilmiştir. Bir süre sonra bazı hastalarda bu klonun spontan gerilediği, kaybolmayan hastalarda ise çocukluk çağında ALL sıklığının bu füzyon genini taşıyanlarda 100 kat arttığı saptanmıştır. Bu çocuklarda löseminin ortaya çıkış inkübasyon periyodu, kliniklerinin değişkenliği ve tek yumurta ikizlerinde %10 oranında lösemi birlikteliği, lösemik transformasyonda postnatal hadiselerin de gerektiği düşüncesini desteklemektedir (22).

İntrauterin dönemde iyonizan radyasyona, pestisit ve solventlerle maruziyetin de çocukluk çağı lösemi riski ile ilişkisi bulunmaktadır (11). ALL etiyojisinde rol alan faktörler Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: ALL etiolojisinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörler (11)

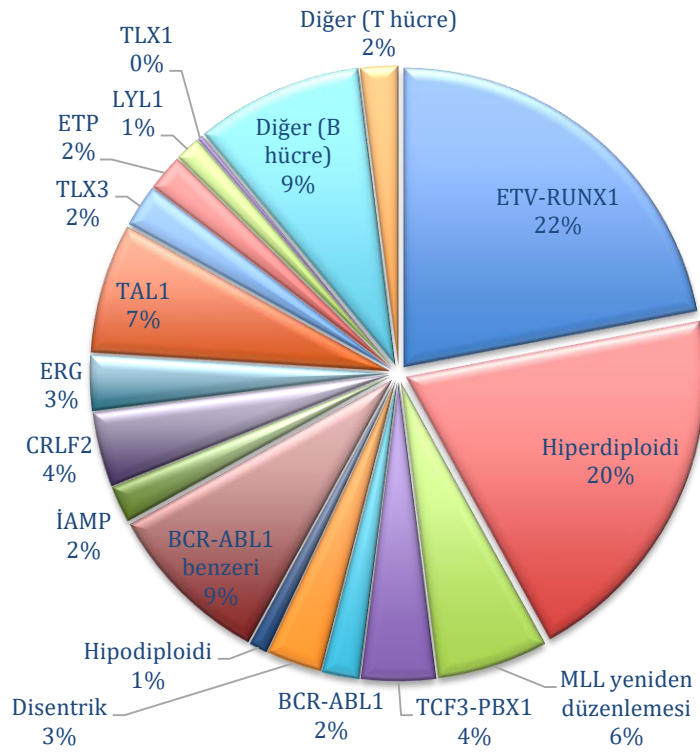
Genetik Faktörler	Çevresel Faktörler
Down sendromu	İleri anne yaşı
Fankoni aplastik anemisi	Kimyasal maddeler
Bloom sendromu	İlaçlar
Diamond Blackfan anemisi	Elektromanyetik alan
Schwachman sendromu	İyonize radyasyon
Klinefelter sendromu	Viral enfeksiyonlar
Turner sendromu	
Ataksi telenjektazi	
Nörofibromatazis	
Li-Fraumeni sendromu	
Poland sendromu	
Ağır kombine immün yetmezlik	
Wiskott Aldrich sendromu	

Lösemnin patogeneğinde viral enfeksiyonların da rol aldıklarına dair kuvvetli kanı vardır. İnsanda lösemi etiolojisinde rol oynayan C tipi bir virüs olan HTLV-1 virüsü bazı T hücreli lenfoblastik lösemili ve T hücreli lenfomalı hastalarda izole edilmiş ve hastaların serumlarında bu virüse karşı antikorlar gösterilmiştir (23). Bazı gelişmekte olan ülkelerde B hücreli ALL ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonları arasında bir ilişki bulunmuştur (19).

Lösemi etiolojisinde elektromanyetik alan ve radyofrekansa maruziyet de incelenmiştir. Yapılan meta analizlerde, elektromanyetik alana maruziyetinin en yüksek olduğu yerlerde riskin artabileceği bildirilmiştir. Ancak, buna maruz kalan popülasyon oldukça küçük olduğundan atfedilen risk göz ardı edilebilir (24). Radyofrekansa maruz kalan 1928 hastada yapılan bir çalışmada, vericinin bulunduğu yerin 2 km yakınında yaşamanın çocukluk çağı kanser gelişimini 2 kat artırdığı bildirilmiştir (25).

5. Patofizyoloji

Akut lenfoblastik lösemilerde meydana gelen kromozomal değişiklikler uzun süre önce saptanmış olup prognostik öneme sahiptir. Çocukluk çağı lösemilerinin %75'inde kromozomal anomaliler saptanmıştır (26). Çocukluk çağı ALL'de saptanan genetik anormallikler Şekil-1'de gösterilmiştir (21).



Şekil-1: Çocukluk çağı ALL'de saptanan sitogenetik ve moleküler genetik anormalliklerin dağılımı (21).

Hiperdiploidi ALL'de en sık görülen kromozomal bozukluk olup prekürsör B h uceyli ALL tanısı olan olguların %40'ından fazlasında saptanabilmektedir. Yüksek hiperdiploidi (51-56 kromozom sayısı) antimetabolit tedavilere iyi yanıtlıdır. Bu olgularda izlenen olaysız sağ kalım oranı %85'dir (27-29).

Çocuklardaki en sık görülen akut lösemi tipi olan Prekürsör-B h uceyli ALL'de %25 oranında t(12;21)(p13;q32) translokasyonu sonucunda ortaya

çıkan TEL-AML1 füzyon geni görülür. TEL geni hematopoez sırasında hematopoetik hücrelerin gelişiminin düzenlenmesinde önemli role sahipken, AML1 geni ise embriyonik hematopoez için gereklidir. Bu nedenle TEL-AML1 füzyon geninin erken seri B-lenfositlerin gelişiminde bozukluğa yol açarak lösemik lenfoblast oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir (22).

6. Klinik Bulgular

ALL'li hastalarda semptomlar sıklıkla akut başlangıçlıdır. Bazen asemptomatik bir çocukta rutin kan sayımı sırasında rastlantısal olarak saptanırken bazen de yaşamı tehdit eden kanama, enfeksiyon ya da solunum sıkıntısı ile kendini gösterebilir. Klinik bulguların ortaya çıkış şekli; tümör yükü ve kemik iliğinin baskılanma derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Trombosit sayısında düşüklüğe bağlı ortaya çıkan kanama bozuklukları, anemiye bağlı halsizlik, solukluk, letarji, kemik ve eklem ağrıları, nötropeni nedeni ile gelişen enfeksiyonların nedeni olduğu ateş en sık görülen semptomlardır (11).

Lösemi semptomları temel olarak kemik iliği tutulumuna bağlı ortaya çıkarken, ekstremiteler sistem tutulumlarına ait semptom ve bulgular da sıklıkla eşlik eder. Organ infiltrasyonunun derecesi periferik blast sayısı ile orantılıdır, bu da lösemik yükün bir ifadesi olarak kabul edilir (30, 31).

6.1. Merkezi sinir sistemi bulguları

Lösemi hücreleri hematojen yolla merkezi sinir sistemi yayılımı yapabilmektedir. Nadiren de kafatası kemiklerinin tutulumu sonrası araknoid yüzeyine köprüleşen venler aracılığı ile yayılabilmektedir. Matür B-ALL ve T hücreli ALL'de merkezi sinir sistemi tutulumu daha sık görülmektedir ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (32).

Hastalarda tanı anında yapılan travmatik lomber ponksiyonlar, sistemik dolaşımdan beyin omurilik sıvısına (BOS) blastların geçmesine neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır (27).

Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu olan hastalarda yaygın ve fokal nörolojik bulgular olabilmektedir. İntrakranial basınç artışına bağlı papil ödemi, baş ağrısı, kusma, çift görme ve halsizlik görülebilir (10).

6.2. Kas iskelet sistemi bulguları

Kemik ve eklem ağrıları küçük yaş gruplarında daha sık görülmektedir. En sık alt ekstremiteler tutulmakta ve tanı anında %20-30 olguda saptanmaktadır. Kemik ve eklem ağrıları sıklıkla periostun lösemi hücreleri tarafından tutulmasından, kemik enfarktından ya da artan blast yükü ile kemik iliği mesafesinin genişlemesinden kaynaklanmaktadır (10).

Radyolojik olarak hızlı büyüyen bölgelerde, en çok diz çevresinde, lüsent metafizyal bant görülebilir. Bu bant metafizi enine kat eder, tedaviden sonra dens hale gelir. Radyografide osteopeni, permeatif ya da güve yeniği tarzında destrüksiyon, periost reaksiyonu izlenebilir (33).

6.3. Genitoüriner sistem bulguları

Tanı anında testis tutulumu hastaların %2'sinde görülmektedir. Klinik prezentasyonu testislerin ağrısız büyümesi şeklindedir ve prognostik bir anlamı bulunmamaktadır (10).

Priapizm nadir gelişen bir bulgudur ve sakral sinir köklerinin tutulumu, korpora kavernozum ve dorsal venlerin blastlar tarafından tutulumu ile olmaktadır. ALL'de böbrek tutulumu nadiren saptanabilmektedir. Hematüri, hipertansiyon veya böbrek yetersizliği klinik olarak tespit edilebilir (34).

6.4. Gastrointestinal sistem bulguları

Tanı sırasında hepatosplenomegali sık karşılaşılan bulgulardandır. Tanı sırasında hastaların yaklaşık %30 ile %50'sinde kostal sınırın 4 cm altında palpe edilebilen karaciğer ya da dalak büyümesi mevcuttur. ALL tanısı alan bazı çocuklarda tanı anında lösemik infiltrasyona sekonder oluşan hiperbilirubinemi ile prezente olan ciddi hepatik yetmezlik görülebilir. Bu durum, indüksiyon kemoterapisinde kullanılan birçok ajanın hepatik olarak metabolize edilmesi nedeniyle başlangıç tedavisini karmaşık hale getirebilir (35).

ALL'li hastalarda tanı veya tedavi sırasında gözlenen trombositopeni ve lösemik hücre infiltrasyonu nedeni ile kanamalar görülebilmektedir. Mukozal

ülserasyonlar, peteşi ve ekimozlar görülebildiği gibi gastrointestinal sistem kanamasına da sıklıkla rastlanmaktadır. Ağızda ve diğer mukozal yüzeylerde kandida enfeksiyonları sıktır. Ayrıca ağır nötropeni varlığında sağ alt kadranda ağrısı, batında hassasiyet, batin distansiyonu bulguları ile belirti veren tiflit, çekumda nekrotizan enterokolit gelişmesidir (10).

6.5. Göz bulguları

Yeni tanı alan hastaların 1/3'ünden fazlasında oftalmik tutulum görülmektedir (36). Trombositopeni'ye bağlı gelişen retinal hemorajiler en sık görülen oküler anomalilerdir. Optik sinirin direkt lösemik infiltrasyonu sonucu görme kaybı oluşabilir (37).

6.6. Mediastinal ve kardiyopulmoner bulgular

Akut lenfoblastik lösemilerin %5-10'unda tanı anında anterior mediastinal kitle bulunmaktadır ve bunların çoğu T hücreli lösemide görülmektedir. Mediastinal yapıların lösemik infiltrasyonu yaşamı tehdit eden trakeobronşiyal ya da kardiyovasküler basıya neden olabilir.

Yapılan otopsilerde 2/3 oranında kalp tutulumu gösterilmiş olmasına karşın klinik olarak hastaların %5'inden azında kalp tutulumuna ait bulgular saptanmaktadır. Patolojik olarak miyokard ve perikartta blastlar saptanabilmektedir. Bu bulgu, lösemik infiltrasyon ve kanama ile ilişkilendirilmiştir (10).

7. Laboratuvar Bulguları

Lösemik hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu sonucu trombositopeni, anemi ve anormal lökosit sayıları görülmektedir. Lökosit sayısı azalmış, artmış ya da normal olabilir. Hastaların %40'ında belirgin granülositopeni ($<500/\text{mm}^3$) görülürken, %10-15'inde lökositoz ($>100,000/\text{mm}^3$) görülmektedir (10).

Trombositopeni, ALL hastalarında %92 oranında görülen en yaygın laboratuvar bulgusudur. Diğer kan serilerinde izlenen anormallik ve klinik bulgular, ALL'de görülen trombositopeniyi diğer trombositopeni yapan hastalıklardan ayırmada yardımcı olmaktadır (38).

Anemi, hastaların %75'inden fazlasında görülmekte olup genellikle normositer normokromiktir. Retikülosit sayıları normal ve düşük düzeydedir. Lösemi tanısı koyabilmek için kemik iliğinde %25'ten fazla blast görülmelidir. Blastların ayırımı için mutlaka kemik iliği örneğinden histokimyasal, sitogenetik ve immünofenotipik inceleme yapılmalıdır (10).

Artan lösemik blast sayısı serum ürik asit düzeylerini arttırmaktadır ve serum LDH (laktat dehidrogenaz) düzeyi ile birlikte lösemik hücre yükünü göstermektedir (10).

Serum immunglobulin (Ig) düzeylerinde düşüklük saptanmaktadır, genellikle IgA ve IgM düzeyleri hafif düşüktür, IgG düşüklüğü saptanan hastalarda ise enfeksiyonlara yatkınlık görülmektedir. Bu durum lökosit sayı ve fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (10).

Kranial sinir tutulumu olması ve/veya BOS incelemesinde mikrolitrede 5 veya daha fazla hücre saptanması lösemide merkezi sinir sistemi tutulumu olarak değerlendirilmektedir. Tanı alan hastalarda beyin omurilik sıvısı incelenmesi mümkün olan en kısa zamanda yapılmalı ve hücre sayısı, hücre tipi belirlenmeli ek olarak BOS protein ve glikoz miktarlarına bakılmalıdır ancak lökosit sayısı $>50,000/mm^3$ olduğunda ponksiyon sırasında beyin omurilik sıvısına blast ekme riski olduğu için lomber ponksiyon dikkatli yapılmalıdır (28).

Beyin omurilik sıvısında blast saptanması ve saptanan blastın sayısına göre MSS-1, MSS-2, MSS-3 olarak merkezi sinir sistemi tutulumu sınıflaması yapılmaktadır (Tablo-2) (28).

Tablo-2: ALL'de MSS sınıflaması (28)

Tanım	Açıklama
MSS-1	BOS'ta blast yok
MSS-2	BOS'ta $<5mm^3$ blast
MSS-3	BOS'ta $\geq 5mm^3$ blast

8. Tanı

Akut lenfoblastik lösemi tanısı fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma incelenmesi, kemik iliği ve beyin omurilik sıvısının sitolojik olarak incelenmesi ile konulmaktadır. Periferik yaymada incelenen hücreler lösemi şüphesi uyandırıyor ise kesin tanı için mümkün olan en kısa sürede kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. Kemik iliği incelemesinde blastların oranı %25'in üzerinde ise, ALL tanısını kesinleşir. Blast oranının %5'in üzerinde olması lösemi açısından araştırmayı ve takibi gerektirmektedir. Kemik iliği aspirasyonunda, fibrozis ya da yoğun lösemik hücre infiltrasyonu nedeni ile kemik iliğinden aspirasyon yapılamayabilir bu durumda kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır (31).

Lenfoblastların mikroskopik morfolojik değerlendirilmesi, flow sitometri yöntemiyle hücre orijinin immünofenotipik değerlendirilmesi ve gelişim basamağının belirlenmesi tanı için gerekli temel parametrelerdir (22).

ALL'de; lösemik hücrelerin morfolojik değerlendirilmesinde FAB (Fench-American-British) sınıflaması kullanılmaktadır. FAB sınıflaması, Wright-Giemza boyamaları sonrasında mikroskopik değerlendirmeye dayalı bir yöntemdir ve bu yöntem ile lösemi hücreleri morfolojik olarak L1, L2 ve L3 olmak üzere 3 tipe ayrılmıştır (39).

L1; en sık görülen subtipdir. Vakaların yaklaşık %90'ını oluşturur. L1 lenfoblastlar yüksek çekirdek/sitoplazma oranına sahip küçük hücrelerdir. Hücrenin kenarına sınırlanmış küçük soluk mavi sitoplazması vardır. Hücrelerin nükleoları belirsizdir ve nükleer membranları çok değişken (yuvarlak ya da yarık) olabilmektedir (11).

L2; Vakaların yaklaşık %5 ila %15'ini kapsamaktadır. L1 tip hücrelerden daha büyüktürler. Belirgin nükleoları ve daha fazla sitoplazmaları vardır. Myeloid lösemisinin M1 tipinden morfolojik olarak ayrımı zordur. Bu durumda flow sitometrik incelemeler ALL'nin Akut myeloid lösemi (AML)'den ayrımında yarar sağlar. L1 ve L2 lenfoblastlar; yüzey markerları, ilişkili genetik anomaliler ve prognoz açısından farklılık göstermezler (11).

L3; ALL L3 tipi blastlar Burkitt lenfoma hücreleri ile özdeşirler. Derin bazofilik sitoplazmaları ve belirgin sitoplazmik vakuelleri vardır. L3 tipi hemen her zaman matür B-hücre fenotipi ile ilişkilidir (30). FAB L3 tipi blastlar çoğunlukla Burkitt Lenfomada görülmekle birlikte, pre B hücreli ALL'de ve sıklıkla hipodiploidinin eşlik ettiği durumlarda nadiren görülebilmektedir (11, 30).

