



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAŞAKŞEHİR ÇAM VE
SAKURA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI
HASTALARDA NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Büşra Yağız YILDIRIM

İstanbul – 2025



TC.

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAŞAKŞEHİR ÇAM VE
SAKURA SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ÇOCUKLUK AğI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI
HASTALARDA NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLARIN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Bűşra Yađız YILDIRIM

Tez Danıőmanı:

Doç. Dr. Sibel AKPINAR TEKGÜNDÜZ

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tez çalışmamın yürütülmesinde rehberlik eden, değerli vaktini ayıran, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Doç. Dr. Sibel Akpınar Tekgündüz'e,

Asistanlık sürecimin ikinci yarısını mesleki tatmin, güven ve iç huzuruyla tamamlama imkânı bulduğum; geçişimin ilk gününden itibaren samimiyetle karşılandığım ve bu değişimin, mesleki gelişimim açısından en doğru adım olduğunu her geçen gün daha fazla hissettiren Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde görev yapan değerli hocalarıma, uzman hekimlerimize ve kıymetli asistan arkadaşlarıma ve her konuda desteğiyle yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Esra Şevketoğlu'na,

Mesleki kimliğimin temellerini attığım Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, klinik bakış açımı şekillendiren tüm değerli eğitici hekimlerime, hekimlik anlayışında yeri büyük olan Uzm. Dr. Neval Topal ve Dr. Müge Payaslı'ya,

Tüm zorlu süreçlerde sabrıyla, sevgisiyle ve sarsılmaz desteğiyle yanımda olan, hayatımın her alanında en büyük güç kaynağım olan değerli eşim Mustafa Fırat Yıldırım'a,

Hayatım boyunca attığım her adımda koşulsuz desteğini hissettiren sevgili annem Selvi Yağız'a, her zaman yanımda olan, beni yüreklendiren ve güçlü durmamı sağlayan babam Yusuf Yağız'a ve varlığıyla bana huzur veren canım kardeşim Utku Yağız'a

Bu yolculukta tanıdığım, desteğiyle bu süreci güzelleştiren canım arkadaşım Gizem Özkan'a gönülden teşekkür ederim.

Dr. Büşra Yağız Yıldırım

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağında en sık görülen hematolojik malignitelerdendir. Sağkalım oranlarının artması, tedaviye bağlı nörolojik komplikasyonların daha belirgin hale gelmesine yol açmıştır. Bu komplikasyonlar bazı hastalarda kalıcı nörolojik hasara neden olabilir. Bu çalışma, ALL tedavisi sürecinde gelişen nörolojik komplikasyonların sıklığını, klinik özelliklerini ve evrelere göre dağılımını incelemeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif çalışma, Ağustos 2020 ile Nisan 2024 tarihleri arasında İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'nde tanı almış ve tedavisi yürütülmüş 1–18 yaş arası çocukluk çağı ALL hastalarını kapsamaktadır. Toplam 328 dosya incelenmiş, dışlanma kriterlerini karşılayan 37 hasta çalışma dışı bırakılmış, kalan 291 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Verilerin analizi SPSS 27.0 programı ile yapılmış, tanımlayıcı istatistikler ve uygun karşılaştırma testleri kullanılmıştır.

Bulgular: 291 hastanın değerlendirildiği çalışmada, 55 hastada (%18,9) toplam 65 nörolojik komplikasyon geliştiği saptanmıştır. Görülen komplikasyonlar; periferik nöropati (%30,7), konvülsiyon (%20), serebrovasküler tromboz (%12,3), ensefalopati (%12,3), posterior reversibl ensefalopati sendromu (%9,2), idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (%6,1), hidrosefali (%4,6), intrakraniyal kanama (%3) ve geçici iskemik ataktır (%1,5). Komplikasyonların %55'i indüksiyon evresinde gelişmiştir. Olguların %14,5'inde kalıcı sekel gelişmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, ALL tedavisi sırasında gelişebilecek nörolojik komplikasyonların önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle tedavinin erken evrelerinde komplikasyonların dikkatle izlenmesi ve multidisipliner yaklaşımın benimsenmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Çocukluk çağı, Nörolojik komplikasyonlar, Kemoterapi, Nörotoksisite, Sekeller

ABSTRACT

Introduction and Aim: Acute lymphoblastic leukemia is one of the most common hematological malignancies in childhood. The increase in survival rates has led to neurological complications related to treatment becoming more prominent. These complications may cause permanent neurological damage in some patients. This study aims to investigate the frequency, clinical characteristics, and distribution by treatment phases of neurological complications that develop during ALL treatment.

Materials and Methods: This retrospective study includes pediatric ALL patients aged 1–18 years who were diagnosed and treated at Başakşehir Çam and Sakura City Hospital in Istanbul between August 2020 and April 2024. A total of 328 files were reviewed; 37 patients who met exclusion criteria were excluded, and the remaining 291 patients were included in the analysis. Data analysis was performed using SPSS 27.0 software, with descriptive statistics and appropriate comparative tests applied.

Results: In this study evaluating 291 patients, a total of 65 neurological complications were identified in 55 patients (18.9%). The observed complications included peripheral neuropathy (30.7%), convulsion (20%), cerebrovascular thrombosis (12.3%), encephalopathy (12.3%), posterior reversible encephalopathy syndrome (9.2%), idiopathic intracranial hypertension (6.1%), hydrocephalus (4.6%), intracranial hemorrhage (3%), and transient ischemic attack (1.5%). Fifty-five percent of the complications developed during the induction phase. Permanent sequelae developed in 14.5% of the cases.