İmmünofenotiplendirme çalışmaları ALL tanısında yer alan en önemli yöntemlerden biridir. Bu yöntemle hücrelerin köken aldığı hücre orijini belirlenerek, lösemik hücrelerin B-lenfosit veya T-lenfosit kökenli şeklinde ayrımı sağlanır (11). Bu ayrımı sağlayan belirteçler Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: ALL İmmünofenotip alt grupları ve özgül belirteçler (11, 40).

Alt grup	Özgül belirteçler	Oran (%)
B Hücreli ALL		
Prekürsör B hücreli	CD19+, CD22+, CD79a+, slg-, ylgμ-, HLA-DR+	%80-85
• Pro-B hücreli	CD10-	%3-4
• Erken pre-B hücreli	CD10+	%60-70
• Pre-B hücreli	CD10±, slg+	%20-30
Matür B hücreli	CD19+, CD22+, CD79a+, slg+, ylgμ+, slgk+ veya slgl+, HLA-DR+	%1-2
T hücreli ALL	CD2+, CD7+, CD19-, HLA-DR-	%10-15

9. Risk Sınıflandırılması

Çocukluk çağı ALL'sinde bir dizi klinik ve biyolojik özellik prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Bunlar; yaş, ırk, başvuru sırasındaki lökosit sayısı, immünofenotip, kromozomal anomaliler, tanı sırasında MSS tutulumunun olması ve indüksiyon kemoterapisine yanıtıdır (41).

Hastanın tanı anındaki yaşı önemli bir prognostik faktördür. Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) çalışma grubuna göre 1-6 yaş arasındaki hastalar diğer kriterleri de karşılıyorsa (WBC <20,000, 8.,15. ve 33. gün kemoterapi yanıtlarının iyi olması) düşük riskli olarak kabul edilmektedir. Hasta eğer 6 yaşından büyükse standart risk grubunda olamaz. Children Oncology Group

(COG) değerlendirmesine göre ise 1-10 yaş arası düşük, 10 yaş üzeri yüksek, 13 yaş üzeri olgular ise çok yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Her iki çalışma grubunda da 1 yaş altı çocuklar yüksek riskli kabul edilmektedir (42).

Tanı anında saptanan lökosit sayısı da önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. COG protokolüne göre tanı anında lökosit sayısının 50.000/mm³'n üzerinde olması yüksek risk kabul edilmektedir. BFM'de ise tanı anında beyaz küre sayısı >20,000 mm³ ise hasta standart risk grubu olmaz (43-45).

Hiperdiploidi (47-50 kromozom), en uzun remisyonda kalma süresine sahip olan grup olup iyi prognoz ile ilişkili iken, hipodiploidi (kromozom sayısının 45 ve altında olması) kötü prognoz ile ilişkilidir. Hiperdiploidi varlığında blastlarda metotreksat metabolitlerinin daha yüksek oranda biriktiği, iyi prognozun bununla ilişkili olduğu bildirilmektedir (40). DNA indeksi, akım sitometrisi ile normal hücre ve blastik hücrelerin DNA içeriklerinin ölçülüp oranlanmasıyla elde edilir. Bu oranın >1,16 olması hiperdiploidi lehinedir (46, 47). Lösemide sık görülen genetik bulgular ve bunların prognoza etkisi Tablo-4'de gösterilmiştir.

Tablo-4: Çocukluk çağı ALL'de genetik özelliklerin prognoz üzerine etkisi (48-50).

Fenotip	Sitogenetik değişiklik	Moleküler değişiklik	Prognoz
Prekürsör B hücreli ALL	Hiperdiploidi	-	Özellikle yüksek kromozom sayısı iyi prognoz
	Hipodiploidi	-	Kötü prognoz
	t(12;21)(p13q22)	ETV6-RUNX1	İyi prognoz
	t(1;19)(q23p13.3)	TCF3-PBX1	Sitoplazmik Ig ekspresyon varlığında kötü prognoz
	t(9;22)(q34q11)	BCR-ABL	Kötü prognoz, MSS tutulumu
	t(17;19)(q22;p13.3)	E2A-HLF	Erken relaps, kötü prognoz
	11q23 translokasyonları	MLL	Kötü prognoz
	iAMP21	RUNX1 amp.	Kötü prognoz, düşük lökosit sayısı
Ph- benzeri Prekürsör B hücreli ALL	CRLF2 yeniden düzenlemeleri	JAK1/JAK2, IKZF1	Kötü prognoz
	-	FLT3	Kötü prognoz
Matür B hücreli ALL	t(8;14)(q24q32)	IGH-MYC	Kötü prognoz
	t(2;8)(p12q24)	IGL-MYC	
	t(2;8)(p12q24)	IGK-MYC	
T hücreli ALL	-	NOTCH1	-
	t(1;14)(p34;q11)	TAL1-TCR SIL-SCL	-
	11p15, 19p13.2, 10q24 translokasyonları	LMO1, LYL1, TLX1-TCR	-

Lösemik hücrelerin kemoterapiye verdiği yanıt lösemik hücrelerin genetiğini, farmodinamik ve farmokinetik özelliklerini de yansıttığından tüm klinik ve biyolojik faktörlerden daha önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. ALL tanılı hastalarda değişik grupların farklı prognoz göstermesi temelde lösemik hücrelerin kemoterapiye verdikleri cevapla ilişkilidir (51, 52). Aberran immünofenotip tayininde kullanılan flow sitometri yöntemi, lösemi spesifik immünglobulin ve T-hücre reseptör genleri veya füzyon transkriptleri tayininde kullanılan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) amplifikasyon metodu rezidüel lösemik hücrelerin tespitinde kullanılan yöntemlerdir. PCR metodunun duyarlılığı, MRD (minimal rezidüel hastalık) tespitinde flow sitometriye kıyasla daha yüksektir. Flow sitometri yönteminde 1/10,000 oranında rezidüel hücre tespiti mümkünken, PCR metodu ile 1/100,000 oranında rezidüel hücre tespiti yapılabilmektedir (53). Flow sitometri yönteminin hızlı, daha ucuz, birçok hastaya uygulanabilir olması ve bu sayede tedaviyi hemen yönlendirmemizi sağlaması da PCR yöntemine olan üstünlükleridir. Flow sitometride kullanılan lösemi ilişkili markerları gösteren renk kombinasyonları artırılarak, lösemik rezidüel hücrelerinin 1/100,000 oranında tespit edilebildiği bir duyarlılık sağlanabilir (21).

MRD tespitinde kullanılan bu metodlar ile mikroskopik/morfolojik değerlendirme ile saptanamayan hücrelerin saptanması sağlanır. Çocukluk çağında, MRD prognozunu ve risk grubunun belirlenmesindeki en önemli belirteçtir (54-56). B hücreli ALL'de 33. gün MRD negatifliği bu hastalardaki prognozu belirleyen en güçlü faktördür. T hücreli ALL'de 33. gün MRD pozitifliğinden bağımsız, 78. gün MRD negatifliği yine prognozu belirleyen önemli bir etkidir (54).

10. Tedavi

Günümüzde pek çok ülkede ulusal ve uluslararası düzenlemeler ile çoklu ilaç tedavileri kullanılarak yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Lösemi tanısı almış çocuklarda belirli kemoterapi rejimlerinin geliştirilmesinden önce ortalama yaşam beklentisi 2-3 ay iken, ilk kez 1948 yılında Farber-

Diamond ve ark.'nın folik asit antagonisti aminopterinini tedavide kullanması ile sağkalım oranlarında artma sağlanmıştır (57). BFM grubu, 1970 yılından günümüze yürüttükleri birbirini izleyen çok merkezli çalışmalar ile ALL tedavisinde önemli bir yer edinmiş ve uygulamaları dünya çapında yaygınlık kazanmıştır. BFM grubu ilk çalışmasını 1970 yılında başlatmıştır. St. Jude VII düzenlemesinden kısmen uyarlanan, temel olarak prednizolon ve vinkristin, ek olarak bazı hastalarda L-asparaginaz ve daunorubisin'den oluşan 4 haftalık bir indüksiyonu idamenin izlediği basit bir tedavi Almanya'da yaygın olarak uygulanırken, aynı araştırmacılar önce batı Berlin'de, ardından da Frankfurt ve Münster'de sekiz ilaçtan oluşan (ek olarak siklofosfamid, sitozin arabinozid, 6-merkaptopürin ve intratekal metotreksat), sekiz haftalık yoğun bir indüksiyon tedavisi kullanmaya başlamışlardır. Önce "Batı Berlin Protokolü", sonra BFM 70 Protokolü adı verilen bu protokol, kemik iliği nükslerinin azalmasına bağlı olarak tedavi başarısında %20'lik bir ilerleme sağlamıştır (56).

Bu tarihten günümüze kadar olan süreçte yapılan çeşitli değişiklikler ile biyolojik belirteç ve başlangıç klinik bulgularına göre ALL'ler düşük, orta, yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Bu gruplama sistemine göre düşük risk grubundaki hastalarda daha az kemoterapi uygulanabilmesi mümkün olmaktadır. Günümüzde düşük risk grubunda koruyucu radyoterapi uygulanmaksızın olaysız sağkalım %94'lere ulaşmaktadır. Orta risk grubunda olaysız sağkalım %84'ü bulmuştur. Alman grubunun lösemideki bu başarısı dünyada ilgi çekmiş olup içlerinde bizim merkezimizin de olduğu pek çok merkezde bu protokol akut lösemi tedavisinde tercih edilen tedavi protokolü haline gelmiştir ve halen güncellemeler devam etmektedir (57-59).

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi iki yılı bulan, indüksiyon, intensifikasyon, konsolidasyon, reindüksiyon ve idame fazı olmak üzere 5 fazdan oluşur (22). Ayrıca merkezi sinir sistemine yönelik uygulanan tedaviler ile relaps oranları azaltılmıştır. Allojenik kemik iliği nakli, yüksek riskli ALL hastalarında uygulanan tedavi seçenekleri arasındadır (21).

10.1. Remisyon İndüksiyonu:

Remisyon indüksiyonu, kemoterapinin ilk aşaması olup 4-6 hafta arası sürmektedir. Remisyon indüksiyon döneminin başlangıcında hastaların tedaviye cevaplarını ve gelişebilecek komplikasyonlarını izlemek için hastalar genellikle hastaneye yatırılmaktadırlar. Remisyon indüksiyonun amacı bu tedavi bloğunun sonunda tam bir remisyon sağlamaktır (58, 59). Akut lenfoblastik lösemili çocukların %96-99'da, 4-6 haftalık remisyon-indüksiyon tedavisiyle lösemik hücrelerin eradikasyonu ve normal hematopoez sağlanır (21).

Remisyon-indüksiyon fazında kullanılan tedavileri glukokortikoid (prednizon veya deksametazon), vinkristin, aspraginaz, antrasiklinler ve intratekal metotreksat oluşturur (21).

Steroid tedavisinde genellikle prednizon, prednizolon ve deksametazon kullanılmaktadır. Deksametazonun merkezi sinir sistemine geçişinin iyi olduğu ve relaps riskini azalttığı, buna karşılık avasküler nekroz riskinde artışa yol açtığı bilinmektedir (60, 61). Yapılan prospektif çalışmalarda; prednizon/deksametazon <7/1 ve >7/1 oranlarında kullanım dozları karşılaştırıldığında, <7/1 oranında, deksametazonun lösemi santral tutulumuna karşı daha etkili olduğu, <10 yaş B hücreli lösemide ve özellikle T-hücre ALL'de olaysız sağ kalım oranlarını arttırdığı tespit edilmiştir (62-65). Glukokortikoidlerin kullanımıyla ilişkili enfeksiyon, osteonekroz, kırık, psikoz ve miyopati gibi komplikasyonlar gelişebildiği ve bu komplikasyonların deksametazon kullanımında daha sık olduğu bilinmektedir. Bu nedenle yüksek doz deksametazon kullanımı adolosan dönem B-hücre ALL remisyon-indüksiyon tedavisinde önerilmemektedir (66).

Asparaginaz, remisyon tedavisinde kullanılan diğer bir ilaçtır. Üç farklı asparaginaz preparatı mevcuttur. Bunlar; Escherichia coli (E.coli) kaynaklı, Erwinia caratovora (E.caratovora) kaynaklı ve E.coli kaynaklı L-asparaginazın PEG konjugatı olan PEG-asparaginazdır. Her üç preparatın yarı ömürleri farklı olduğundan doz ve uygulama şeması yapılırken mutlaka yarı ömürleri baz alınarak bir hesaplanma yapılmalıdır. Üç preparat arasında en uzun yarı ömürü olan PEG-asparaginaz iken, en kısa yarı ömre sahip preparat ise E.caratovora

kaynaklı asparaginazdır (67). Yapılan çalışmalar PEG-asparaginaz'ın doğal olan L-asparaginaza üstünlüğünü göstermektedir ve L-asparaginazın kısa olan yarı ömrü nedeni ile daha sık uygulama gerekmektedir (68, 69).

10.2. İntensifikasyon

Protokol 1B ve 1B Augmented tedavilerini kapsamaktadır. Protokol 1B tedavisi, kemoterapinin başlangıcının 36. gününde verilmeye başlanır ve yaklaşık bir ay sürmektedir. Protokol 1B'de hastalara siklofosamid, 6-merkaptopürin, metotreksat ve sitarabin kemoterapötikleri kullanılır. Güçlendirilmiş tedavide bu ilaçlara ek olarak vinkristin ve asparaginaz eklenip tedavi süresi iki aya çıkartılır. Ancak üstünlüğü gösterilemediği için ALLIC-2009'dan sonra çıkartılmıştır.

10.3. Konsolidasyon

Remisyon indüksiyonunu, tam bir remisyon elde edildikten sonra kalan rezidüel hastalığı ortadan kaldırmayı amaçlayan konsolidasyon izlemektedir. Yaklaşık 6-9 hafta arasında süren konsolidasyon fazı uzunluk ve yoğunluk açısından farklı tedavi protokolleri ve risk grupları arasında farklılık göstermektedir. Kemoterapinin bu fazı ilaç rezistansını en aza indirmek ve etkiyi arttırmak için farklı kemoterapötik ajanların kombinasyonunu içermektedir (60). Yüksek doz metotreksat (2-5 g/m²) ve merkaptopürin sıklıkla uygulanan tedavilerdir (21, 22).

Yüksek riskli ALL hastalarında yüksek doz methotreksat (5 g/m², 14 gün arayla, 4 doz) ile birlikte ifosfamid, siklofosamid, yüksek doz sitarabin, etoposid, L-asparaginaz, vinkristin ve deksametazondan oluşan kombinasyon kemoterapi blokları verilmektedir. Metotreksat dozunu tedrici artırarak ve PEG-asparaginaz ile kombine uygulanmasına kıyasla, daha etkili olduğu ve toksisiteyi arttırmadığı görülmüştür. Yüksek doz metotreksat uygulamasını takiben folinik asit uygulaması önemlidir, ancak fazla dozda kullanımı metotreksatın anti-lösemik etkisini azaltarak relaps riskini artırabilir (70, 71).

10.4. Reindüksiyon

Protokol 1'e benzer şekilde L-asparaginaz, vinkristin ve doksorubisin verilmektedir. Steroid olarak tüm hastalara standart deksametazon

uygulanmaktadır. Reindüksiyon tedavisinin 2. kısmı, intensifikasyon protokolünün yarım bloğu kadardır.

10.5. İdame Fazı

İdame tedavisi hastalara ayaktan uygulanır ve daha az toksisite ile ilişkilidir. İdame tedavisi ile toplam tedavi süresi 2 yıl devam eder. Genellikle günlük merkaptopürin ve haftalık metotreksat tedavilerinden oluşur, bazı protokollerde bu tedaviye haftalık pulse vinkristin-deksametazon tedavileri eklenmektedir (72).

Bu ilaçların farmakogenomiği ile ilgili ortaya çıkan kanıtlar, metabolizmada bireyler arası farklılıkların önemini vurgulamaktadır. Örneğin, tiyofinmetiltransferaz enzimidaki genotipik polimorfizmler artmış miyelosüpresyon ve diğer toksisiteler ile ilişkilirken, diğer polimorfizmler, aktif metabolit seviyelerinin azalmasıyla birlikte bir "hipermetabolizör" hali vermektedir. Myelosüpresyonun relaps riski ile ilişkili olduğu bilindiğinden, metabolizmadaki bu farklılıkları anlamak özellikle önemlidir. Bu nedenle, birçok protokol, yetersiz miyelosüpresyona bağlı relaps riski ile şiddetli pansitopeni (enfeksiyon, kanama, vb.) risklerini dengeleme amacı ile doz ayarlamaya yönelik kılavuzları içermektedir (72, 73).

10.6. Merkezi Sinir Sistemi Koruyucu Tedavi

ALL tedavisinin bir diğer bileşeni de, MSS koruyucu tedavidir. Bu bileşenin önemi, 1970'li yıllardan önce tedavinin bu bileşeninin eksikliği sonucu, MSS nükslerinin görülmesi sonrası anlaşılmıştır. Kemik iliği remisyonu sistemik kemoterapi ile sağlanırken, MSS relapsları yaygın olarak görülmüştür (74). MSS koruyucu tedavisi, kemoterapinin doğrudan intratekal uygulanması, kan-beyin bariyerine nüfuz edebilen kemoterapinin sistemik uygulanması ve kraniyal radyoterapi gibi yöntemler ile sağlanabilir.

Nörokognitif, nörotoksik, endokrin yan etkileri ve sekonder malignite gelişim riski nedeniyle radyoterapi lösemi tedavi protokollerinden çıkarılıp, yerine metotreksat, hidrokortizon, sitarabin 3'lü intratekal tedavileri uygulanmaya başlanmıştır. Sistemik olarak uygulanan kemoterapilerden MSS üzerine etkili olan kemoterapötikler deksametazon, yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin ve PEG-asparaginazdır (74-76).

10.7. Radyoterapi

Günümüzde radyoterapi endikasyonları azalmış olup, MSS tutulumu olan hastalarda, testis tutulumu olan olgularda, trakea komşuluğunda solunum yolunu daraltan solid kitle varlığında, kök hücre nakli uygulanacak olgularda kullanılabilir.

10.8. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli çok yüksek riskli hastalarda ve hastalığın persistan seyrettiği durumlarda uygulanan bir tedavi seçeneğidir (21, 76).

11. ALL tedavisinde kematerapötiklere bağlı oluşan yan etkiler

11.1 Erken dönem yan etkiler

ALL tedavisinde yoğun kemoterapi protokolleri ve destek tedavileri ile hastaların sağkalım oranları önemli ölçüde artmıştır. Bununla beraber hastalığın kendisi ve tedavi sonrası gelişen erken dönem yan etkiler, tedavi, başarısızlığının ve kayıpların önemli sebepleridir (77).

Enfeksiyonlar, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, pıhtılaşma bozuklukları, kanama, hiperkalsemi, lökostat sendromu, tümör lizis sendromu, tiflit, hipertansiyon, pankreatit, hiper/hipoglisemi, endokrinolojik ve metabolik sorunlar, nöropati, avasküler nekroz, febril nötropeni, alerjik reaksiyonlar, mukozit önde gelen erken dönem yan etkiler arasındadır (77) (Tablo-5).

Tablo-5: Kemoteröpatik ilaçlar ve yan etkileri (77)

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

11.2 Geç dönem yan etkiler

Geç dönem yan etkilerinin ciddiyeti olgunun tedavi zamanındaki yaşına, malignensin yerleşimine ve uygulanan tedaviye bağlıdır. Kemoteröpatikler uzun süre organ hasarı riski taşırlar. Antrasiklin tedavisine bağlı oluşan kardiyomyopati genelde kalıcı kardiyak disfonksiyonla sonuçlanır. Nadiren doksorubisin tedavisi sonrası tedavinin ilk bir yılı içinde dilate kardiyomyopati gelişebilmektedir. MSS radyasyonu ve intratekal metotreksat kaynaklı lökoensefalopati genellikle sadece kısmi olarak gerileme gösterebilir. Bu hasarların yanı sıra; alkilleyici ajanlar sonrası erkeklerde gelişen infertilite, ifosfamide ikincil böbrek fonksiyon bozukluğu ve sisplatine sekonder işitme kaybıdır. Bu sekellerin gelişimi doz ile ilişkili olabilir ve genellikle geri dönüşümsüzdür. Obezite sık rastlanılan bir problemdir. Alınan steroid tedavisine ve kraniyal radyasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (78).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1. Hasta Popülasyonu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalında 2007-2017 yılları arasında yeni ALL tanısı alan 317 hastanın tıbbi verileri, hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları incelenmiş, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.02.2019 tarih ve 2019-4/24 nolu kararı ile onay alınarak çalışmaya alınmıştır.

Down sendromu olan, infant lösemi tanısı olan hastalar ve hastane bilgi sisteminden verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Tedavisi devam ederken refrakter ALL tanısı alan bir hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 24 hasta çalışmaya alınamadı. Sonuç olarak 293 yeni tanı alan ALL hastası çalışmaya dahil edildi. Tedavi sırasında nüks gelişen hastaların nüksün geliştiği tarihten itibaren, KİT olan hastaların ise KİT'in yapıldığı tarihten itibaren gelişen komplikasyonları, tedavi protokollerinin değişmiş olması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Tümör lizis nedenli gelişen endokrin komplikasyonlar çalışma dışı bırakıldı. ALL tanısı almadan önce endokrinolojik bir hastalık tanısı alan olgular, ilgili parametre için çalışma dışı bırakıldı.

2. Yöntem

Hastaların tıbbi kayıtları ve verileri retrospektif olarak incelendi.

Her hasta için aşağıda belirtilen parametreler incelenmiştir.

1. Yaş
2. Cinsiyet
3. Tanı yaşı
4. Kullanılan tedavi protokolü

5. Risk grubu: Hastalar standart ve orta risk grubu, yüksek risk grubu olarak incelendi. Standart ve orta risk grubu hastalar birlikte değerlendirildi.

6. Radyoterapi alma durumu ve bölgesi

7. Tanı anında puberte durumu

8. Endokrin yan etkiler: Hiperglisemi ve hipoglisemi, Common Term Criteria for Adverse Events (CTCAE) versiyon 4'e göre; hipokalsemi, hiperkalsemi ve total kolesterol, CTCAE versiyon 5'e göre sınıflandırılmış ve sadece evre 3 ve evre 4 komplikasyonlar çalışmaya alınmıştır (79) (Tablo-6).

Tablo-6: Kan şekeri, kan kalsiyumu ve total kolesterol değerlerinin CTCAE'ye göre evrelemesi (79).

	Evre 3	Evre 4
Hipoglisemi	40-30 mg/dl	<30 mg/dl
Hiperglisemi	250-500 mg/dl	>500 mg/dl
Hipokalsemi	7,0-6,0 mg/dl	<6,0 mg/dl
Hiperkalsemi	12,5-13,5 mg/dl	>12,5 mg/dl
Total kolesterol	400-500 mg/dl	>500 mg/dl

D vitamini düşüklüğü: Türk Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneğinin sınırları referans değer olarak kabul edildi. Eksiklik ve yetersizlik D vitamini düşüklüğü olarak birlikte değerlendirildi. 20 ve üstü değerler ise normal olarak kabul edildi (Tablo-7).

Tablo-7: D vitamini değerleri

	Serum 25-OH-D vitamini düzeyi (ng/ml)
D vitamini eksikliği	<12
D vitamini yetersizliği	12-20
Normal	20-100

Hiperparatiroidi: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalının laboratuvar sınırı olan 65 pg/ml'in üstündeki değerler yüksek olarak kabul edildi.

Hipertrigliseridemi: Trigliserid için 2012 Endokrinoloji Topluluğu Kılavuzundaki referans değerler göz önünde bulundurulmuştur (Tablo-8).

Tablo-8: Trigliserid sınırları

Kategori	Değer (mg/dl)
Normal	<150
Hafif	150-203
Orta	203-991
Ağır	991-1982
Çok ağır	>1982

Hipotiroidi: Hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi için TSH ve serbest T4 ölçümleri incelendi. Yaşa göre sT4 normal, TSH yüksek olan hastalar subklinik hipotiroidi, sT4 düşüklüğü ve TSH yüksekliği olan hastalar primer hipotiroidi, sT4 düşüklüğü ile beraber TSH düşüklüğü de olan hastalar sekonder ya da tersiyer hipotiroidi olarak kabul edildi.

Osteoporoz: Kemik mineral dansitesi ölçümünde DEXA yöntemi kullanıldı. Z skoru -1 ile -2 arasında olanlar osteopeni, ≤ -2 olan hastalar osteoporoz ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Avasküler nekroz: Kemik ağrısı olması üzerine yapılan radyolojik değerlendirmelerde avasküler nekrozla uyumlu bulgular olması.

Tedavi boyunca obezitesinin varlığı: Olcay Neyzi persentil cetvellerine göre en az bir kez >97 p üzerinde kilosunun olması obezite varlığı olarak değerlendirildi.

9. Endokrin yan etkilerin görüldüğü kemoterapi fazları: Tedavi sırasında gelişen endokrin komplikasyonların, tedavinin hangi fazında geliştiği,

komplasyonların derecesi ve bu komplasyonlar için tedaviye gerek duyulup duyulmadığı kayıt edildi.

3. İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 23.0 kullanılarak yapılmıştır. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma ve ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare veya Fisher testi (hücrelerde gözlenen değerlerin Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumda) kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda anlamlılığın hangi iki alt grup arasından kaynaklandığını tespit etmek için Bonferroni düzeltmesi uygulanarak ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak erken komplasyon gelişimini öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında 2007-2017 yılları arasında ALL tanısı alan 293 hastanın medikal verileri incelendi. Hastaların 105'i (%36) kız, 188' i (%64) erkekti. Hastaların tanı aldığındaki yaşları 12 ay ile 213 ay arasında değişmekte olup, tanı anındaki ortalama yaşları $83 \pm 57,4$ ay idi. Hastaların tanı anındaki özellikleri Tablo-9'da gösterilmiştir. 107 hasta risk değerlendirmesinde yüksek riskli, 176 hasta standart veya orta riskli olarak kabul edildi. 10 hasta henüz risk değerlendirmesi tamamlanamadan ilk 33 günde kaybedilmiştir.

Cinsiyet ve radyoterapi almış olmak veya olmamak arasında tanı yaşı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. T ALL tanısı alan hastaların yaşı B ALL tanısı alan hastaların yaşına göre ve yüksek riskli olarak değerlendirilen hastaların tanı yaşı, orta veya standart riskli olarak değerlendirilen hastaların tanı yaşına göre daha büyüktü. Yaş arttıkça T ALL tanısı almak ve yüksek riskli olma ihtimalinin arttığı saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo-10).

Tablo-9: Çalışmaya katılan olguların özellikleri

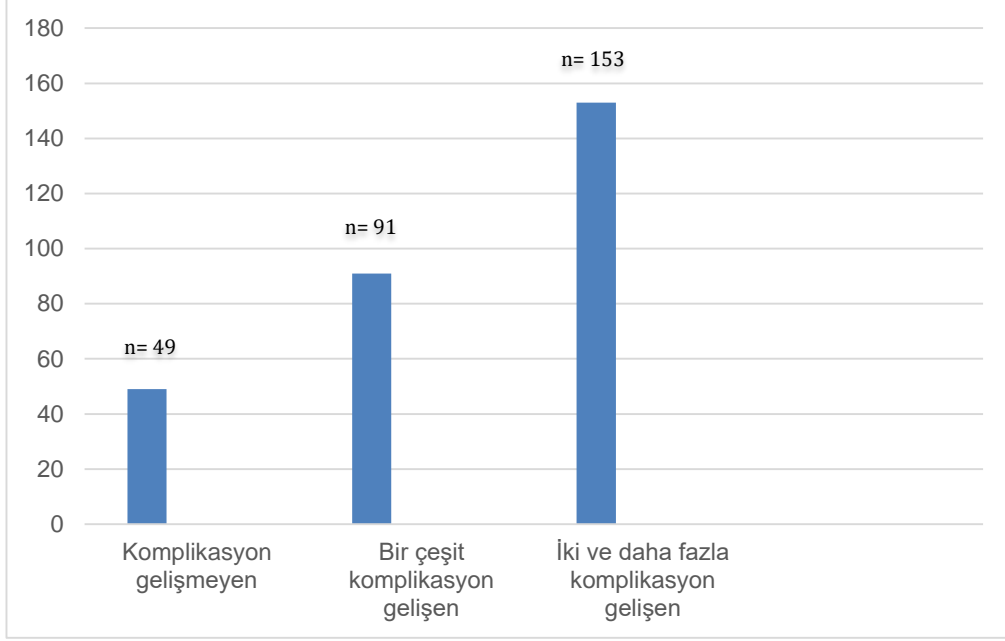
Özellikler	n	%
Tanı yaşı		
<10 yaş	233	79,5
≥10 yaş	60	20,5
Tanı anında puberte durumu		
Prepubertal	246	84
Pubertal	47	16
Flow		
B ALL	250	85,3
T ALL	43	14,7
Risk Grubu		
Yüksek	107	36,4
Standart / Orta	176	60,1
Belirlenememiş	10	3,4
Radyoterapi		
Almış	74	25,3
Almamış	219	74,7

Tablo-10: Tanı yaşının cinsiyet, lösemnin cinsi, risk grubu ve radyoterapi alma durumu ile karşılaştırılması

	Tanı yaşı					P
	Mean	SD	Median	Min	Max	
Cinsiyet						
Kız	76	53	52	14	211	0,135
Erkek	88	58	70	12	213	
Flow						
B ALL	78	54	56	12	213	≤0,001
T ALL	118	61	118	17	213	
Risk grubu						
Yüksek	93	60	81	12	211	0,035
Orta/Standart	76	53	54	14	213	
RT						
Almış	82	55	64	18	211	0,832
Almamış	84	57	60	12	213	

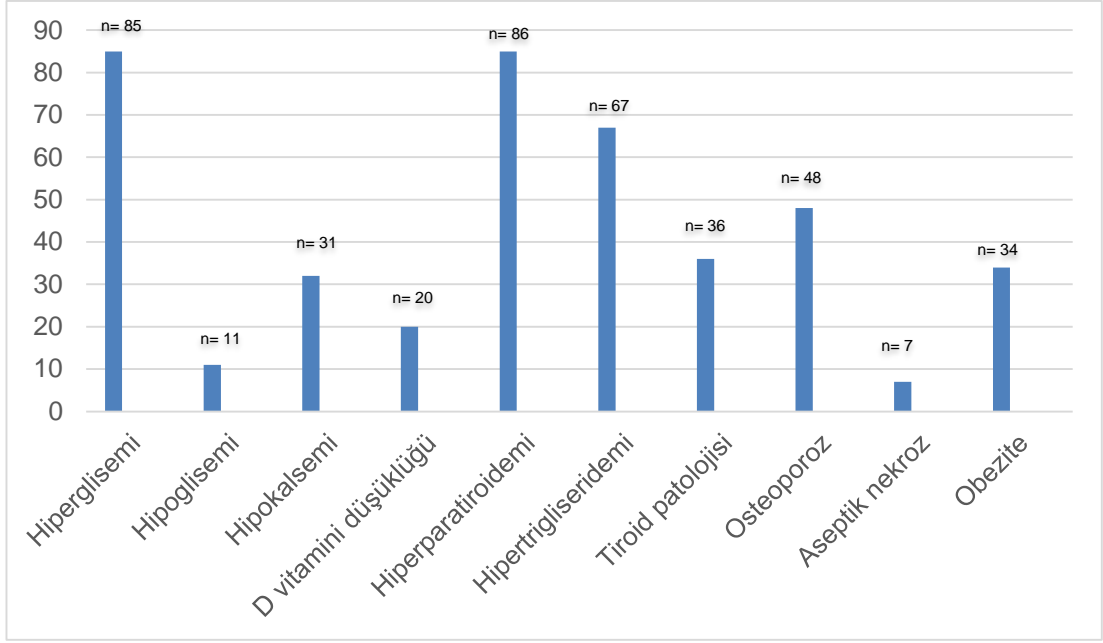
SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Max: Maximum

Endokrin komplikasyonlar incelendiğinde %16,7 (n:49/293) hastada hiçbir komplikasyon görülmediği saptandı. Bir çeşit endokrin komplikasyon gelişen hastalar %31,1 (n:91) idi. Tüm grupta ortalama $2 \pm 1,2$ (0-4) adet komplikasyon geliştiği görüldü (Şekil-2).



Şekil-2: Endokrin komplikasyon sayılarına göre hasta gruplandırması

Seksenbeş hastada hiperglisemi, 11 hastada hipoglisemi, 31 hastada kalsiyum düşüklüğü, 20 hastada D vitamini düşüklüğü, 86 hastada parathormon yüksekliği saptandı. Parathormon yüksekliği saptanan hiçbir hastada eş zamanlı kalsiyum patolojisi saptanmadı. Lipid profilinde 67 hastada trigliserid yüksekliği saptandı. 4 hastada 2'si grade 3; 2'si grade 4 olmak üzere total kolesterol yüksekti ancak az sayıda olması nedeniyle istatistiksel analize dahil edilemedi. Tiroid patolojisi saptanan 36 hasta vardı ve hastaların kontrol değerleri normal olarak saptanması nedeniyle hiçbirinde tedavi gereksinimi olmadı. Kırksekiz hastada osteoporoz, 7 hastada avasküler nekroz gelişti ve bunlardan biri multipl operasyon gerektirdi. Hastaların tıbbi kayıtlarından boy uzunluk değerlerine ulaşamadığından vücut kitle indeksleri hesaplanamadı. Tedavi boyunca en az bir kez >97 persentil üzerinde olan 34 hasta mevcuttu ve bunların 8'i tedavi öncesi de >97 persentildeydi (Şekil-3).



Şekil-3: Endokrin komplikasyonlara göre hasta sayısı

Hastalarda gelişen endokrin komplikasyonlar arasında cinsiyet bakımından sadece D vitamini düşüklüğü açısından fark saptandı. Kız cinsiyetteki bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı ($p \leq 0,001$) (Tablo-11).