Conclusion: This study demonstrates the significance of neurological complications that may occur during ALL treatment. It emphasizes the necessity of careful monitoring of complications, particularly in the early stages of treatment, and the adoption of a multidisciplinary approach.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Pediatric, Neurological complications, Chemotherapy, Neurotoxicity, Sequelae

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	i
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	5
2.1.4. Klinik Semptom ve Bulgular	8
2.1.5. Laboratuvar	9
2.1.6. Tanı	10
2.1.7 Sınıflama	11
2.1.8.Prognostik Faktörler.....	15
2.1.9.Risk Sınıflaması	17
2.1.10. Remisyon Değerlendirmesi.....	21
2.1.11. Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu.....	22
2.1.12. Tedavi.....	27

2.1.13 Kliniğimizde Kullanılan Tedavi Protokolleri	34
2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE GÖRÜLEN NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR.....	41
2.2.1.Periferik Nöropati.....	44
2.2.2. Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu.....	46
2.2.3. Ensefalopati.....	47
2.2.4. Nöbet.....	49
2.2.5. Serebrovasküler Tromboz	50
2.2.6. İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon	52
2.2.7. İntrakraniyal Hemoraji	54
3.GEREÇ VE YÖNTEM	56
3.1 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	59
4.BULGULAR.....	60
5.TARTIŞMA	83
6.SONUÇLAR	100
KAYNAKÇA.....	107

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ALL IC BFM 2009 Tedavi Protokolü

Şekil 2. ALL ESCP 2022 Tedavi Protokolü

Şekil 3.ALL REL BFM 2016 Protokolü

Şekil 4. CONSORT Diyagramı



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. FAB morfolojik özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 2. B hücreli all alt tipleri

Tablo 3. T hücreli all alt tipleri

Tablo 4. Moleküler ve genetik anormallikler

Tablo 5. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemide prognostik faktörler

Tablo 6. ESCP 2022 kılavuzuna göre risk sınıflaması

Tablo 7. ALL-IC BFM 2009 protokolüne göre risk sınıflaması

Tablo 8. ALL hastalarının genel özellikleri

Tablo 9. ALL hastalarının lösemisinin tipine göre değerlendirilmesi

Tablo 10. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların klinik özellikleri

Tablo 11. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların risk gruplarına göre yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği

Tablo 12. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların all tiplerine göre yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği

Tablo 13. Gelişen nörolojik komplikasyonlar

Tablo 14. Birlikte görülen komplikasyonlar

Tablo 15. Olgularda görülen semptomların dağılımları

Tablo 16. Olgularda görülen semptomların dağılımı

Tablo 17. Olguların nörolojik fizik muayene bulgularının dağılımı

Tablo 18. Olguların tedavi dönemlerinin dağılımları

Tablo 19. Olgularda çocuk nöroloji konsültasyon durumunun değerlendirilmesi

Tablo 20. Olguların MRG bulgularının dağılımı

Tablo 21. Nöropati gelişen hastaların EMG ve konvülzyon geçiren hastaların EEG bulgularının dağılımı

Tablo 22. Olguların nörolojik fizik muayene ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

Tablo 23. Olgulara eklenen tedaviler

Tablo 24. Olgulara eklenen tedavilerin dağılımı

Tablo 25. Sekel kalan hastalar

KISALTMALAR

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

ALL-IC BFM 2009: Acute Lymphoblastic Leukemia – International Collaborative Berlin-Frankfurt-Münster 2009

ALL-REZ BFM 2016: Acute Lymphoblastic Leukemia – Relapse Berlin-Frankfurt-Münster 2016

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CNS: Central Nervous System

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DTR: Derin Tendon Refleksleri

EEG: Elektroensefalografi

EMG: Elektromiyografi

ESCP: European Standard Clinical Practice

FAB: French-American-British Sınıflaması

HR: Yüksek Risk

IR: Orta Risk

IgM: İmmünoglobulin M

LP: Lomber Ponksiyon

MRD: Minimal Residual Disease

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PRESS: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

SR: Standart Risk

TDP: Taze Donmuş Plazma

TLP: Travmatik Lomber Ponksiyon

VIPN: Vincristine Induced Peripheral Neuropathy



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağı hematolojik maligniteleri arasında en yaygın karşılaştığımız form olup, geliştirilen protokollerle yapılan yoğun tedavilerle, sağ kalım oranlarında son yıllarda kaydedilen iyileşmelere rağmen, tedavi sürecine eşlik eden uzun vadeli komplikasyonlar hala önemli bir klinik sorun teşkil etmektedir. Bu bağlamda, özellikle nörolojik komplikasyonlar, ALL'nin tedavi sürecinin doğrudan ya da dolaylı sonucu olarak, hem merkezi hem de periferik sinir sistemi üzerinde ciddi fonksiyonel bozukluklara yol açabilmektedir. Tedavide uygulanan protokollerin agresif olması ve nöroaksiyel hedeflere yönelik farmakolojik ve radyoterapötik müdahaleler, nörotoksisite riskini artırmakta; bu da çocukluk döneminde gelişmekte olan sinir sisteminde kalıcı sekellerle sonuçlanabilmektedir. Söz konusu sekeller, yalnızca fiziksel ve nöromotor düzeyde değil, aynı zamanda bilişsel, davranışsal ve psikososyal alanlarda da ciddi disfonksiyonlara neden olabilmekte; böylece hematolojik remisyona rağmen hastaların yaşam kalitesi anlamlı şekilde etkilenmektedir (1). Nitekim son yıllarda yapılan bazı araştırmalar, ALL tedavisi gören çocukların yaklaşık %20–40'ında nörolojik sekellerin kalıcı hale gelebildiğini ve bu durumun yaşam boyu izleme ihtiyaç doğurduğunu göstermektedir (2,3).

Kraniyal radyoterapi, intratekal kemoterapiler (özellikle metotreksat ve sitarabin), yüksek doz sistemik ajanlar ve merkezi sinir sistemine (MSS) penetrasyonu yüksek sitotoksik ilaçlar, çocuk hastalarda akut ya da geç dönemde ortaya çıkan çeşitli nörolojik sendromların başlıca etiyolojik unsurlarını oluşturmaktadır. Bu toksisite, epileptiform aktivite, serebellar diskoordinasyon, kraniyal sinir tutulumu, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), intrakraniyal kanama, hidrosefali, serebral infarkt, tromboemboli, beyaz cevher hasarı (lökensefalopati), uyku bozuklukları, öğrenme güçlüğü, dikkat dağınıklığı, periferik nöropatiler gibi çeşitli klinik tablolarla kendini gösterebilir (1,4,5). Erken dönemde sıklıkla konvülsiyonlar,

ensefalopati ve akut serebellar sendrom gözlenirken; geç dönemde ise bilişsel gerileme, dikkat eksikliği, işitsel işleme bozuklukları ve kronik baş ağrısı gibi semptomlar öne çıkmaktadır. Özellikle postterapötik dönemde, nörokognitif performansta belirgin gerilemeler ve okul başarısında düşüş gibi sekonder sonuçlar, çocukluk çağı ALL tedavisinin psikoeğitsel boyutunu da gündeme taşımaktadır.