Tablo-11: Cinsiyetin endokrin komplikasyon gelişimi üzerindeki rolü

	Kız n (%)	Erkek n (%)	p
Hiperglisemi			
Var	35 (33,7)	50 (26,6)	0,204
Yok	69 (66,3)	138 (73,4)	
Hipokalsemi			
Var	8 (7,6)	23 (12,2)	0,218
Yok	97 (92,4)	165 (87,8)	
D vitamini düşüklüğü			
Var	14 (16,1)	6 (3,6)	≤0,001
Yok	73 (83,9)	162 (96,4)	
Hiperparatiroidi			
Var	35 (42,7)	51 (32,9)	0,307
Yok	47 (57,3)	104 (67,1)	
Tiroid patolojisi			
Var	13 (14,3)	23 (14,1)	0,969
Yok	78 (85,7)	140 (85,9)	
Osteoporoz			
Var	21 (30,9)	27 (25,0)	0,394
Yok	47 (69,1)	81 (75,0)	
Avasküler nekroz			
Var	4 (3,8)	3 (1,6)	0,294
Yok	101 (96,2)	185 (98,4)	
Obezite			
Var	10 (9,5)	24 (12,8)	0,406
Yok	95 (90,5)	164 (87,2)	

B ALL tanısı alan hastaların %61'i, T ALL tanısı alan hastaların ise %81,4'ü erkekti ve B ALL tanısı alan hastaların %82,7'si ile T ALL tanısı alan hastaların %60,5'inin tanı yaşları 10'dan küçüktü. Cinsiyet ve tanı alma yaşları açısından olan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. B ALL ve T ALL olarak iki grupta incelenen hastalar hiperglisemi, hipoglisemi, hiperkalsemi, hipokalsemi, D vitamin düşüklüğü, hiperparatiroidi, hipertrigliseridemi, tiroid patolojisi, osteoporoz, avasküler nekroz ve obezite açısından karşılaştırıldı. Hiperglisemi, hipokalsemi, hiperparatiroidi istatistiksel olarak daha anlamlı şekilde T ALL hastalarında sık görülürken, diğer parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-12).

Tablo-12: Lösemi tipinin endokrin komplikasyon gelişimi üzerindeki rolü

	B ALL n (%)	T ALL n (%)	p
Cinsiyet			
Kız	97 (39)	8 (18,6)	0,01
Erkek	153 (61)	35 (81,4)	
Tanı yaşı			
≥10 yaş	43 (17,3)	17 (39,5)	0,001
<10 yaş	207 (82,7)	26 (60,5)	
Hiperglisemi			
Var	65 (26,2)	20 (46,5)	0,007
Yok	184 (73,8)	23 (53,5)	
Hipokalsemi			
Var	18 (7,2)	13 (30,2)	≤0,001
Yok	232 (92,98)	30 (69,8)	
D vitamini düşüklüğü			
Var	18 (8,0)	2 (6,7)	1,0
Yok	207 (92,0)	28 (93,3)	
Hiperparatiroidi			
Var	75 (35,5)	11 (44,0)	0,021
Yok	137 (64,5)	14 (56,0)	
Tiroid patolojisi			
Var	34 (15,5)	2 (6,1)	0,188
Yok	187 (84,5)	31 (93,9)	
Osteoporoz			
Var	43 (27,6)	5 (26,3)	0,908
Yok	114 (72,4)	14 (73,7)	
Avasküler nekroz			
Var	5 (2,2)	2 (4,7)	0,295
Yok	245 (98,0)	41 (95,3)	
Obezite			
Var	29 (11,6)	5 (11,6)	0,997
Yok	221 (88,4)	38 (88,4)	

Hastalar risk grubu açısından standart/orta ve yüksek riskli olarak ayrıldı. Olguların 10'u henüz risk değerlendirmesi yapılamadan kaybedildi. Bu 10 hasta tedavinin henüz başında kaybedilmiş olması ve tedavi komplikasyonu değerlendirilememesi nedeniyle risk analizlerine dahil edilmedi. Risk grubu belirlenmeden kaybedilen hastaların özellikleri Tablo-13'te gösterilmiştir.

Tablo-13: Risk grubu belirlenmeden kaybedilen hastaların özellikleri

	Tanı yaşı	Cinsiyet	Flow	Endokrin komplikasyon	Ölüm nedeni	Ölüm zamanı
1	185	E	T	Yok	Candida sepsisi	Protokol1a
2	48	K	B	Yok	H1N1	Protokol1a
3	120	E	T	Hipokalsemi	Sepsis	Protokol1b
4	207	E	B	Hiperglisemi	Mucor	Protokol1a
5	115	E	T	Yok	Sepsis	Protokol1a
6	20	K	B	Hiperglisemi	Sepsis	Protoko1a
7	57	K	B	Yok	Konjenital kalp hastalığı, Kalp yetmezliği, sepsis	Protoko1b
8	213	E	B	Hiperglisemi	Sepsis	Protokol1a
9	85	K	B	Yok	Sepsis	Protokol1a
10	27	K	T	Yok	Sepsis	Protokol1a

Risk açısından analizler standart ve orta risk ile yüksek risk grubundaki hastalarla yapıldı. Hiperglisemi ve hipokalsemi varlığı açısından risk grupları arasında fark bulunurken; D vitamini düşüklüğü, parathormon yüksekliği, trigliserid yüksekliği, tiroid patolojisi, osteoporoz gelişimi, avasküler nekroz varlığı ve obezite açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Cinsiyet ve tanı yaşı, risk grubu açısından karşılaştırıldığından fark saptanmamıştır. T ALL olan hastalarda yüksek risk görülme oranı daha yüksek bulundu (p:0,005) (Tablo-14).

Tablo-14: Hastaların risk grubunun endokrin komplikasyon gelişimi üzerindeki rolü

	Yüksek risk n (%)	Standart / Orta risk n (%)	P
Cinsiyet			
Kız	39 (36,8)	62 (35,2)	0,931
Erkek	68 (63,2)	114 (34,8)	
Tanı yaşı			
≥10 yaş	24 (21,7)	32 (18,2)	0,220
<10 yaş	83 (78,3)	144 (81,8)	
Flow			
B ALL	84 (78,1)	160 (90,9)	0,005
T ALL	23 (21,9)	16 (9,1)	
Hiperglisemi			
Var	49 (45,7)	33 (18,8)	≤0,001
Yok	58 (54,3)	143 (81,3)	
Hipokalsemi			
Var	19 (17,9)	11 (6,3)	0,002
Yok	88 (82,1)	165 (93,8)	
D vitamini düşüklüğü			
Var	10 (12,5)	10 (5,7)	0,061
Yok	71 (87,5)	165 (94,3)	
Hiperparatiroidi			
Var	26 (35,2)	61 (36,7)	0,882
Yok	46 (64,8)	105 (63,2)	
Tiroid patolojisi			
Var	12 (14,3)	24 (14,2)	0,986
Yok	73 (85,7)	146 (85,8)	
Osteoporoz			
Var	8 (17,8)	40 (30,5)	0,097
Yok	38 (82,2)	91 (69,5)	
Avasküler nekroz			
Var	2 (1,9)	5 (2,8)	0,715
Yok	105 (98,1)	171 (97,2)	
Obezite			
Var	15 (14,2)	19 (10,8)	0,402
Yok	92 (85,8)	157 (89,2)	

Hastaların tanı anındaki yaşlarının gelişen endokrin komplikasyonlar üzerindeki etkisini incelemek amacıyla hastalar ≥ 10 yaş ve < 10 yaş olmak üzere iki grupta incelendi. Hastalarda gelişen endokrin komplikasyonlar incelendiğinde hiperglisemi, osteoporoz ve avasküler nekroz gelişen grubun ≥ 10 yaş olan grupta fazla olduğu saptandı. Diğer parametrelerde yaş grupları arasında fark görülmedi (Tablo-15).

Tablo-15: Hastaların tanı anındaki yaşlarının 10 yaş altı ve üstü olmasının endokrin komplikasyon gelişimi üzerindeki rolü

	≥10 yaş	<10 yaş	p
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kız	16 (26,7)	89 (38,2)	0,097
Erkek	44 (73,3)	144 (61,8)	
Risk Grubu			
Yüksek risk	24 (39)	83 (35,6)	0,220
Standart/orta risk	32 (54,2)	144 (61,8)	
Belirlenememiş	4 (6,8)	6 (2,6)	
Flow			
B ALL	43 (71,7)	207 (88,8)	0,001
T ALL	17 (28,3)	26 (11,2)	
Hiperglisemi			
Var	30 (50,0)	55 (23,7)	≤0,001
Yok	30 (50,0)	177 (76,3)	
Hipokalsemi			
Var	8 (13,3)	23 (9,9)	0,480
Yok	52 (86,7)	210 (90,1)	
D vitamini düşüklüğü			
Var	4 (8,3)	16 (7,7)	1,0
Yok	44 (91,7)	191 (92,3)	
Hiperparatiroidi			
Var	15 (36,6)	71 (36,2)	0,836
Yok	26 (63,4)	125 (63,8)	
Tiroid patolojisi			
Var	4 (8,3)	32 (15,5)	0,198
Yok	44 (91,7)	174 (84,5)	
Osteoporoz			
Var	14 (48,3)	34 (23,1)	0,005
Yok	15 (51,7)	113 (76,9)	
Avasküler nekroz			
Var	6 (10,0)	1 (0,4)	≤0,001
Yok	54 (90,0)	232 (99,6)	
Obezite			
Var	6 (10,0)	28 (12,0)	0,664
Yok	54 (90,0)	205 (88,0)	

Gelişen endokrin komplikasyonlar tanı anındaki puberte durumuna göre incelendiğinde ise hastaların 246 (%84)'sının tanı anında pubertesinin başlamadığı, 47 (%16)'sinin de tanı anında pubertesinin başlamış olduğu görüldü. Hiperglisemi, tiroid patolojisi ve avasküler nekroz pubertal olan hastalarda daha fazla saptandı. Diğer parametrelerde fark görülmezken; lösemi tedavinin prepubertal hastaların puberte başlangıcına etkisi; pubertal olanların ise pubertelerinin gelişimine etkisi tedavi sırasında puberte bilgilerinin kaydedilmemiş olmaması nedeni değerlendirilememiştir (Tablo-16).

Tablo-16: Hastaların tanı anındaki puberte durumunun endokrin komplikasyon gelişimi üzerindeki rolü

	Prepubertal n (%)	Pubertal n (%)	p
Hiperglisemi			
Var	58 (23,6)	27 (58,7)	≤0,001
Yok	188 (76,4)	20 (41,3)	
Hipokalsemi			
Var	24 (9,8)	7 (14,9)	0,302
Yok	222 (90,2)	40 (85,1)	
D vitamini düşüklüğü			
Var	16 (7,3)	4 (11,1)	0,499
Yok	203 (92,7)	32 (88,9)	
Hiperparatiroidi			
Var	76 (36,4)	10 (35,7)	0,499
Yok	133 (63,6)	18 (64,3)	
Tiroid patolojisi			
Var	27 (12,4)	9 (25,0)	0,044
Yok	191 (87,6)	27 (75,0)	
Osteoporoz			
Var	38 (24,8)	10 (43,5)	0,061
Yok	115 (75,2)	13 (56,5)	
Avasküler nekroz			
Var	2 (0,8)	5 (10,6)	0,001
Yok	244 (99,2)	42 (89,4)	
Obezite			
Var	29 (11,8)	5 (10,6)	0,821
Yok	217 (88,2)	42 (89,4)	

Hastaların cinsiyetleri, löseminin cinsi, hastaların risk grupları, tanı anındaki yaşları ve puberte durumları ile hipoglisemi ve trigliserid değerleri de karşılaştırılmış olup hiçbir grup için bu iki parametre açısından farklılık saptanmamıştır. Üç hastada protokol 1a'da, 3 hastada protokol 1b'de hipoglisemi saptandı. Hastaların semptomu yoktu ve parmak ucu kontrol kan şekeri değerleri normal saptandı. Hipoglisemisi olup semptomatik olan 5 hasta idame tedavisi almaktaydı (Tablo-17).

Tablo-17: İdame tedavisi sırasında hipoglisemi gelişen hastalar

Hasta	Tanı yaşı	Cinsiyet	Risk grubu	Geliş bulgusu	Glikoz düzeyi	Hastaneye yatış	Tedavi
1	42 ay	E	Yüksek	Titreme	40	-	Sık beslenme
2	40 ay	K	Orta	Terleme	23	-	Sık beslenme
3	32 ay	E	Orta	Terleme, Baş dönmesi	39	-	Sık beslenme
4	127 ay	E	Orta	Çarpıntı, Terleme	40	+	iv. hidrasyon Sık beslenme
5	45 ay	E	Orta	Halsizlik, Çarpıntı, Titreme	40	+	iv. hidrasyon Nişasta tüketimi

E: Erkek, K: Kız, iv: intravenöz

Toplamda çalışmaya 293 hasta dahil edilmesine rağmen hiperglisemi ve hipoglisemi açısından değerlendirilen hasta sayısı bir hastanın tanı anında insülin direnci olması nedeni 292'dir. 293 hastanın tedavileri boyunca 255 hastaya D vitamini, 237 hastaya parathormon, 255 hastaya tiroid fonksiyon testleri, 176 hastada ise kemik mineral dansitesi en az bir kez değerlendirilmiştir.

Hastalar kemik mineral dansitesine göre osteoporoz var veya yok olarak değerlendirildi. ALL tedavisi alan hastaların 48'inde osteoporoz saptandı. Osteoporoz gelişiminin kan kalsiyum düşüklüğü, parathormon değeri ve D vitamini düşüklüğü ile arasında fark yoktu. 10 yaş ve üzeri

hastalardaki osteoporoz görülme oranı (%48,3), 10 yaş altı hastalarda osteoporoz görülme oranına (%23,1) göre fazla görüldü (p: 0,005) (Tablo-18).

Tablo-18: Osteoporoz ile kalsiyum, parathormon, D vitamini parametrelerinin karşılaştırılması

	Osteoporoz var n (%)	Osteoporoz yok n (%)	p
Cinsiyet			
Kız	21 (30,9)	47(69,1)	0,394
Erkek	27 (25,0)	81 (75,0)	
Tanı yaşı			
≥10 yaş	14 (48,3)	15 (51,7)	0,005
<10 yaş	34 (23,1)	113 (76,9)	
Hipokalsemi			
Var	3 (6,3)	14 (10,9)	0,567
Yok	45 (93,8)	114 (89,7)	
Parathormon			
Normal	30 (61,7)	75 (60,0)	0,771
Yüksek	16 (34,0)	48 (38,4)	
Düşük	2 (4,3)	2 (1,6)	
D vitamini			
Normal	43 (89,6)	116 (91,3)	0,529
Düşük	5 (10,4)	11 (8,7)	

Bir ve altı gelişen komplikasyon sayısı ile 2 ve üzeri gelişen komplikasyon sayısı 10 yaş altı ve üstü olan hastalarla karşılaştırıldı. Yaş, cinsiyet, akım sitometri ve risk grubu ile gelişen komplikasyon sayısı arasında fark saptanmadı (Tablo-19).

Tablo-19: Komplikasyon sayısının tanımlayıcı verilerle karşılaştırılması

	≤1 komplikasyon n (%)	≥2 komplikasyon n (%)	p
Tanı yaşı			
≥10 yaş	23 (16,4)	37 (24,2)	0,10
<10 yaş	117 (83,6)	116 (75,8)	
Cinsiyet			
Kız	46 (32,9)	59 (38,6)	0,309
Erkek	94 (67,1)	94 (61,4)	
Flow			
B ALL	122 (87,1)	128 (83,6)	0,413
T ALL	18 (12,9)	25 (16,4)	
Risk grubu			
Yüksek	48 (33,6)	59 (38,8)	0,645
Orta / standart	82 (59,3)	94 (61,2)	

Tedavi süresinde avasküler nekroz gelişen 7 hasta mevcuttu. Bu 7 hastadan hiçbirinde D vitamini düşüklüğü saptanmadı. Avasküler nekroz gelişen 2 hastada hipokalsemi saptanmasına rağmen, hipokalsemi gelişmeyenlerle arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kız ve erkekler arasında avasküler nekroz gelişimi açısından fark saptanmazken avasküler nekroz tanısı alan 6 hastanın tanı yaşı 10 yaşından büyüktü ($\leq 0,001$) (Tablo-20).

Tablo-20: Avasküler nekroz ile karşılaştırma

	Avasküler nekroz var n (%)	Avasküler nekroz yok n (%)	p
Cinsiyet			
Kız	4 (57,1)	101 (35,3)	0,254
Erkek	3 (42,9)	185 (35,3)	
Tanı yaşı			
≥10 yaş	6 (85,7)	54 (18,9)	≤0,001
< 10yaş	1 (14,3)	232 (81,1)	
D vitamini			
Düşük	0 (0,0)	20 (8,1)	1,0
Normal	7 (100,0)	228 (91,9)	
Hipokalsemi			
Var	2 (28,6)	29 (10,1)	0,163
Yok	5 (71,4)	257 (89,9)	
Radyoterapi			
Almış	2 (28,6)	72 (25,2)	1,0
Almamış	5 (71,4)	214 (74,8)	

Tedavi boyunca hiperglisemi gelişen ve gelişmeyen hastalarla trigliserid değeri yüksek saptanan hastalar karşılaştırıldığında fark anlamlı olarak saptandı (p:0,007). Trigliserid değeri normal olan toplamda 169 hasta var iken, yüksek olan 48, çok yüksek olan 19 hasta mevcuttu. İleri istatistiksel yöntem ile değerlendirilme yapıldığında farkın, trigliserid değeri normal olan hastalar ile yüksek olan hastalar arasından ve trigliserid değeri normal olan hastalar ile çok yüksek olan grup arasından kaynaklandığı saptandı (Tablo-21).