Bu klinik görünümün patogenezinde sadece doğrudan ilaç ya da radyasyon etkileri değil, aynı zamanda bireysel duyarlılık, farmakogenetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, ALL'nin immünofenotipi, sitogenetik özellikleri, risk grubundaki yeri ve MSS tutulumu gibi multifaktöriyel değişkenler rol oynamaktadır. Ayrıca, tedavi sürecinde gelişebilecek sekonder enfeksiyonlar, sistemik inflamatuvar yanıtlar ve metabolik dengesizlikler de nörotoksiteyi artıran kofaktörler arasında değerlendirilmektedir. Tüm bu faktörlerin karmaşık etkileşim ağı içinde nörolojik sonuçlara nasıl neden olduğu ise henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Örneğin, metotreksat metabolizmasında görev alan metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizminin, tedaviye bağlı nörolojik komplikasyon gelişiminde çok önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Bu nedenle, çocukluk çağı ALL hastalarında nörolojik komplikasyonların hem klinik hem de biyolojik belirleyicilerinin detaylı olarak incelendiği ileri düzey araştırmalara gereksinim duyulmaktadır (6)

Bununla birlikte, mevcut akademik verilerin çoğunlukla tek merkezli, küçük örneklemli ve retrospektif çalışmalarla sınırlı olması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini ciddi ölçüde azaltmaktadır. Özellikle geliştirilen protokollere bağlı olarak uzun dönem sağ kalan çocukluk çağı ALL hastalarında, yaşam kalitesine ilişkin çok boyutlu verileri ele alan kapsamlı ve disiplinler arası çalışmaların eksikliği dikkat çekmektedir. ALL hastalarında görülen nörolojik komplikasyonların yalnızca bireysel nörolojik işlevsellik üzerinde değil, aynı zamanda toplumsal bütünleşme kapasitesi ve üretkenlik potansiyeli üzerinde de uzun vadeli etkiler yaratabileceği düşünüldüğünde, bu alanda yapılacak ileri düzey ve standardize edilmiş metodolojiye sahip araştırmaların önemi giderek artmaktadır (7).

Bu tez çalışmasının temel amacı, İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğinde Ağustos 2020 ile Nisan 2024 tarihleri arasında ALL tanısı almış, kemoterapi veya radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda gelişen nörolojik komplikasyonların kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesidir. Çalışmamızda; ALL tedavi sürecinde görülen nörolojik semptomların belirlenmesi, dağılımının saptanması, komplikasyonların zamansal ortaya çıkış paternlerinin analiz edilmesi, ALL'nin tipi, hastaların yaşı ve cinsiyeti ile olan ilişkisi, önceden MSS tutulumu olup olmamasıyla ilişkisi, görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi, komplikasyonlar sonucunda eklenen tedavilerin belirlenmesi, kullanılan ve elde edilen bulguların kullanılan tedavilerle korelasyonunun kurulmasını hedeflemektedir.

Elde edilecek veriler doğrultusunda, yüksek riskli hastaların erken dönemde tanımlanması ve bu hastalarda nörolojik izlem algoritmalarının geliştirilmesi sağlanacaktır. Bu doğrultuda çalışma, ALL tedavisi sırasında oluşabilecek nörolojik sekellerin önlenmesine yönelik erken müdahale stratejileri ile nörokoruyucu yaklaşımların planlanmasına zemin hazırlamayı amaçlamaktadır. Aynı zamanda, elde edilen bulguların, uzun dönem izlem süreçlerine entegre edilebilecek klinik rehberler ve takip protokollerinin oluşturulmasına katkı sunması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

2.1.1. Tanım

Akut lenfoblastik lösemi, pediatrik yaş grubunda en sık karşılaşılan hematolojik neoplazmlar arasında yer almakta olup, tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır (8). Bu hastalık, lenfoid seriye ait immatür progenitör hücrelerin anormal proliferasyonu neticesinde kemik iliğinde normal hematopoetik süreçlerin baskılanmasıyla ortaya çıkar. Söz konusu patolojik süreç, anemi, trombositopeni, lökopeni veya lökositoz gelişimiyle birlikte seyreder ve bu hücrel eksiklikler sonucunda hastalarda genellikle halsizlik, ciltte solukluk, kolay morarma, tekrarlayan febril ataklar ve enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık gibi özgül olmayan klinik belirtiler gözlemlenir (9). ALL tanısı, kemik iliği aspirasyonu yaymasında blast hücre oranının %25'in üzerinde olmasıyla konur. Bununla birlikte, immünofenotipleme, sitogenetik incelemeler ve moleküler analizler tanıyı destekleyici ve risk sınıflandırması açısından yönlendirici temel bileşenlerdir (9). İmmünofenotipik olarak hastalık, B ve T lenfoblastik seriler temelinde ayrılır; özellikle B-prekürsör hücrelerinden kaynaklanan tipler, çocukluk çağı ALL olgularının büyük çoğunluğunu oluşturarak prognoz açısından daha avantajlı bir profile sahiptir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı ALL, hematolojik neoplaziler arasında en sık gözlenen alt tipi olup, çocukluk dönemi lösemilerinin yaklaşık %75'ini, tüm pediatrik malignitelerin ise %25'ini teşkil etmektedir (10). En yüksek insidans 2 ila 5 yaş arasında gözlenmekte olup, bu yaş grubunda hastalık belirgin bir şekilde kümelenmektedir (11). Cinsiyet bazında değerlendirildiğinde, erkek çocuklarda hastalığın görülme sıklığının daha yüksek olduğu ve erkek/kadın oranının 1.2 ile 1.5 arasında değiştiği bildirilmektedir (10)

İnsidans açısından bölgesel farklar dikkat çekicidir. Gelişmiş ülkelerde bildirilen yıllık insidans, 100.000 çocuk başına yaklaşık 3–4 vaka iken; gelişmekte olan ülkelerde bu oran tanı ve raporlama sistemlerinin yetersizliği nedeniyle görece düşük raporlanmaktadır (12). Etnik dağılım analizlerinde, ALL insidansının genetik altyapı ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Özellikle Latin Amerika kökenli çocuk popülasyonlarında hastalığın daha yüksek oranlarda bildirildiği; buna karşın Doğu Asya toplumlarında bazı protektif genotiplerin daha yaygın olması nedeniyle göreceli olarak düşük oranlara rastlandığı ileri sürülmektedir (11). Bu varyasyonların, hematopoez ve immün regülasyona etki eden genetik yollarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde yapılan geniş ölçekli epidemiyolojik çalışmalar, ALL insidansında sınırlı fakat anlamlı bir artış eğilimine işaret etmektedir. Bu artışın, ileri maternal yaş, prenatal tanı tekniklerinin gelişimi, yaşam tarzı değişiklikleri ve immün sistemin erken çocukluk döneminde yeterince antijenle uyarılmaması gibi çevresel ve biyolojik etkenlerin etkileşimiyle açıklanabileceği değerlendirilmektedir (13).

2.1.3. Etiyoloji

Akut lenfoblastik lösemi, etiyolojisi çok boyutlu biyolojik ve çevresel etkileşimlerin bir ürünü olarak şekillenmektedir. Bu hastalığın gelişimi, genetik yatkınlık zemininde ilerleyen, epigenetik modifikasyonlarla desteklenen ve çevresel maruziyetlerle tetiklenen kompleks bir süreci yansıtır. Özellikle prenatal dönemde başlayan genetik değişimlerin, postnatal immün uyarılar ve çevresel stres faktörleriyle birleşerek klonal hematopoetik dönüşümü tetiklediği öne sürülmektedir. Monozigotik ikizlerde aynı genetik lezyonların varlığı, lösemnin intrauterin kökenli olabileceği görüşünü destekleyen başlıca bulgulardan biridir. Benzer şekilde, yenidoğan taramalarında saptanan bazı genetik anomaliler de hastalığın doğum öncesi dönemde başladığını düşündüren ek veriler sunmaktadır (14,15). Hastalığın moleküler temeli, germline ve somatik mutasyonların birbirini tamamlayıcı etkilerine dayanmaktadır. Kalıtsal yatkınlığa neden olan genetik sendromlar özellikle Down sendromu, Nijmegen kırık sendromu ve ataksi-telenjiektazi ALL için yüksek riskli klinik durumlardır. Bunun yanı sıra, PAX5, TP53, IKZF1 ve ETV6 gibi hematopoetik regülasyonda rol oynayan genlerdeki germline varyantların da ALL gelişimiyle

anlamli iliskisi olduğu gösterilmiştir (14,16). Bu mutasyonlar, hematopoetik öncül hücrelerin proliferatif potansiyelini artırarak, somatik mutasyonların etkisine açık bir mikroçevre oluşturmaktadır. Ayrıca, bu genetik değişkenliklerin etnik gruplar arasında gösterdiği dağılımsal heterojenlik, popülasyon temelli risk modellemelerinin önemini ortaya koymaktadır. Örneğin, GATA3 geninde saptanan varyantların Latin kökenli bireylerde Philadelphia-benzeri ALL alt tipinin insidansını artırdığı rapor edilmiştir (14).

Sitogenetik düzeyde değerlendirildiğinde, lösemik hücrelerde saptanan hiperdiploidi (>50 kromozom) ve t(12;21)/ETV6-RUNX1 translokasyonu gibi spesifik kromozomal yeniden düzenlenmelerin, hastalarda daha iyi bir tedavi yanıtı ve sağkalım ile iliskili olduğu bilinmektedir. Buna karşın, hipodiploidi, near-haploidi ve t(9;22)/BCR-ABL1 translokasyonu gibi sitogenetik anomaliler, daha agresif klinik seyir ve düşük remisyon oranları ile karakterizedir (14,15). Bu sitogenetik özellikler, sadece tanı koymada değil, aynı zamanda risk gruplarının belirlenmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi algoritmalarının oluşturulmasında yönlendirici rol üstlenmektedir. Son dönem genomik analizlerde, ALL patogenezinde sık mutasyona uğrayan genler arasında IKZF1, ARID5B, CDKN2A/B gibi hematopoetik transkripsiyon düzenleyiciler  ne çıkmaktadır. Bu genlerdeki poligenik varyantlar, tek başına sınırlı etkiler taşımakla birlikte, kombinasyon halinde değerlendirildiğinde hastalığın oluşum riskini anlamli ölçüde artırmaktadır (14).

Genetik zeminin ötesinde, çevresel ve perinatal faktörlerin de ALL gelişiminde anlamli roller üstlenebileceğine dair literatürde giderek artan sayıda bulgu yer almaktadır. En belirgin örneklerden biri, Japonya'daki nükleer saldırılar sonrasında hayatta kalan çocuklarda gözlemlenen yüksek ALL insidansı olup, bu durum iyonize radyasyona prenatal maruziyetin potansiyel lösemik etkisine işaret etmektedir. Diğer yandan, gebelik döneminde sigara ve alkol kullanımı, pestisit ve çeşitli endüstriyel kimyasallara maruz kalma, yüksek doğum ağırlığı ve kısa süreli emzirme gibi parametrelerin de hastalık riskini artırabileceği  ne sürülmektedir. Ancak bu faktörlerin çoğu ile ALL arasındaki iliski henüz doğrudan nedensellik düzeyinde kanıtlanamamış olup, mevcut veriler daha çok epidemiyolojik korelasyonlar çerçevesinde değerlendirilmektedir (15). Viral etkenlerin, özellikle Epstein-Barr

virüsü ve insan T-lenfotropik virüs tip I/II gibi onkojenik özellik taşıyan ajanların, hematopoetik hücrelerde malign dönüşüm sürecini başlatabileceği yönünde çeşitli prelinik ve klinik veriler mevcuttur. Epstein-Barr virüsü'nün olgun B hücreli ALL-L3 fenotipi ile olan ilişkisi ve insan T-lenfotropik virüs tip I/II enfeksiyonlarının erişkin T hücreli lösemi vakalarında saptanması, viral ajanların hematolojik maligniteler üzerindeki biyolojik etkilerini desteklemektedir (15). Bununla birlikte, çocukluk çağı ALL ile viral enfeksiyonlar arasındaki nedensel ilişki henüz yeterli düzeyde kanıtlanamamıştır. Bu bağlamda sıklıkla referans verilen immün disregülasyon hipotezi, erken yaşlarda mikrobiyal uyaranlara sınırlı maruziyetin, immün sistemin olgunlaşma sürecinde eksikliklere yol açarak lösemik dönüşüm zemin hazırlayabileceğini öne sürmektedir (14).