Tablo-21: Hiperglisemi ile trigliserid karşılaştırılması

	Hiperglisemi var n (%)	Hiperglisemi yok n (%)	p
Trigliserid			
Normal	47 (62,7)	122 (75,8)	0,007
Yüksek	16 (21,3)	32 (19,9)	
Çok yüksek	12 (16,0)	7 (4,3)	

D vitamini düşük olan hastalarla parathormon yüksekliği olan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-22).

Tablo-22: D vitamini düşükliğü ve hiperparatiroidi karşılaştırması

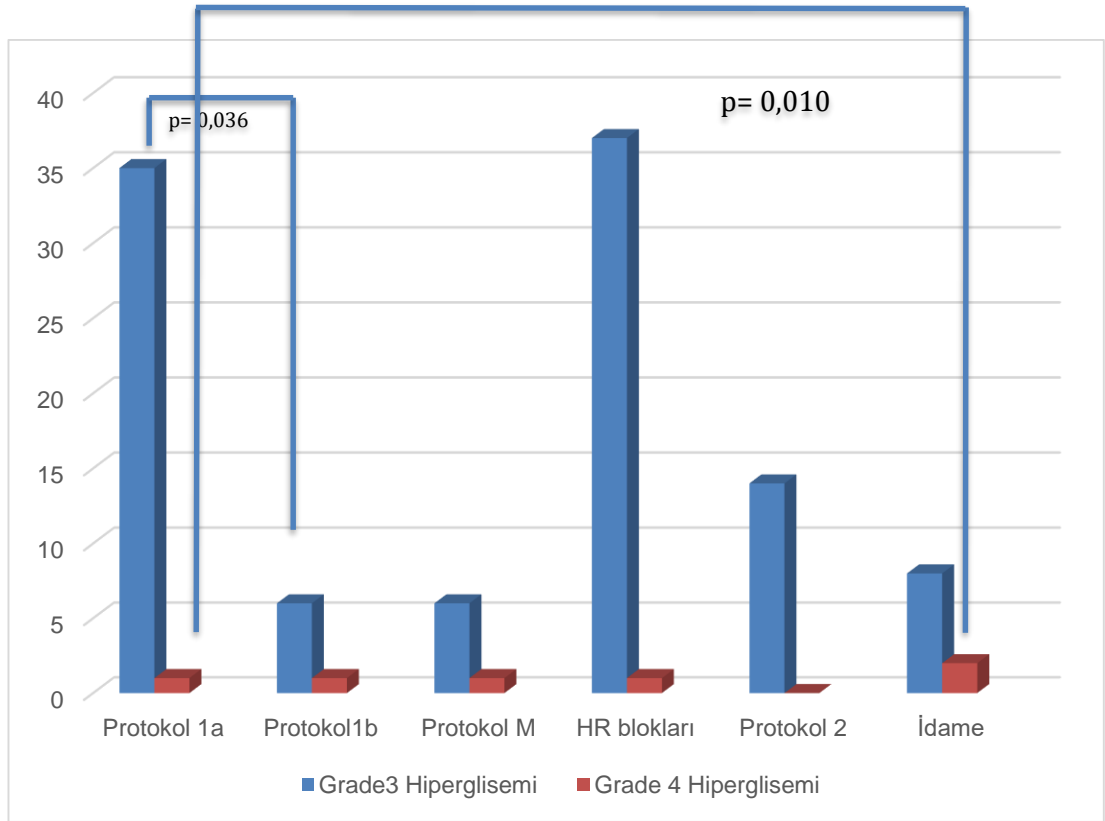
	D vitamini düşük n (%)	D vitamini normal n (%)	p
Hiperparatiroidi			
Var	11 (55,0)	75 (35,7)	0,550
Yok	9 (45,0)	135 (64,3)	

Tedavi boyunca bir kez obezite gelişmiş olan hastalar ile gelişmeyen hastalar; trigliserid yüksekliği, osteoporoz, avasküler nekroz, hiperglisemi gelişimi, D vitamini düşükliğü ve parathormon yüksekliği açısından karşılaştırıldı ve bu parametrelerden sadece osteoporoz gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında fark saptandı. Obezite gelişmeyen hastalarda osteoporoz görölme sıklığı, obezite gelişmeyen hastalara göre belirgin daha fazlaydı ve obezitesi olan hastalarda radyoterapi endikasyonu belirgin daha yüksekti (p: 0,005, p:0,023) (Tablo-23).

Tablo-23: Obezite ile karşılaştırma

	Obezite var n (%)	Obezite yok n (%)	p
Hiperglisemi			
Var	11 (33,3)	74 (28,6)	0,571
Yok	23 (66,7)	185 (71,4)	
Trigliserid			
Normal	19 (63,3)	151 (72,9)	0,548
Yüksek	8 (26,7)	40 (19,3)	
Çok yüksek	3 (10,0)	16 (7,7)	
D vitamini düşüklüğü			
Var	1 (3,2)	19 (8,5)	0,483
Yok	30 (96,8)	205 (91,5)	
Hiperparatiroidi			
Var	16 (51,6)	70 (34,0)	0,112
Yok	15 (48,4)	136 (66,0)	
Osteoporoz			
Var	1 (4,0)	47 (31,1)	0,005
Yok	24 (96,0)	104 (68,9)	
Avasküler nekroz			
Var	2 (5,9)	5 (1,9)	0,189
Yok	32 (94,1)	254 (98,1)	
Radyoterapi			
Var	14 (41,1)	60 (23,1)	0,023
Yok	20 (58,9)	199 (76,2)	

Çalışmada 85 hasta da hiperglisemi geliştiği görüldü. Bu 85 hastanın 15'i iki farklı protokol döneminde, 6'sı üç farklı protokol döneminde hiperglisemisi oldu. Protokol 1a da hiperglisemisi olan 36 hasta saptandı. Bunların 35 'i grade 3 hiperglisemi, 1'i grade 4 hiperglisemiydi. Protokol 1b ve protokol M tedavisi sırasında 6 hastada grade 3, bir hastada grade 4 olmak üzere 7 hastada hiperglisemi saptandı. Yüksek riskli olup HR blokları alan hastalardan 38'i hiperglisemi gelişti ve bunların sadece biri grade 4 hiperglisemiydi. Protokol 2 de grade 4 hiperglisemi gözükmezken 14 hastanın grade 3 hiperglisemisi vardı. İdame tedavisinde de 8 hastada grade 3 hiperglisemi saptanırken iki hastada grade 4 hiperglisemi mevcuttu. Protokol 1a ile protokol 1b ve idame tedavisi sırasında gelişen hiperglisemi istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,036, p:0,01). Diğer protokoller arasında hiperglisemi gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil-4).



Şekil-4: Protokollerdeki hiperglisemi dağılımı

Tanı yaşı, cinsiyet ve löseminin tipi ile endokrin komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yüksek riskli olmaya göre standart veya orta riskli olmak ve radyoterapi endikasyonu olup radyoterapi almış olmak radyoterapi almamış olmaya göre endokrin komplikasyon gelişim riski açısından anlamlı bulunmuştur (Tablo-24).

Tablo-24: Endokrin komplikasyon gelişmesi ile tanı yaşı, cinsiyet, flow, risk grubu ve radyoterapi alma durumunun logistik regresyon analizi

	OR (%95 GA)	p
Tanı yaşı		
≥ 10 yaş	1	0,364
< 10 yaş	0,658 (0,267-1,624)	
Cinsiyet		
Kız	1	0,220
Erkek	0,637 (0,310-1,309)	
Flow		
B ALL	1	0,734
T ALL	1,207 (0,408-3,573)	
Risk grubu		
Yüksek risk	1	0,021
Orta/standart risk	2,385 (1,140-4,988)	
RT		
Almış	3,166 (1,221-8,208)	0,018
Almamış	1	

Tablo-25'de gelişen komplikasyonların hangi kemoterapi fazında geliştiği sayıları ile birlikte gösterilmiştir.

Tablo-25: Kemoterapi protokolleri sırasında gelişen komplikasyon sayıları

Komplikasyon	Protokol1a n:293	Protokol1b n:283	ProtokolIM n:176	HR blokları n:107	Protokol2 n:250	İdame n:237
Hiperglisemi	36	7	7	38	14	10
Hipoglisemi	3	3	0	0	0	5
Hipokalsemi	9	6	3	13	1	2
Dvitamini düşüklüğü	3	1	0	3	4	9
Hiperparatiroidi	1	0	0	0	36	49
Hipertrigliseridemi	19	5	4	8	30	14
Tiroid patolojisi	5	2	0	0	22	7

TARTIŞMA

İmmatür hematopoetik hücrelerin malign proliferasyonu ve kontrolsüz çoğalması olan löseminin çocuklarda en sık görülen alt tipi olan ALL, tedavisi 2 yıl süren ve çeşitli kemoterapötik ajanlar kullanıldığı bir hastalıktır. ALL tanılı hastalarda günümüzde izlenen sağ kalım oranlarında belirgin artış görülmektedir (80). Hunger ve ark.'nın (81) yaptığı diğer bir çalışmada ise COG protokolü ile 2000-2005 yılları arasında tedavi alan 7153 hastada sağ kalım %90,4 olarak bildirilmiştir. Güneş ve ark.'nın (82) Türkiye'den iki merkezden 343 hasta ile yaptığı, ALL-BFM 95 protokolünün kullanıldığı ve tedavi sonuçlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise sağ kalım oranı %85 olarak bildirilmiştir. Sağ kalım oranlarında izlenen artış, tedavi ile ilişkili mortalite ve morbidite risklerini de beraberinde getirmiştir. Akut lösemide izlenen morbidite ve mortalitenin nedenleri; hastalığın kendisinden ya da ilaçların erken ve geç yan etkilerden kaynaklanan komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlardan başlıcaları; enfeksiyöz komplikasyonlar, hematolojik komplikasyonlar, metabolik komplikasyonlar, endokrin komplikasyonlardır ve ikincil malignitelerdir (7).

Pediyatrik ALL hastalarında tedavi sırasında görülen akut endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi amacıyla bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 2007-2017 yılları arasında ALL tanısı almış, yaşları 12-213 ay arasında değişen toplam 293 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

ALL tedavisinde görülen endokrin ve metabolik komplikasyonlar tedavi sırasında, tedavinin hemen sonrasında ve uzun dönemde izlemlerde görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında hiperglisemi, hipoglisemi, kemik mineralizasyon bozuklukları ve kalsiyum metabolizmasına ilişkin bozukluklar, tiroid fonksiyon bozuklukları, kemiğin avasküler nekrozu, obezite yer almaktadır (83).

Çalışmamızda yer alan 293 hastanın 244'ünde en az bir endokrin ve/veya metabolik komplikasyon gelişmiştir. Bu hastalarında 91'inde (%31) bir

adet komplikasyon, 153'ünde (%52) ise iki veya daha fazla komplikasyon geliştiği görülmüştür. Tüm hastaların %16,7'sinde de (n:49) tedavide hiçbir endokrin komplikasyon gelişmedi. Gelişen komplikasyonların başında hiperglisemi (n:85) ve hiperparatiroidemi (n:86) yer almaktadır.

Literatürde endokrin komplikasyon sıklığı ile ilgili yeterli veri olmayıp, Öztürk ve ark.'nın (84), COG protokolü ile tedavi edilen 110 hasta ile yaptıkları bir çalışmada; ALL tedavisi sırasında 23 endokrin komplikasyon geliştiği bildirilmiştir. Zawitkowska ve ark. nın (85) ALL'li 1872 hasta ile yaptığı tedavi sırasında gelişen Grade 3 ve Grade 4 toksisitelerin araştırıldığı bir başka çalışmada ise en sık görülen komplikasyonun enfeksiyonlar olduğu, son sırada ise %1,5'tan az bir oran ile avasküler nekroz görüldüğü belirtilmiştir ve diğer endokrin komplikasyonlarla ilgili veriler eksiktir. Karbuz ve ark.'nın (86) akut lösemi hastalarında demografik özellikleri ve tedavi sırasında görülen komplikasyonları inceledikleri başka bir çalışmada en sık komplikasyonun yine enfeksiyöz komplikasyonlar olmakla birlikte endokrin komplikasyonlardan da en sık %23 oran ile hiperglisemi saptanmıştır. Aynı çalışmada dislipidemi ve osteoporoz saptanan diğer endokrin komplikasyonlardandır ancak yüzde konusunda bilgi verilmemiştir. Literatürde daha çok akut lösemi tedavisinin geç komplikasyonları çalışılmış olup, tedavi sırasında gelişen akut endokrin komplikasyonlarla ilgili yeterli veri oldukça azdır. Belli endokrin komplikasyonlar tek tek çalışılmış olması nedeniyle literatürdeki endokrin komplikasyon oranı bizim çalışmamıza göre daha düşüktür.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %64'ü erkek (n:188), %36'sı (n:105) kız olup; erkek/kız oranı 1,79 olarak hesaplandı. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi Bayram ve ark.'nın (87) ALL'li çocuk hastalarla yaptığı bir çalışmada hastaların %51,7'si erkekti. Karbuz ve ark. 'nın (86) lösemili hastalarla yaptığı başka bir çalışmada %64,9'luk bir oran ile erkek cinsiyet hakimiyeti vardı. Çalışmamızda cinsiyet bakımından karşılaştırma yapıldığında; hiperglisemi, hipokalsemi, hiperparatiroidi, tiroid patolojisi, osteoporoz, avasküler nekroz, obezite açısından anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), sadece D vitamini kızlarda erkeklere göre anlamlı derecede düşüktü ($p\leq 0,001$). Bayram ve ark.'nın (87) yaptığı çalışmada D vitamini

yetersizliği/eksikliği dahil olmak üzere endokrin komplikasyon gelişmesi ve cinsiyet arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda toplam 250 (%85,3) hasta B ALL, 43 (%14,7) hasta T ALL tanısı ile izlenmiştir. Literatürde de B ALL, T ALL'ye göre daha fazla gözlenmektedir (88, 11). Hasta grubumuzda T ALL tanılı hastalarda, B ALL tanılı hastalara göre hiperglisemi, hipokalsemi ve hiperparatiroidiyi daha fazla saptadık (p:0,007, p≤0,001, p:0,021). Diğer parametreler için anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde T ve B ALL hastalarının akut endokrin komplikasyonlarının arasındaki farkı araştıran bir yayın yoktur.

Vaka serimizde risk sınıflamasında göre sınıflandırıldığında standart/orta risk grubu (n:176, %60,1), yüksek riskli hastalara göre fazladır. On (%3,4) hasta risk değerlendirilmesi yapılamadan erken dönemde sepsis nedeni kaybedilmiştir. Çalışkan ve ark.'nın (88) 2018 yılında 39 ALL'li çocuk ile yaptığı, tedavinin kemik mineral metabolizmasına etkilerini araştırdığı diğer bir çalışmada yine benzer şekilde %74,4 oran ile standart/orta risk grubu, yüksek risk grubuna göre daha fazladır. Çalışmamızda ≥2 komplikasyon olan grupta risk sınıflamasına bakıldığında en fazla standart/orta riskli hastalar (n:94, %61,2) yer almakta olup risk sınıflamasına göre komplikasyon gelişme olasılığı arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Risk sınıflamasına göre yüksek riskli olan hastalarda, hiperglisemi ve hipokalsemi standart risk grubuna göre daha fazla saptanmıştır (p≤0,001, p:0,002).

Hasta grubumuzda hastaların ALL tanısı aldıkları andaki ortalama yaşları 83 ± 57,4 ay arasında değişiyordu. Tanı anında yaş dağılımlarına göre hastaların %80'i (n:233) 10 yaşından küçük; %20'si ise 10 yaşından büyüktü. Literatürde de ALL sıklıkla 1-10 yaş arasında ve erkeklerde daha fazla görülmekte olup çalışma grubumuzda 1-10 yaş arası ve erkek hastaların sayıca hakimiyeti ile benzerdir (1,10,19). Benzer şekilde Yümlü ve ark. (89) yaptığı çalışmada çocuk ALL hastalarının tanı yaşının 2-6 yaş aralığında pik yaptığı belirtilmiştir. Stanula ve ark.'nın (45) yaptığı diğer bir çalışmada ise ALL tanı pik yaşı 2-5 yaş arasındır.

Bayram ve ark. 'nın (87) yaptığı çalışmada endokrin komplikasyon gelişmesi ve yaş arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda

tek değişkenli analizlerde tanı yaşı 10 yaşımdan büyük olan hastalarda hiperglisemi, osteoporoz ve avasküler nekroz daha fazla gözlenmiş olup ($p \leq 0,001$, $p:0,005$, $p \leq 0,001$), regresyon analizi ile değerlendirme yapıldığında yaşımdın endokrin komplikasyon gelişmesi için risk faktörü olma durumu ortadan kalkmıştır ($p > 0,05$).