Epigenetik düzenleyici mekanizmalar, genetik mutasyonların ötesinde, gen ekspresyonunun çevresel ve hücrel sinyaller doğrultusunda dinamik biçimde modülasyonuna olanak tanıyarak ALL patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları (özellikle asetilasyon ve metilasyon) ve kromatin yeniden yapılandırılması gibi süreçler, hematopoetik öncül hücrelerin farklılaşma ve proliferasyon yollarını etkileyerek, malign klonların seçilimi ve genişlemesine neden olur. Bu değişiklikler, genellikle geri dönüşümlü olmaları bakımından terapötik hedef potansiyeli de taşımaktadır. Dolayısıyla, bireysel epigenetik profilin karakterizasyonu hem hastalığın tanı sürecinde biyobelirteç olarak kullanılmakta, hem de epigenetik bazlı hedefe yönelik ajanların geliştirilmesinde yol gösterici olmaktadır.

Sonuç olarak, çocukluk çağı ALL'si, yalnızca genetik mutasyonlara dayalı bir patoloji olmaktan çok, çeşitli biyolojik katmanların iç içe geçtiği bir hastalık modelidir. Genetik yatkınlık, çevresel faktörlere maruziyet, epigenetik regülasyon mekanizmaları ve immün sistemin gelişimsel paternleri bu modelin temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Bu etmenlerin zamansal ve yapısal olarak birbirleriyle etkileşim halinde bulunması, hastalığın hem başlangıç aşamasını hem de ilerleyici doğasını şekillendirmektedir. Bu nedenle, ALL etiyoolojisinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması yalnızca bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını optimize etmekle kalmaz; aynı

zamanda translasyonel araştırmaların yönünü belirleyerek yeni nesil tanısıl ve terapötik stratejilerin geliştirilmesine de zemin hazırlar.

2.1.4. Klinik Semptom ve Bulgular

Akut lenfoblastik lösemi'nin patolojik süreci, yalnızca normal hematopoezin baskılanmasıyla sınırlı kalmayıp, lösemik hücrelerin çeşitli sistemik dokulara infiltrasyonu yoluyla geniş spektrumlu klinik tablolar oluşturur (17,18).

Klinik başlangıç, çoğu zaman özgül olmayan sistemik semptomlarla şekillenir. Persistan febril ataklar, belirgin yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, solukluk ve mukokutanöz kanamalar gibi bulgular, hematopoetik yetmezliğin doğrudan yansımalarıdır (17). Bu semptomlar, klinik olarak genellikle progresif seyir gösterir ve sistemik enflamatuvar yanıtla eşlik eder.

Fizik muayene sırasında en sık gözlenen bulgular hepatomegali, splenomegali ve periferik lenfadenopatidir. Bu bulgular, retiküloendotelyal sistemin lösemik hücrelerce tutulduğuna işaret eder. Servikal bölgede belirginleşen lenf nodu büyümeleri sıklıkla aksiller ve inguinal alanlara da yayılım gösterir. Yapılan çalışmalarda, tanı esnasında bu bulguların hastaların çoğunda ya birlikte ya da izole olarak mevcut olduğu bildirilmiştir (17,19). Bu nedenle fizik muayene, özellikle tanının gecikmesini önlemek açısından kritik bir araç olarak öne çıkar.

T hücre kökenli ALL alt tiplerinde anterior mediastinal kitleye bağlı olarak dispne, ortopne ya da vena kava süperior sendromunu andıran venöz dönüş bozuklukları gelişebilir. Bunun yanı sıra, santral sinir sistemi tutulumu olan olgularda baş ağrısı, meningeal irritasyon bulguları ve fokal nörolojik defisitler gözlenebilir (18,19). Bu klinik yansıma, özellikle yüksek risk grubu hastalarda acil tanı ve girişim gerekliliğini beraberinde getirir.

Lösemik infiltrasyonun iskelet sistemine yayılımı sonucu gelişen kemik ağrıları da sık rapor edilen semptomlar arasındadır. Bu ağrılar çoğunlukla alt ekstremitelerde uzun kemiklerinde yoğunlaşır, gece artış gösterir ve analjezik tedaviye dirençli olabilir. Romatolojik hastalıklarla karışma potansiyeli taşıması, ayırıcı tanıda

bu semptomun dikkatli ele alınmasını zorunlu kılar (17,19). Bununla birlikte, bazı olgularda klinik tablo son derece silik seyredebilir. Literatürde, belirgin semptom göstermeksizin yalnızca rutin kontroller sırasında saptanan hematolojik anomaliler sonucunda ALL tanısı alan hastalar bildirilmiştir. Bu tür sessiz seyirli vakalar, özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde tanısal farkındalığın yüksek olması gerekliliğini ortaya koyar (17).