Tanı anında 246 (%84) hasta prepubertaldı ve 47 (%16) hasta puberteye girmişti. Pubertal olan hastalarda hiperglisemi, tiroid patolojisi ve avasküler nekroz anlamlı derecede prepubertal hastalara göre fazlaydı ($p \leq 0,001$, $p:0,044$, $p:0,001$). Bayram ve ark.'nın (87) yaptığı çalışmada ise inceleme anındaki puberte durumuna göre endokrin komplikasyonlar değerlendirilmiş ve bizim çalışmamızdan farklı olarak D vitamini yetersizliği/eksikliği saptanan hasta sayısı (%62,2) pubertal gruptaki hasta sayısına göre anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır.

Olguların 85'inde (%24) farklı tedavi evrelerinde hiperglisemi gelişmiştir. Remisyon-indüksiyon fazında 293 hastanın 36'sında (%12,2) ve yüksek riskli grupta konsolidasyon fazında (HR blok) 107 hastanın 38'inde (%35,5) hiperglisemi geliştiği görülmüştür. Pui ve ark.'nın (90) çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde ALL tedavisinin remisyon indüksiyon fazında 421 hastanın 41'inde (%9,7) hiperglisemi geliştiği belirtilmiştir. Baillergeon ve ark. da (91) 2005 yılında 155 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 17 hastada remisyon indüksiyon fazında hiperglisemi geliştiğini saptamışlardır. Bu durum tedavinin bu fazlarında prednizon ve L-asparaginaz kullanılması ile açıklanabilir. Prednizon insülin rezistansına yol açarken, L-asparaginaz plazma insülin düzeylerinde düşmeye ve olasılıkla insülin reseptör sayısında azalmaya neden olmaktadır (92). Çalışmamızda >10 yaş hastalarda ve yüksek riskli grupta hiperglisemi gelişme oranında artış saptanmıştır ($p < 0,001$). Diğer çalışmalarda da bizim bulgularımıza paralel olarak >10 yaş ALL tedavisi alan hastalar hiperglisemi gelişimi açısından <10 yaş gruba göre riskli bulunmuştur (90, 91).

Hastalarımızın 3'ünde (%1) indüksiyon fazında, 3'ünde (%1) erken intensifikasyon fazında, 5'inde (%2) idame fazında olmak üzere toplam 11 hastada hipoglisemi geliştiği saptanmıştır. Halonen ve ark.'nın (93) yaptıkları

çalışmada 35 hastanın 16'sında (%35), 16 saat açlık sonrası hipoglisemi geliştiğini saptamışlardır. Ziino ve ark. da (94) 2002 yılında 86 hasta ile yaptıkları çalışmada; 6 hastada (%6,9) tedavi boyunca toplam 18 hipoglisemi atağı geliştiğini belirtmişlerdir. Erken intensifikasyon ve idame fazlarında hipoglisemi gelişen hastalarda bu etkinin 6-merkaptopurin kullanımına bağlı olduğu kanısındayız. Diğer çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde; hipoglisemi gelişen hastalarda, bu etki öncelikle 6-merkaptopurine bağlanmıştır (93, 94).

Adölesan döneminde ulaşılan pik kemik dansitesinde düşüklük, erişkin dönemde gelişecek osteoporotik kemik kırıkları açısından risk oluşturmaktadır (83). ALL tanılı çocuklarda gelişen osteoporozun olası nedenleri arasında diyetle düşük kalsiyum alımı, azalmış fiziksel aktivite, D vitamin metabolizmasında anormallikler, glukokortikoid ve diğer kemoterapötik ajanlar yer almaktadır (83, 95). Bu nedenle çalışmamızda hastalara, hipokalsemi, D vitamin düzeyleri ve parathormon düzeyleri açısından ayrıca değerlendirme yapılmıştır. Çalışmamızda, idame öncesi ve idame döneminde bakılan Z skorlarından yapılan değerlendirmede 48 hastada (%16) osteoporoz geliştiği görüldü. Kaste ve ark. (96) ilk remisyonda 8,9-14,6 yıl kalan 141 hasta ile 2001 yılında yaptıkları çalışmada Z skorlarında ortalama 0,78 puanlık bir azalma saptamışlardır ve osteoporoz için risk faktörü olarak erkek cinsiyet ve caucasian ırk anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ≥ 10 yaş, osteoporoz gelişimi açısından riskli bulunmuştur ($p:0,05$). Osteoporoz gelişimi ile hipokalsemi varlığı, parathormon ve D vitamin düzeyleri arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda 86 hastada (%29) paratiroid hormon yüksekliği, 20 hastada (%6) D vitamini düşüklüğü ve 31 hastada (%10) kalsiyum düşüklüğü saptanmıştır. Hiperparatiroidi, hipokalsemi ve D vitamin düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kız cinsiyet, ALL tedavisi alan hastalarda D vitamini düşüklüğü açısından bir risk faktörü olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,001$). T ALL tanılı hastalarda ve yüksek riskli grupta hipokalsemi görülme sıklığında anlamlı artış izlenirken (sırasıyla $p \leq 0,001$,

p:0,002); B ALL tanılı hastalarda hiperparatiroidi görülme oranında, T ALL tanılı hastalara kıyasla artış izlenmiştir (p:0,021).

Bömelburg ve ark.'nın (97) 441 ALL ve 110 AML hastasıyla yaptığı bir çalışmada ALL olan hastaların 5'inde (%1), AML olan hastaların ise 1'inde avasküler nekroz geliştiği görülmüş. Bizim çalışmamızda da 293 ALL hastasının 7'sinde (%2) izlemde avasküler nekroz geliştiği görüldü. Mattano ve ark.'ın (98) 1989-1995 yılları arasında 111 merkezde 1409 hasta ile yaptığı çalışmada avasküler nekroz kız hastalarda daha sık görülürken bizim olgularımızda bu çalışmanın aksine cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Yine aynı çalışmada olgular yaş bakımından 10 yaş altı, 10-15 yaş ve 16 yaş üstü olarak hastaları sınıflandırmış ve vakaların büyük çoğunluğu 10 yaş üzerinde bulunmuş. Bizim çalışmamızda avasküler nekrozu olan 7 hastanın 6'sı 10 yaş üzerindeydi (p<0,001). Yine hastaların tanı anında puberte durumu ile avasküler nekroz oranı karşılaştırıldığında pubertal hastalarda avasküler nekroz belirgin fazla gözüktü (p:0,001). Avasküler nekroz, ALL tedavisinin de bir parçası olan kortikosteroidlerin uzun süre kullanımının nadir fakat ciddi bir komplikasyonudur. Çoğunlukla eklemde ciddi hasarına yol açarak eklemde fonksiyon kaybına neden olabilir. Bazı hastalarda eklemde tekrar fonksiyon görebilmesi için protez konması gerekmektedir. Yüksek riskli hastalar arttıkça ve prednizon yerine deksametazon kullanılmaya başladığından beri sağ kalım artmakla birlikte avasküler nekroz oranları da artmıştır (97). Antilösemik tedavinin ciddi bir komplikasyonu olan avasküler nekrozu erken tanınması ve tedavinin etkinliğinden ödün vermeden belirli hasta popülasyonlarında kortikosteroid dozunun değiştirilmesi tedaviyi daha güvenli kılacaktır.

Olguların 67'sinde (%22) trigliserid yüksekliği gelişmiş olup, trigliserid yüksekliği ile hiperglisemi arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur (p:0,007). Literatürde de çalışmamızla benzer şekilde asparaginaz ve glukokortikoidlerin kan şekeri yüksekliği yaptığı ve bazen kalıcı bazen geçici şiddetli hipertrigliseridemi yaptığı bildirilmektedir (99). ve Öztürk ve ark.'nın (84) yaptıkları çalışmada da 3 hastada (%2,7) trigliserid yüksekliği izlenmiştir.

Çalışmamızda toplam 36 hastada (%12) tedavinin farklı dönemlerinde tiroid disfonksiyonu tespit edilmiştir. 5 hastada indüksiyon fazında, 2 hastada erken intensifikasyon fazında, 22 hastada reindüksiyon fazında, 7 hastada ise idame fazında tiroid disfonksiyonu izlenmiştir. Hastaların kontrol tiroid fonksiyon değerleri normal olarak saptanmış olup, hiçbir hastanın tedavi ihtiyacı olmamıştır. Puberteye ulaşmış olan hastalarda prepubertal dönemdekilere kıyasla daha fazla tiroid patolojisi bulundu (p:0,044). Nygaard ve ark.'ı (100) ALL tanılı 61 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada kemoterapi alan hastalarda kemoterapi rejimi ile tiroid disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Bessho ve ark. da (101) ALL tanılı 17 çocuk hastada yaptıkları çalışmada; kraniyal radyoterapi ile tiroid disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışma sonucunda takip edilen hastalarda tiroid kanseri ile radyoterapi arasında ılımlı bir ilişki saptamış olsalar da tiroid disfonksiyonu ile kraniyal radyoterapi arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır. Bizim çalışmamızda kemoterapi ve radyoterapinin tiroid fonksiyonu üzerindeki etkileri ayrı olarak değerlendirilemedi.

Obezite ALL tanılı çocuk hastalarda sık görülen bir metabolik durum olup, bazı çalışmalarda kraniyal radyoterapinin önemli bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (102, 103). Sklar ve ark.'nın (103) 126 hasta ile yaptıkları çalışmada; kraniyal radyoterapi alan hastalarda tanı anı ile tedavi bitimi arasında vücut kitle indekslerinde artış saptamışlardır. Başka bir çalışmada kraniyal radyoterapi alan kız hastaların vücut yağ oranlarında, sadece kemoterapi ile tedavi edilen kız hastalar ile kıyaslandığında belirgin artış izlenmiş olup; aynı artış erkek hastalarda saptanmamıştır (104). Bunun yanında literatürde obezite ile kraniyal radyoterapi arasında belirgin bir ilişki bulunamayan çalışmalar da mevcuttur (105, 106). Dongen-Melman ve ark.'nın (105) ALL tedavisi alan 113 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada; kraniyal radyoterapi alan 52 hasta ile yalnızca kemoterapi alan 61 hastanın tedavi başlangıcı, sonu ve tedavi sonrası dördüncü yıl vücut kitle endeksleri karşılaştırılmıştır. Radyoterapi tedavisi alan ve yalnızca kemoterapi alan grup arasında vücut kitle endeksleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise radyoterapi tedavisi alan 74 hastanın 14'ünde (%18,9)

tedavi sonunda obezite görülürken; yalnızca kemoterapi alan 219 hastanın 20'sinde (%9) tedavi sırasında obezite ile uyumlu vücut kitle indeksi değerleri elde olunmuştur. Elde ettiğimiz veriler ışığında yapılan istatistiksel değerlendirmede radyoterapi ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya çıkmaktadır (p:0,023). Bu durumdan sorumlu mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte radyoterapinin yeme davranışları üzerinde etkili olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (107).

ALL tedavisi sırasında hastalığın kendisine veya tedaviye bağlı birçok komplikasyona rastlanmaktadır. Endokrin komplikasyonlar da ALL tedavisinin sık görülen komplikasyonları arasında yer almaktadır. Düzenli ve yakından izlenen hastalarda bu komplikasyonlar erken tanındığında etkin olarak tedavi edilerek azaltılabilmektedir. Tedavinin farklı dönemlerinde gelişebilecek olası komplikasyonlara karşı hazırlıklı olmak, ilgili semptomları erken tanımak ve erken müdahale etmek tedavi sürekliliği açısından önem arz etmektedir. Bu çalışma ALL tedavisi almakta olan hastalarda gelişebilecek endokrin komplikasyonlara ışık tutmayı amaçlamaktadır. Benzeri çalışmaların yapılması, ALL tedavisinde karşılaşılabilecek sorunların erken tanınması, tedavilerin sorunsuz devam edebilmesi ve hastaların tedavi sonrası dönemde ek problemler ile karşılaşmamaları için literatüre katkı sağlayacaktır.

SONUÇLAR

Uludağ Üniveristesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda 2007-2017 yıllarında ALL tanısı almış 12-213 ay arasında toplam 293 hastanın tedavi sırasında gelişen akut endokrin ve metabolik komplikasyonları değerlendirilmiştir. Cinsiyet dağılımına göre erkeklerin %64 ile (n:188) daha fazla olduğu, 105 (%36) hastanın da kız olduğu görüldü. Lösemi tanısı aldığı andaki ortalama yaşları $83 \pm 57,4$ ay arasında değişiyordu. Tanı anında yaş dağılımına göre hastaların 60'ı (%20) 10 yaşından büyük, 233'ü (%80) 10 yaşından küçüktü. Tanı anında 246 (%84) hasta prepubertaldı ve 47 (%16) hasta puberteye girmişti. Toplam 250 (85,3) hasta B ALL, 43 (%14,7) hasta T ALL tanısı ile izlenmiştir. Risk değerlendirmesinde 107'si yüksek riskli, 176'sı standart veya orta riskli idi. Çalışmamızda 10 (%3,4) hastanın risk değerlendirilmesi yapılamadan erken dönemde sepsis nedeni kaybedilmiştir. Tedavileri boyunca 74 (%25,3) hastaya radyoterapi uygulandı. Bu çalışmada daha büyük yaşta tanı almak T ALL tanısı almayı ve yüksek riskli olma ihtimalini arttırmakta olduğu saptandı.

1. Tüm hastaların %16,7'sinde (n:49) tedavide hiçbir endokrin komplikasyon gelişmedi. Bir çeşit endokrin komplikasyon gelişen 91 hasta ve ≥ 2 endokrin komplikasyon gelişen 153 hasta oldu.

2. Tüm grupta ortalama $2 \pm 1,2$ (0-4) adet komplikasyon geliştiği saptandı.

3. Çalışmaya dahil edilen olguların 85'inde hiperglisemi, 11'inde hipoglisemi, 86'sında hiperparatiroidi, 31'inde hipokalsemi, 20'sinde D vitamini düşüklüğü, 67'sinde trigliserid yüksekliği, 36'sında tiroid patolojisi, 48'inde osteoporoz, 7'sinde avasküler nekroz gelişti.

4. Sadece 4 hastada 2'si grade 3 ve 2'si grade 4 olmak üzere total kolesterol yüksekliği geliştiği saptandı.

5. Ağırlıklarına göre değerlendirme yapıldığında tedavi boyunca en az bir kez >97 persentil üzerinde olan 34 hasta saptandı.

6. Obezitesi olan hastalarda radyoterapi alma oranı %41,1 obezitesi olmayan hastalarda radyoterapi alma oranı %23,1'dir (p:0,023).

7. Cinsiyet bakımından karşılaştırma yapıldığında; hiperglisemi, hipokalsemi, hiperparatiroidi, tiroid patolojisi, osteoporoz, avasküler nekroz, obezite açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Sadece D vitamini kızlarda erkeklere göre daha düşüktü ve bu düşüklük anlamlı idi (p≤0,001) .

8. B ALL tanısı alan 250 hastanın %61'i, T ALL tanısı alan 43 hastanın %81,4'ü erkekti (p:0,01).

9. B ALL hastalarının %82,7'si tanı anında 10 yaşından küçükken, T ALL hastalarının ise %60,5'u tanı anında 10 yaşından küçüktü (p:0,001)

10. T ALL tanılı hastalarda hiperglisemi, hipokalsemi, hiperparatiroidi B ALL tanılı hastalara göre daha fazla saptandı. Diğer parametreler için anlamlı fark saptanmamıştır.

11. Standart/orta riskli hastaların ve yüksek riskli hastaların büyük çoğunluğu B ALL tanısı alan hastalardı (p:0,005).

12. Risk sınıflamasına göre yüksek riskli olan hastalarda, hiperglisemi ve hipokalsemi standart/orta risk grubuna göre daha fazla saptanmıştır (p≤0,001, p:0,002).

13. Tanı anında 10 yaşından büyük olan hastalarda hiperglisemi, osteoporoz ve avasküler nekroz daha fazla gözlemlendi (p≤0,001, p:0,005, p≤0,001).

14. Pubertal olan hastalarda hiperglisemi, tiroid patolojisi ve avasküler nekroz anlamlı derecede prepubertal hastalara göre fazlaydı (p: ≤0,001, p:0,044, p:0,001)

15. Toplamda 11 hastada hipoglisemi saptanmış olup, bunların 3'ü protokol 1a'da, 3'ü protokol 1b'de ve 5 hastada idame tedavisi sırasında. En düşük kan şekeri değeri 23 olarak saptanmıştır.

16. Çalışmaya alınan hastaların biri lösemi tanısı almadan insülin direnci olması nedeni hiperglisemi ve hipoglisemi ile ilgili istatistiklere alınmamıştır.

17. Tedavileri boyunca toplamda 255 hastaya D vitamini, 237 hastaya parathormon, 255 hastaya tiroid fonksiyon testleri, 176 hastaya ise kemik mineral dansitesi değerlendirmesi en az bir kez yapılmıştır.

18. ALL tedavisi alan hastaların 48'inde osteoporoz saptandı.

19. 10 yaş ve üzeri hastalardaki osteoporoz görülme oranı (%48,3), 10 yaş altı hastalarda osteoporoz görülme oranına (%23,1) göre fazla görüldü (p:0,005)

20. Serimizde 7 hastada avasküler nekroz gelişti ve bir hastanın tekrarlayan operasyon ihtiyacı oldu. 7 hastanın 6'sı tanı anında 10 yaşından büyük olan hastalardı (p≤0,001).