Neticede, ALL'ye ilişkin semptomatoloji sıklıkla spesifik olmamakla birlikte, iyi bir şekilde değerlendirildiğinde değerlendirildiğinde tanısal süreçte yol gösterici olabilir. Klinik semptomların dikkatli bir şekilde sorgulanması ve fiziksel bulguların sistematik biçimde analiz edilmesi; tanıda gecikmeyi önleyerek, hastaların risk sınıflandırmasının doğru yapılmasına katkı sunar. Açıklanamayan organomegaliler, inatçı ateş, periferik lenfadenopati ya da muskuloskeletal ağrıların varlığında, ALL ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.5. Laboratuvar

Akut lenfoblastik lösemi tanılı çocuk hastalarda laboratuvar parametreleri, hematopoetik sistemin bozulmuş işlevine dair hematolojik ve biyokimyasal yansımaları ortaya koyar. Lösemik hücrelerin kemik iliğinde baskın hale gelmesi, eritroid, granülositik ve megakaryositik serilerin üretiminin belirgin şekilde baskılanmasına neden olur. Sonuç olarak, normokrom normositer anemi, belirgin nötropeni ve trombositopeni ile karakterize bir pansitopeni tablosu gelişir. Eritropoezin inhibisyonu genellikle retikülositopeni ile uyumlu seyrederken; granülositopeni, özellikle $<500/\text{mm}^3$ düzeyinde olduğunda ciddi enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırır. Trombosit sayısının $<100.000/\text{mm}^3$ altına inmesi ise mukokutanöz kanamalarla kendini gösterebilir (15). Lökosit sayısındaki heterojenite, ALL'nin klinik yansımaları şekillendiren önemli bir değişkendir. Bazı olgularda başlangıçta lökositopeni saptanabilirken, özellikle $50.000/\text{mm}^3$ 'ü aşan lökositoz varlığı daha agresif hastalık seyri ile ilişkilendirilmiştir. T hücre fenotipine sahip hastalarda bu durum daha sık gözlenmektedir (20). Buna karşılık, periferik kanda hematolojik parametreleri normal sınırlarda olan hastalarda da ALL gelişebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle yalnızca sayısal verilerle sınırlı kalmayan, bütüncül bir klinik-laboratuvar

yaklaşım benimsenmelidir. Laboratuvar değerlendirmeye dâhil edilen biyokimyasal parametreler, özellikle hücresel yıkımın sekonder göstergeleri olarak değer taşır. Laktat dehidrogenaz düzeyindeki yükselme, malign hücrelerin hızlı mitotik aktivitesini yansıtırken; hiperürisemi, purin metabolizmasının artmış yıkımı sonucu ortaya çıkar. Bu parametrelerin yüksekliği, tümör lizis sendromu gelişme riski ile doğrudan bağlantılı olup, renal komplikasyonların önlenmesi için erken dönemde dikkatle izlenmelidir (15). Özellikle lökositoz, yüksek laktat dehidrogenaz ve ürik asit düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde, bu bulgular hastalık yükünü temsil eden dolaylı biyobelirteçler olarak klinik karar süreçlerinde önem kazanır. Öte yandan, bazı olgularda laboratuvar bulguları başlangıçta belirgin olmayabilir. Örneğin, kemik veya eklem ağrısıyla başvuran bazı çocuk hastalarda tam kan sayımı parametrelerinin normal sınırlarda olması, tanının gecikmesine neden olabilmektedir (20). Bu nedenle hematolojik malignitelerin ayırıcı tanısında, semptomların sürekliliği ve klinik bağlamla uyumu her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.6. Tanı

Pediyatrik ALL tanısı, yalnızca klinik bulgulara dayanarak değil; morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler düzeyde gerçekleştirilen çok katmanlı analizlerle konur. Tanının ilk ve vazgeçilmez adımı, kemik iliği aspirasyonu ile elde edilen örneklerde blast oranının değerlendirilmesidir. Mevcut uluslararası kriterlere göre, kemik iliğinde nükleuslu hücrelerin %25'inden fazlasının lenfoblast olması, hastalığın ALL olarak sınıflandırılması için yeterlidir (9). Akut lösemide hücre soyunun belirlenmesi açısından immünofenotipleme kritik rol oynar. Akış sitometrisi ile gerçekleştirilen bu analizde, hücre yüzey ve sitoplazmasında bulunan özgül antijenler üzerinden B veya T hücre kökeni ayrımı yapılabilir. Ayrıca, bu yöntemle saptanan antijen profilleri, tedavi stratifikasyonunu etkileyen risk sınıflamalarının oluşturulmasına katkı sunar (21,22).

Sitogenetik ve moleküler incelemeler, yalnızca tanı konulmasına değil, aynı zamanda prognostik alt tiplerin tanımlanmasına da olanak sağlar. Bu bağlamda klasik karyotipleme, floresan in situ hibridizasyon ve ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu gibi tekniklerle saptanabilen genetik anomaliler arasında sıklıkla

karşılaşılan örnekler arasında t(12;21), t(9;22), t(1;19) translokasyonları ile MLL gen rearranjmanları yer alır. Bu anomalilerin varlığı, hastaların yüksek veya düşük riskli olarak sınıflandırılmasında belirleyici faktörlerden biridir (21).

Merkezi sinir sistemi tutulumu açısından değerlendirme, tanı sürecinin ayrılmaz bir parçasıdır. Lomber ponksiyon, kemoterapi başlanmadan önce uygulanmalı; beyin omurilik sıvısında (BOS) blast varlığı değerlendirilmelidir. Pozitiflik saptanması halinde, MSS'ye yönelik ek intratekal tedavi planlanır (9,22).

Görüntüleme yöntemleri, löseminin ekstramedüller yayılımını saptamak için kullanılır. mediastinal genişlik değerlendirmesi için toraks bilgisayarlı tomografi (BT); testiküler tutulum şüphesinde skrotal ultrasonografi; nörolojik semptom varlığında ise beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilir (22).

Minimal rezidüel hastalık (Minimal residual disease (MRD)) değerlendirmesi ise tanı sonrası izlemde önemli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. MRD'nin akış sitometrisi veya moleküler yöntemlerle belirlenmesi, tedaviye yanıtın derinliğini objektif biçimde yansıtır. Bu ölçüm, yalnızca prognozu belirlemede değil, aynı zamanda tedavi yoğunluğunun bireyselleştirilmesinde de kullanılır (21).

2.1.7 Sınıflama

Akut lenfoblastik lösemi, immünojenotipik özellikleri, sitogenetik anomalileri ve moleküler düzeydeki genetik değişiklikleri esas alınarak heterojen alt gruplara ayrılan bir malign hematolojik hastalıktır. Bu alt gruplandırma yalnızca tanı sürecini yönlendirmekle kalmaz; aynı zamanda risk sınıflamasını belirleme ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması açısından da klinik pratikte vazgeçilmezdir (23,24).

2.1.7.1 Morfolojik Sınıflama

French-American-British (FAB) sınıflaması, periferik kan veya kemik iliği yaymalarında blast morfolojisinin mikroskopik incelemesine dayanarak ALL'yi üç ana alt tipe ayırır: L1, L2 ve L3 günümüzde immünojenotipleme ve moleküler

analizler morfolojik sınıflamanın yerini büyük ölçüde alsa da, FAB sistemi halen tanı sürecinde temel bir referans olarak kabul edilmektedir.

FAB sınıflamasında L1 morfolojisi, küçük, homojen, düzenli nükleuslu blastlarla karakterizedir ve çocukluk çağı ALL olgularında sık görülür. L2 tipi, büyük, heterojen yapılı ve belirgin nükleollü hücrelerle tanımlanır; erişkin ALL olgularında baskındır. L3 tipi ise sitoplazmada belirgin vakuoller ve yüzey immünoglobulin (sIgM) ekspresyonu ile ayırt edilir; morfolojik ve immünofenotipik özellikleriyle Burkitt tipi ALL'yi temsil eder. Bu alt tiplere ait karşılaştırmalı morfolojik özellikler tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. FAB Morfolojik Özelliklerin Karşılaştırılması(23)

Sitolojik Özellik	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük, homojen	Büyük, heterojen	Büyük, homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	İnce benekli, homojen
Nükleer şekil	Düzenli, nadiren girintili	Düzensiz, girintili	Oval, düzenli
Nükleol	Belirsiz veya küçük	Belirgin, genellikle büyük	Belirgin, veziküler
Sitoplazma miktarı	Az	Orta	Orta
Sitoplazma bazofilisi	Hafif – orta	Değişken	Çok koyu
Sitoplazmik vakuoller	Değişken	Değişken	Sıklıkla mevcut

2.1.7.2 İmmünofenotipik sınıflama

İmmünofenotipleme, akım sitometrisi yoluyla ALL hücrelerinin B veya T hücre soyundan gelip gelmediğini ve bu hücrelerin farklılaşma düzeyini ortaya koyar. ALL olgularının yaklaşık %85'i B tipi, %15'i ise T tipi immünofenotip göstermektedir (23,24). Bu sınıflandırma, klinik seyir ve tedavi protokolleri açısından belirleyici olduğundan, tanı anında mutlaka yapılmalıdır.

a)B hücreli ALL alt tipleri:

- B-i (Pro-b): CD10 negatif, CD19 ve CD22 pozitif blastlardan oluşur. Genellikle KMT2A (MLL) gen yeniden düzenlenmeleriyle ilişkilidir
 - B-II (Common): CD10 pozitifliği ile tanımlanır; çocukluk çağında en yaygın görülen alt tiptir.
 - B-III (Pre-B): Sitoplazmik IgM pozitifliği gösteren, daha olgun B hücre fenotipine sahip blastlardır.
 - B-IV (Matür B): Yüzey IgM ve hafif zincir ekspresyonu taşır; FAB L3 morfolojisi ile uyumludur.

Bhücreli ALL tipleri tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. B hücreli ALL alt tipleri (23,24)

Alt Tip	Belirteçler	Klinik özellik
B-I (pro-B)	CD19+, CD22+, CD10-	Bebek ALL olgularında; KMT2A rearrangement ile ilişkili
B-II (common)	CD19+, CD10+, CD22+	En yaygın alt tip
B-III (pre-B)	CD19+, CD10-/zayıf, sIgM+	Olgunlaşmakta olan B hücreleri
B-IV (matür B)	sIgM+, yüzey κ/λ +, CD20+	Burkitt tipi morfoloji ile uyumlu

b)T hücreli ALL alt tipleri:

- T-I (Pro-T): CD7 pozitif, diğer T belirteçleri negatif; en immatür T hücre formudur.
- T-II (Pre-T): CD2, CD5 ve CD8 pozitif, sCD3 zayıf ekspresyon gösterir.
- T-III (Kortikal T): CD1a pozitif, sCD3 zayıf ekspresyonludur; timik kortekse özgüdür.
- T-IV (Matür T): Yüzey CD3 ve TCR pozitifliği ile tanımlanır.
- Erken T hücresi prekürsörlü ALL (etp-all): CD1a, CD8 ve CD5 negatif/az pozitif; CD34 ve myeloid belirteçlerle ko-ekspresyon gösterir, kök hücre

benzeri özellikler taşır ve kötü prognozludur. İlgili alt tipe ait fenotipik özellikler tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 3. T hücreli ALL alt tipleri (23,24)

Alt Tip	Belirteçler	Klinik özellik
T-I (pro-T)	CD7+, iCD3+	En immatür tip; tedaviye düşük yanıt
T-II (pre-T)	CD2+, CD5+, CD8+, sCD3 zayıf	Orta olgunluk derecesi
T-III (kortikal)	CD1a+, sCD3 zayıf	Timik korteks kaynaklı, prognozu daha iyi olabilir
T-IV (matür T)	sCD3+, TCR+	Olgun T hücre fenotipi
ETP-ALL	CD1a-, CD8-, CD5 zayıf; CD34+, CD13+, HLA-DR+	Myeloid belirteçlerle ko-ekspres; kötü prognoz

2.1.7.3 Moleküler ve genetik sınıflama

Sitogenetik ve moleküler analizler, ALL’de prognostik belirteçlerin ve risk gruplarının tayini için temel yöntemlerdir. Kromozomal translokasyonlar, sayısal anomaliler ve genetik mutasyonlar; hastalığın biyolojik davranışını, tedaviye yanıtı ve relaps olasılığını belirlemede kritik rol oynar (23,24). Tablo 4’te genetik sınıflama özetlenmiştir.