21. Hiperglisemi ile trigliserid düzeyleri karşılaştırıldığında hiperglisemi gelişimi ile trigliserid yüksekliği gelişimi arasındaki fark, trigliserid yüksekliği gelişmeyenlere kıyasla anlamlı olarak saptandı. (p:0,007).

22. Tedavi boyunca kilosu en az bir kez 97 persentil üzerine çıkan hastalardan 1'inde (%4) osteoporoz gelişirken, 24'ünde (%96) osteoporoz gelişmedi (p:0,005).

23. Hiperglisemi gelişen 85 hastanın hiperglisemi dönemleri incelendiğinde 15 hastada 2 farklı protokol döneminde, 6 hastada 3 farklı protokol döneminde hiperglisemi geliştiği görüldü.

24. En fazla hipergliseminin HR bloklarında geliştiği (%44) ve bunu 2. sıklıkla protokol1a tedavisi izlediği (%42) saptandı. Hiperglisemi gelişmeyen hiçbir protokol dönemi yoktu.

25. Çalışmamızda radyoterapi endikasyonu gelişen hastalarda ve risk değerlendirmesine göre yüksek riskli olan hastalarda endokrin komplikasyon gelişmesinin daha yüksek ihtimal olduğunu saptadık (p:0,018, p:0,021). Tanı yaşının, cinsiyetin ve lösemisinin tipinin komplikasyon gelişmesiyle bir ilişkisi saptanmadı (p>0,05).

26. Çalışmaya alınan 293 hastadan idame tedavisini tamamlayabilen 237 hasta vardı. Ölüm, kemik iliği nakli, tedaviyi terk etme ve tedavi için merkez değiştirme gibi nedenlerle geriye kalan 56 hasta idame tedavisini tamamlayamadı.

KAYNAKLAR

1. Neyzi O, Ertuğrul T.(editörler) Pediatri. 4.Baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri; 2010:1359-69.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. (Eds), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. Lyon,2017.
3. Tubergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E. The Leukemias. In: Kliegman RM.(editor) Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016:22:2437-44.
4. Serin T, Serin M, Erdem E, Yıldırım Y. Çocukluk Çağı Lösemilerinde Risk Faktörleri. Türk Çocuk Hematoloji Derg. 2007;9:26-31.
5. Uzunhan TA, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. Çocuk Derg. 2012;12:6-15.
6. Donald P. Historical perspective In: Pui CH editor. Childhood Leukemias. Cambridge: Cambridge University Press, 1999;3-18.
7. 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. Blood 2000;95:3310-22.
8. Shankar SM, Marina N, Hudson MM et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: Report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. Pediatrics 2008;121:387–96.
9. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. Clin Pediatr (Phila). 2009;48:601-8.
10. Lanzkowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). Manual of Pediatric Hematol and Oncol 5th ed. Churchill Livingstone, New York, 2011;17:518-66.
11. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23:655-74.
12. Velpeau A. Sur la resorption du pusset sur l'alteration du sang das les maladies clinque de persection nenemant. Premier Observation. Rev Med 1827;2:216-72.

13. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ. (eds). *Williams Hematology*, 7th edition. The McGraw-Hill Companies. 2006:1321-42.
14. Pearson HA. History of Pediatric Hematology Oncology. *Pediatr Res.* 105 2002;52:979-92.
15. Burchenal HH, Murphy ML. Long term survivors in acute leukemia. *Cancer Res.*1965;25:1491-5.
16. Miller DR. A tribute to Sidney Farbey-the father of modern chemotherapy. *BJH.* 2006;134:20-6.
17. Hutter JJ. Childhood leukemia. *Pediatr Rev.* 2010;31:234-41.
18. Kutluk T, Yeşilipek A. Turkish National pediatric cancer registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Pediatric Blood Cancer.* 2009;53:851-53.
19. Tubergen DG, Bleyer A, Ritschey AK. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. 1732-35.
20. Spector LG, Ross JA, Robison LL, et al. Epidemiology and etiology. In: Pui CH, editor. *Childhood leukemias*. New York: Cambridge University Press; 2006. 48–66.
21. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013;381:1943-55.
22. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;22:1030-43.
23. Yamagishi M, Fujikawa D, Watanebe T, Uchimaru K. HTLV-1-mediated epigenetic pathway to adult T-cell leukemia–lymphoma. *Frontiers in microbiology*, 2018;9:1686-92.
24. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology.* 2000;11(6):624–34.
25. Ha M, Im H, Lee M, Kim HJ, Kim BC, Gimm YM Radio-frequency radiation exposure from AM radio transmitters and childhood leukemia and 86 brain cancer. *Am J Epidemiol.* 2007;166(3):270–9.

26. Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011:518-66.
27. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;144:147–56.
28. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011;29:551-65.
29. Heerema NA, Sather NH, Sensel MG, et al. Prognostic impact of trisomies 10, and 5 among children with acute lymphoblastic leukaemia and high hyperdiploidy(>50 chromosomes)ç *J Clin Oncol* 2000;18:1876-87.
30. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. Diagnosis and classification. In: Pui CH, editor. *Childhood leukemias*. New York: Cambridge University Press; 2006: 21-47.
31. Gutierrez A, Silverman LB. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Nathan ed. *Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th Ed. Elsevier Inc.; 2015. 1527–54.
32. Rohlfsing MB, Barton TK, Bigner SH, Johnston WW. Contamination of cerebrospinal fluid with hematogenous blasts in patients with leukemia. *Acta Cytol*. 1981;25:611-5.
33. Tuncel E, Yazıcı Z (editörler). *Çocuk Hastalıklarında Radyolojik Bulgular* 1rd edition İstanbul;2002.
34. Smith OP, Han IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. IN: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds). *Pediatric Hematology*. 3rd edition. Blackwell Publishing; 2006. 450-82.
35. Segal I, Rassekh SR, Bond MC, Senger C, Schreiber RA. Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(3):434-9.
36. Reddy SC, Menon BS. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:700-3.
37. Guyer DR, Schachat AP, Vitale S, et al. Leukemic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1989;96(6):860-4.
38. Parkin DM, Stiller C, Draper GJ, Bieber C. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*. 1988;42(4):511-26.

39. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981;47:553-61.
40. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. Immunphenotyping. In: Pui CH, editor. *Childhood leukemias*. New York: Cambridge University Press; 2006:150-67.
41. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 2007;109:926-35.
42. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18-24.
43. Stanulla M, Schrappe M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2009;46:52-63.
44. Harvey RC, Mullighan CG, Chen IM et al. Rearrangement of *CRLF2* is associated with mutation of JAK kinases, alteration of *IKZF1*, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:5312-21.
45. Yang JJ, Cheng C, Devidas M et al. Ancestry and pharmacogenomics of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2011;43:237-41.
46. Nachman JB, Heerema NA, Sather H. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2007;110.4:1112-5.
47. Elmas SA, Yetgin S, Kuskonmaz B et al. Akut lösemi. *Katkı Dergisi* 2004;26(2):372-403.
48. Yüksel-Soycan L (ed). Akut lenfoblastik lösemi: Tanı, klinik. *Pediyatrik Hematoloji*, 1. basım. Çapa-İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık. 2011. 597-609.
49. Shurtleff SA, Buijs A, Behm FG. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia*.1995;9:1985-9.

50. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28:1467-71.
51. Gokbuget N, Hoelzer D. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6.2:114-41.
52. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD et al. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood* 1999;93:1643-50.
53. Stow P, Key L, Chen X et al. Clinical significance of low levels of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:4657-63.
54. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011;118:2077–84.
55. Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow. *J Clin Oncol* 2009;27:5168-74.
56. Gökbüget N, Kneba M, Raff T et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120:1868–76.
57. Apak H. Çocukluk çağı lösemileri *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:189-96.
58. Stacy L. Cooper, *Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia* *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1): 1-73.
59. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2012; 366(15):1371-80.
60. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol*. 2005;129(6):734-45.
61. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2010;11:1096-106.

62. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2003;101:3809-17.
63. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 2005;129:734-45-52.
64. Schrappe M, Zimmermann M, Moricke A et al. Dexamethasone in induction can eliminate one third of all relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of an international randomized trial in 3655 patients (trial AIEOP-BFM ALL 2000). *Blood* 2008;112:7-9.
65. Winick N, Salzer W, Devidas M et al. Dexamethasone (DEX) versus prednisone (PRED) during induction for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR-ALL): a report from the Children's Oncology Group study AALL0232. *J Clin Oncol* 2011;29:586.
66. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012;120:1165-74.
67. Pieters R, Hunger SP, Boos J et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer* 2011;117:238-49.
68. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*. 2002;99(6):1986-94.
69. Zülfikar B, Kayıran SM: PEG Asparaginazın akut lenfoblastik lösemi tedavisine katkısı. 30.Türk Hematoloji Derneği Ulusal Kongresi. *Turk J Haematol* 2003;20:86-7.
70. French D, Yang W, Cheng C, et al. Acquired variation outweighs inherited variation in whole genome analysis of methotrexate polyglutamate accumulation in leukemia. *Blood* 2009;113:4512–20.

71. Larsen E, Salzer WL, Devidas M, et al. Comparison of high-dose methotrexate (HD-MTX) with Capizzi methotrexate plus asparaginase (C-MTX/ASNase) in children and young adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia (HR- ALL): a report from the Children's Oncology Group study AALL0232. *J Clin Oncol* 2011;29:3-7.
72. Bhatia S, Landier W, Shangguan M, et al. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2012; 30(17):2094-101.
73. Schmiegelow K, Schröder H, Gustafsson G, et al. Risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia is related to RBC methotrexate and mercaptopurine metabolites during maintenance chemotherapy. *Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. J Clin Oncol.* 1995;13(2):345-51.
74. Evans AE, Gilbert ES, Zandstra R. The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. *Cancer.* 1970;26:404-17.
75. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood.* 2006;108(4):1165-73.
76. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM study group. *J Clin Oncol* 2009;27:377-84.
77. Howard SC, Ribeiro RC, Pui CH. Acute complications. In: Pui CH (ed). *Childhood leukemias.* 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2013:660-700.
78. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:1065-82.
79. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf (Erişim Tarihi: 05.05.2021)
80. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia.* 2010;24(2):265-84.

81. Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2005, 2012(30):1663-9.
82. Güneş AM, Oren H, Baytan B at. Al The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1677-84.
83. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2002;16:225-43.
84. Öztürk P. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinde Karşılaşılan Tıbbi Sorunlar (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi 2016.
85. Zawitkowska J, Lejman M, Zaucha-Prazmo A. Grade 3 and 4 Toxicity Profiles During Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia *In Vivo* 2019;33:133-9.
86. Karbuz A, Yaralı N, Işık P, Bay A, Kara A, Tunç B. Akut Lösemi Hastalarının Demografik Özellikleri ve Tedavi Sırasında Görülen Komplikasyonları: Tek Merkez Deneyimi, Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2017;1:19-26.
87. Bayram C. Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Tedavi Sonrası Ortaya Çıkan Kardiyak Ve Endokrin Geç Komplikasyonların Değerlendirilmesi (Yandal Uzmanlık tezi). Ankara: Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2014.
88. Çalışkan S. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Tedavinin Kemik Mineral Metabolizmasına Etkileri (Uzmanlık Tezi) İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2018.
89. Yümlü K. Çocukluk çağı akut lösemilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi) Konya:Selçuk Üniversitesi; 2009.
90. 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(1):46-50.
91. Baillargeon J, Langevin AM, Mullins J, et al. Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:960-3.
92. Iyer RS, Rao SR, Pai S, Advani SH, Magrath IT. L-Asparaginase related hyperglycemia. *Indian J Cancer* 1993;30(2):72-6.

93. Halonen P, Salo MK, Makiperna A. Fasting hypoglycemia is common during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2001;138(3):428-31.
94. Ziino O, Russo D, Orlando MA, Benigno V, Locatelli F, Arico M. Symptomatic hypoglycemia in children receiving oral purine analogues for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:32-4.
95. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.
96. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia* 2001;15(5):728-34.
97. Bömelburg T, Von Lengerke H, Ritter J. Incidence of aseptic osteonecrosis following the therapy of childhood leukemia. *Haematol Blood Transfus* 1990;33:577-9
98. Mattano L, Sather H, Trigg M. Et alve ark. Osteonecrosis as a Complication of Treating Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: A Report From the Children's Cancer Group *Clin Oncol*. 2000;18:3262-72.
99. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai A, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphic consensus. *Lancet Oncol*. 2016;17:231-9.
100. Nygaard R, Bjerve KS, Kolmannskog S, Moe PJ, Wesenberg F. Thyroid function in children after cytostatic treatment for acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1988;5(1):35-8.
101. Bessho F, Ohta K, Akanuma A, Sakata K. Dosimetry of radiation scattered to thyroid gland from prophylactic cranial irradiation for childhood leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11(1):47-53.
102. Arguelles B, Barrios V, Buno M, Madero L, Argente J. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone-binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 2000;143(2): 243-50.
103. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(2):91-5.

104. Warner JT, Evans WD, Webb DK, Gregory JW. Body composition of long- term survivors of acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 2002;38(3):165-72.
105. Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega AC, Hahlen K, De Groot A, Tromp CG, Egeler RM. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res* 1995;38(1):86-90.
106. Birkebaek NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1998;79(2):161-4.
107. Lustig RH, Rose SR, Burghen GA, et al. Hypothalamic obesity caused by cranial insult in children: altered glucose and insulin dynamics and reversal by a somatostatin agonist. *J Pediatr* 1999;135:162-8.

KISALTMALAR

ADH	Anti-Diüretik Hormon
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
Ark	Arkadaşları
BFM	Berlin Frankfurt Munster
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
COG	Children Oncology Group
CTCAE	Common Term Criteria for Adverse Events
DEXA	Kemik Mineral Dansitesi
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
E	Erkek
E. Caratovora	Erwinia Caratovora
E. Coli	Escherichia Coli
FAB	Fnech-American-British
Ig	İmmunglobulin
İV	İntravenöz
K	Kız
KiT	Kemik İliği Transplantasyonu
LDH	Laktat Dehidrogenaz
Max	Maximum
mg/dl	Miligram/desilitre

Min	Minimum
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
mm ³	Milimetre küp
MRD	Minimal Rezidüel Disease
n	number
ng/ml	Nanogram/mililitre
P	Persentil
PCR	Polimeraz reaksiyon zinciri
RT	Radyoterapi
SD	Standart Deviasyon
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
WBC	White Blood Cell

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

Tablo-1	ALL etiyojisinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörler
Tablo-2	ALL'de MSS sınıflaması
Tablo-3	ALL immüfenotip alt grupları ve özgül belirteçler
Tablo-4	Çocukluk çağı ALL'de genetik özelliklerin prognoz üzerine etkisi
Tablo-5	Kemoteröpatik ilaçlar ve yan etkileri
Tablo-6	Kan şekeri, kan kalsiyumu ve total kolesterol değerlerinin CTCAE'ye göre evrelemesi
Tablo-7	D vitamini değerleri
Tablo-8	Trigliserid sınırları
Tablo-9	Çalışmaya katılan olguların özellikleri
Tablo-10	Tanı yaşının cinsiyet, lösemnin cinsi, risk grubu ve radyoterapi alma durumu ile karşılaştırılması
Tablo-11	Cinsiyetin endokrin komplikasyon gelişimi üzerine rolü
Tablo-12	Lösemi tipinin endokrin komplikasyon gelişimi üzerindeki rolü
Tablo-13	Risk grubu belirlenmeden kaybedilen hastaların özellikleri
Tablo-14	Hastaların risk grubunun endokrin komplikasyon gelişimi üzerindeki rolü
Tablo-15	Hastaların tanı anındaki yaşlarının 10 yaş altı ve üstü olmasının endokrin komplikasyon gelişimi üzerindeki rolü
Tablo-16	Hastaların tanı anındaki puberte durumunun endokrin komplikasyon gelişimi üzerindeki rolü
Tablo-17	İdame tedavisi sırasında hipoglisemi gelişen hastalar

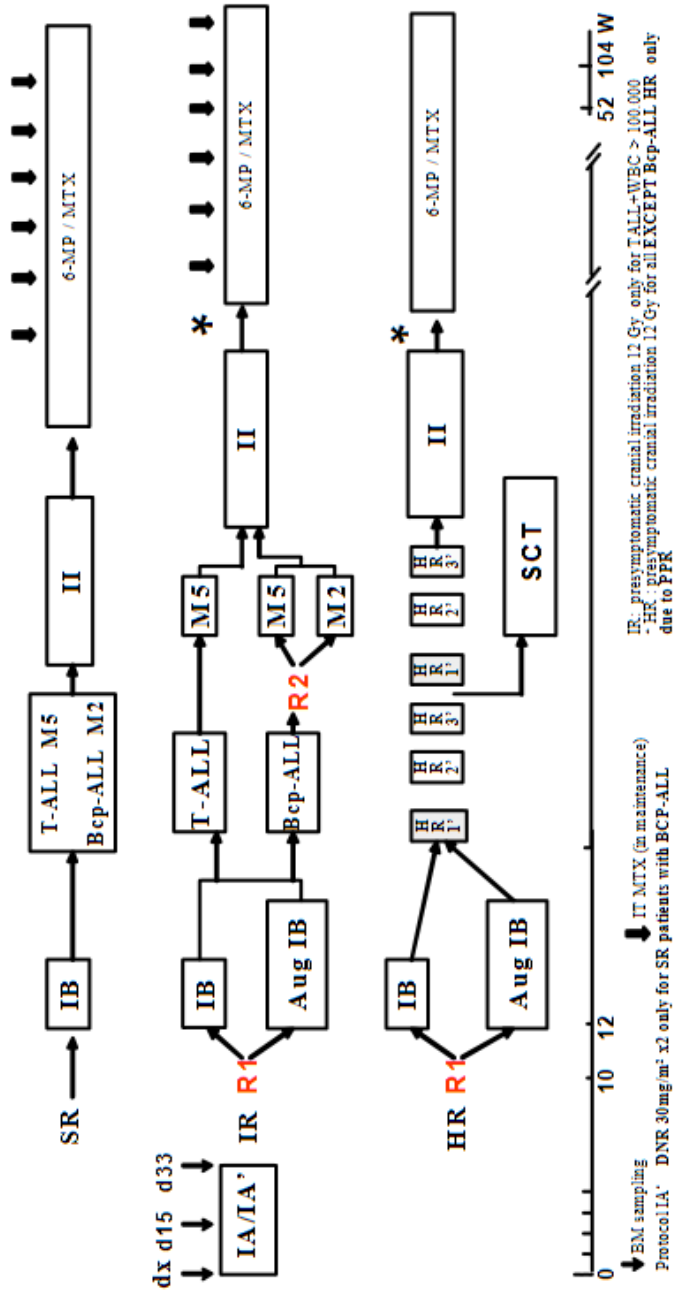
Tablo-18	Osteoporoz ile kalsiyum, parathormon, D vitamini parametrelerinin karşılaştırılması
Tablo-19	Komplikasyon sayısının tanımlayıcı verilerle karşılaştırılması
Tablo-20	Avasküler nekroz ile karşılaştırma
Tablo-21	Hiperглиsemi ile trigliserid karşılaştırması
Tablo-22	D vitamini düşüklüğü ve hiperparatiroidi karşılaştırması
Tablo-23	Obezite ile karşılaştırma
Tablo-24	Endokrin komplikasyon gelişmesi ile tanı yaşı, cinsiyet, flow, risk grubu ve radyoterapi alma durumunun logistik regresyon analizi
Tablo-25	Kemoterapi protokolleri sırasında gelişen komplikasyon sayıları
Şekil-1	Çocukluk çağı ALL'de saptanan sitogenetik ve moleküler genetik anormalliklerin dağılımı
Şekil-2	Endokrin komplikasyonların sayılarına göre hasta gruplandırması
Şekil-3	Endokrin komplikasyonlara göre hasta sayısı
Şekil-4	Protokollerdeki hiperглиsemi dağılımı

EKLER

EK-1: ALL IC-BFM 2009 Kemoterapi Protokol Genel Akış Şeması

ALL IC-BFM 2009 : TREATMENT

Version approved after Bergamo on August 2009



EK-2: Remisyon-İndüksiyon Tedavisi

Protocol I A Induction Therapy: SR –T ALL, IR, HR

PRED p.o./i.v. 60 mg/m²/d

VCR i.v. 1.5 mg/m²/d
(maximum: 2 mg)

DNR p.i. (1h) 30 mg/m²/d

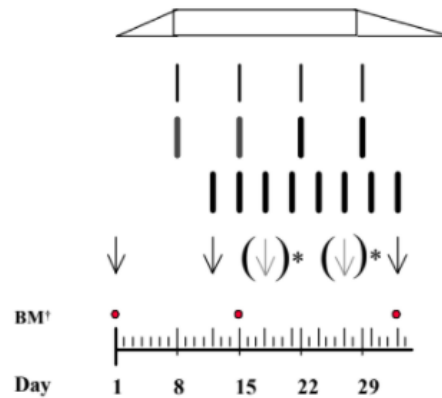
L-ASP p.i. (1h) 5,000 U/m²/d
(E.coli- MEDAC/KYOWA)

MTX IT

Dose age-adapted: <1Y 1Y 2Y ≥3Y
MTX IT (mg) 6 8 10 12

* If CNS positive, or CNS neg. but blasts in CSF, or traumatic LP: additional MTX IT on d 18/27

†BM: obligatory on d 1, 15, 33



EK-3 Erken İntensifikasyon Tedavisi

Protocol I B Early intensification: SR , IR (arm-1), HR (arm-1)

CPM p.i. (1h) 1,000 mg/m²/d

(+ MESNA: 400 mg/m² i.v. x3 at h: 0, +4, +8)

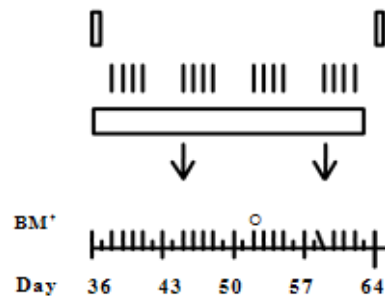
ARA-C i.v. 75 mg/m²/d

6-MP p.o. (28 d) 60 mg/m²/d

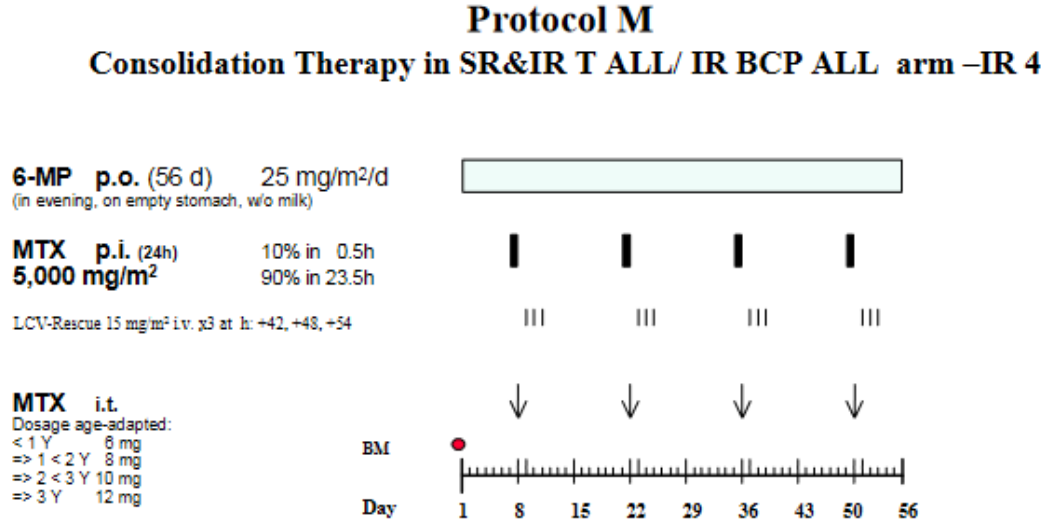
MTX IT

Dose age-adapted: <1Y 1Y 2Y ≥3Y
MTX IT (mg) 6 8 10 12

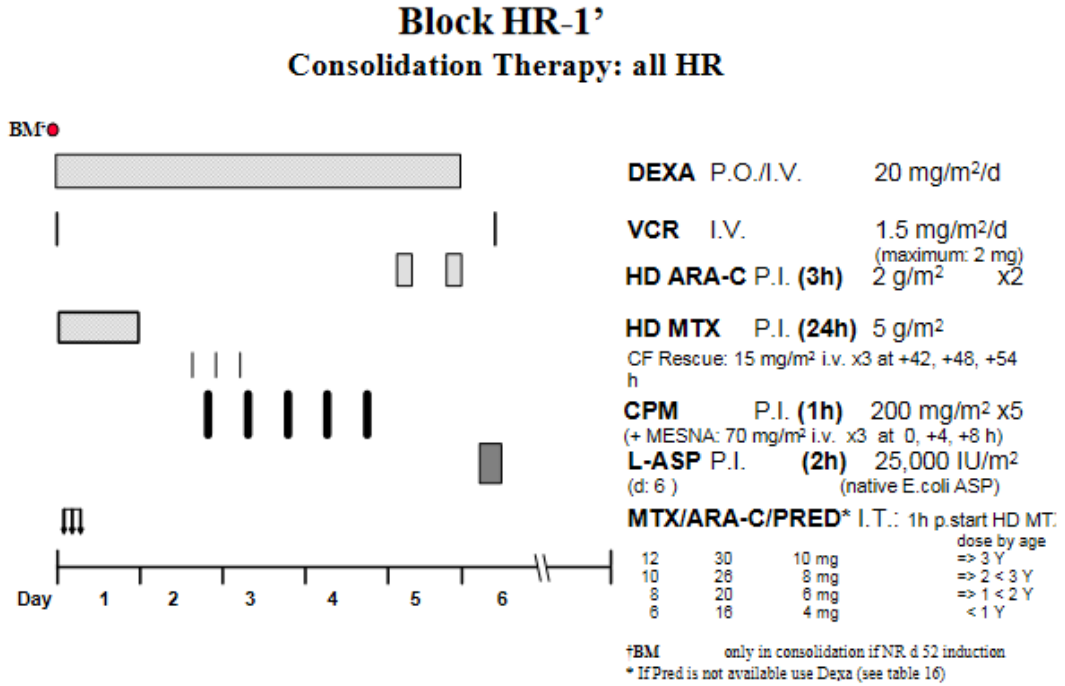
†BM: obligatory on d 52 (only HR, if NR, d 33)



EK-4: Standart/Orta Risk Grubu Hastalar İçin Konsolidasyon Tedavisi

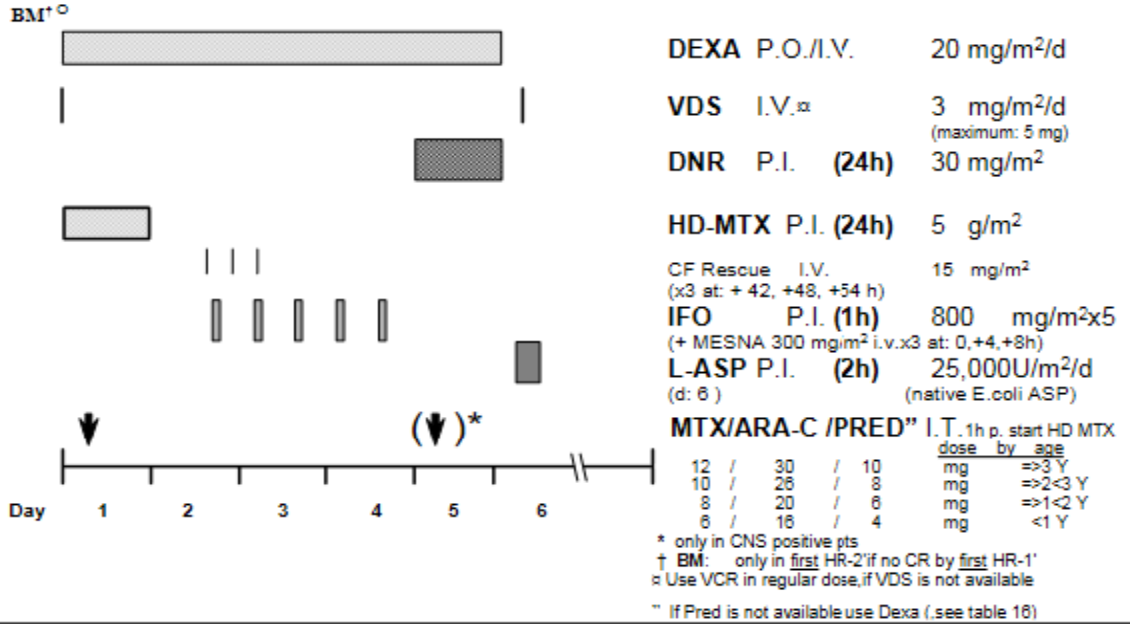


EK-5: Yüksek Riskli Grup için Konsolidasyon Tedavisi



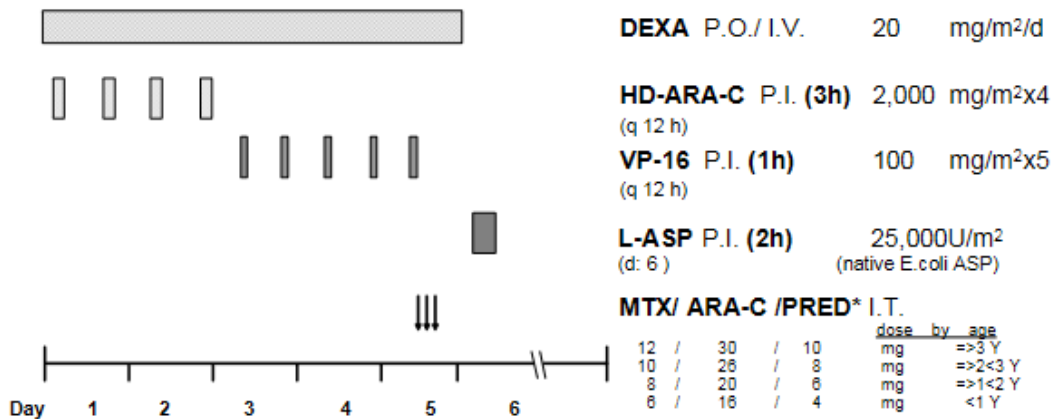
EK-6: Yüksek Riskli Grup için Konsolidasyon Tedavisi

Block HR-2' Consolidation Therapy: all HR



EK-7: Yüksek Riskli Grup için Konsolidasyon Tedavisi

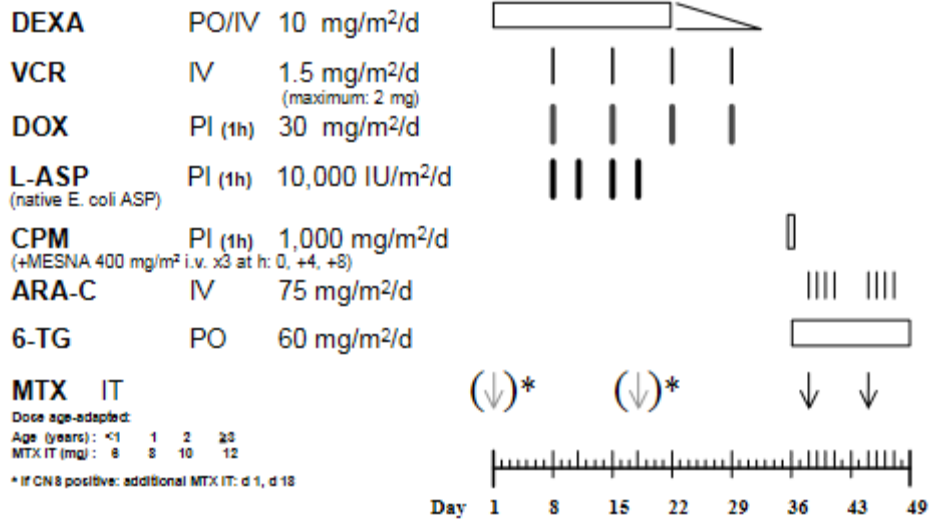
Block HR-3' Consolidation Therapy: all HR



EK-8: SR/IR/HR için Reindüksiyon Tedavisi

Protocol II

Reinduction Therapy: SR / IR / HR



TEŞEKKÜR

Çalışmamızın her aşamasında çok büyük katkısı ve emeği olan, ne zaman ihtiyacım olsa değerli zamanından bana ayırıp sabırla beni dinleyen, stresimle başa çıkmama yardımcı olan, hekimliğiyle ve anneliğiyle her zaman kendime örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Melike SEZGİN EVİM'e sonsuz teşekkür ederim.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında geçirdiği 5 yıl boyunca eğitimime, bilgi ve değerli tecrübeleriyle katkıda bulunan tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Özellikle bu süreçte hem doktoru hem hastası olarak zaman geçirdiğim Neonatoloji Bilim Dalı hocalarım Prof. Dr. Fatma Nilgün KÖKSAL ve Prof. Dr. Hilal ÖZKAN'a ayrıca minnet borçluyum.

Her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, zorlu pandemi sürecinde bana hep destek olan Uzm. Dr. Gizem Ezgi ŞEN'e, hep birlikte olacağımızı bildiğim tüm eş kıdemlilerime, birlikte çalışma fırsatı bulduğum yandal asistanı abilerim ve ablalarım, intörn doktor arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Çok uzakta olsa bile hep yanımda hissettiğim, tezime büyük katkıları olan sevgili dostum Uzm. Dr. Emine Şeyma KARAKETİR'e,

Her zaman yanımda olan ve beni ben yapan, başaracağıma hep inanan canım annem Nesrin ÇEKER ve canım babam Cahit ÇEKER'e,

Tüm sevimliliği ve konuşkanlığı ile hayata başka bir yerden bakmamı sağlayan canım yeğenim Lena ÇEKER'e,

Elinden geleni yaparak yanımda olan kayınvalidem Gönül ÇETİN'e,

Son olarak her anımda yanımda olan, beni destekleyen, bana benden çok inanan, her geçen günümüz için iyiki dediğim, en yakın dostum, sırdaşım, yol arkadaşım, biricik eşim Uzm. Dr. Eren TOBCU'ya ve varlıklarıyla içimdeki gücü ortaya çıkaran, beni anne yapan, bundan sonra ki hayatımda yaşama amaçlarımla olan oğullarım Ege ve Utku TOBCU'ya sonsuz teşekkür ederim.