Tablo 4. Moleküler ve genetik anormallikler (23,24)

Genetik anomali	Sıklık (%)	Klinik özellik	İlişkili immünofenotipik alt tip	Prognoz
ETV6-RUNX1 (t(12;21))	20–25	Erken yaş, iyi tedavi yanıtı	B-common ALL	İyi
Hiperdiploidi	20–30	Trisomi 4 ve 10 ile birlikte	B-common ALL	İyi
BCR-ABL1 (t(9;22))	2–3	TKI ile hedeflenebilir; agresif seyir	B-precursor ALL (nadiren T-ALL)	Kötü
Ph-like ALL	10–15	CRLF2+, JAK mutasyonları sık	B hücre prekürsörlü ALL (BCP-ALL)	Kötü
KMT2A rearrangement	5–8	Bebeklerde sık, dirençli seyir	Pro-B ALL (CD10 negatif)	Kötü
TCF3-PBX1 (t(1;19))	5	Orta risk profili	Pre-B ALL	Orta
TCF3-HLF (t(17;19))	<1	Hiperkalsemi, yaygın tutulum	Pre-B ALL	Çok kötü
iAMP21	2	RUNX1 gen amplifikasyonu	BCP-ALL (adölesan-geç erişkin)	Kötü
Hipodiploidi	1–2	TP53 mutasyonu eşlik eder	BCP-ALL	Kötü
IKZF1plus	15–20	Relaps riski yüksek	BCP-ALL (özellikle Ph+ veya Ph-like ALL)	Kötü

2.1.8. Prognostik Faktörler

Çocukluk çağı ALL’de prognoz, hastalığa özgü biyolojik belirleyiciler ile tedaviye verilen cevabın bütüncül değerlendirilmesine dayanmaktadır. Genetik ve moleküler düzeydeki prognostik belirleyicileri bir önceki moleküler ve genetik alt tipler sınıflamasında kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Bu nedenle, bu bölümde esas olarak genetik olmayan ancak klinik karar süreçlerinde önemli yer tutan parametreler ele alınacaktır.

Tanı anında elde edilen klinik bulgular, hastalığın biyolojik davranışı hakkında öngöründe bulunmada önemli ipuçları sunar. Özellikle 1 yaşın altındaki veya 10 yaşın üzerindeki çocuklarda ve tanı anında lökosit sayısı 50.000/mm³’ün üzerinde olan olgularda, tedaviye yanıtın daha düşük olabileceği ve hastalığın daha agresif

seyredeceği bildirilmiştir (23). T hücre fenotipine sahip alt gruplar ise, biyolojik olarak tedaviye dirençli seyir göstermekte; bu durum, daha yoğun ve hedefe yönelik tedavi protokollerini gerektirmektedir. Bu bağlamda NOTCH1 gibi bazı gen mutasyonlarının, tedaviye yanıt ve sağkalım üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Hedeflenmiş ajanların dahil edilmesiyle bu gruptaki sağkalım oranlarında anlamlı düzelmeler sağlanmıştır (23).

Erken dönemde tedaviye verilen yanıt, günümüzde hastalığın prognozunu belirlemede en güvenilir göstergelerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu kapsamda, MRD kavramı, hastaya uygulanan kemoterapinin ardından kemik iliğinde veya periferik kanda kalabilen mikroskobik düzeydeki lösemik hücrelerin saptanmasını ifade eder. MRD düzeylerinin değerlendirilmesi, tedavi sonrası kalıntı lösemik hücrelerin saptanmasına yönelik hassas analiz yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilir. Bu amaçla en sık başvurulanan yöntemler arasında çok renkli akım sitometrisi (flow cytometry) ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu yer alır. Protokollerde genellikle 15, 33 ve 78. günlerde uygulanan bu testler, hastalığın gidişatına dair erken öngörülerde bulunmak için kullanılır. MRD oranı %0.01'in altında saptandığında, bu durum hastanın tedaviye etkin yanıt verdiğini ve daha düşük relaps riski taşıdığını düşündürür. Buna karşın, eşik değerin üzerindeki bulgular, daha dikkatli izlem ve gerekirse yoğunlaştırılmış tedavi gereksinimine işaret edebilir (24,25). Bu oranlara dayalı eşik değerler, çok merkezli çalışmalarda geçerlilik kazanmış olup, modern klinik protokollerde karar verme süreçlerine entegre edilmiştir.

Özellikle 8. periferik yaymasında blast sayısında azalma olması ve periferik kan mutlak blast sayısının kliniğimizde kullandığımız protokollere göre $1000/\text{mm}^3$ altında olması tedaviye erken yanıtta olumlu bir gösterge olarak kabul edilir. Bu parametre, bazı tedavi protokollerinde risk grubu belirlemede destekleyici bir ölçüt olarak kullanılmaktadır (25). Tablo 5'te prognostik faktörler özetlenmiştir.

Tablo 5. Çocukluk çağı ALL’de prognostik faktörler (23)

Faktör	İyi prognostik özellikler	Kötü prognostik özellikler
Yaş	1–9 yaş arası	<1 yaş veya ≥ 10 yaş
Lökosit sayısı	$<50.000/\text{mm}^3$	$\geq 50.000/\text{mm}^3$
İmmünofenotip	Pre-B hücre ALL	T hücre ALL
Cinsiyet	Kız	Erkek
Genetik anormallikler	- Trisomi 4 ve 10 - t(12;21)/ETV6-RUNX1 - Hiperdiploidi >50 kromozom veya DNA indeksi >1.16	- Hipodiploidi (<44 kromozom veya DNA indeksi <0.81) - MLL gen yeniden düzenlenmeleri - t(9;22)/BCR-ABL1 - Ph-like ALL - iAMP21 (intrakromozomal 21. kromozom amplifikasyonu)
MSS tutulumu	Yok	Var
Minimal rezidüel hastalık	- B hücreli ALL: İndüksiyon sonu MRD $<0.01\%$	- B hücreli ALL: İndüksiyon sonu MRD $\geq 0.01\%$ - T hücreli ALL: Konsolidasyon sonu MRD $>0.1\%$

Sonuç olarak, ALL prognozunun doğru biçimde tahmin edilebilmesi; hastanın yaşına, tanı anındaki hematolojik profilin özelliklerine, immünofenotipik alt tipe ve tedavinin erken döneminde elde edilen yanıt bulgularına bütüncül bir yaklaşımla bakılmasını zorunlu kılmaktadır. Bu faktörlerin birlikte değerlendirilmesi, hastaya özgü tedavi planlarının oluşturulmasında temel dayanaklardan birini oluşturmaktadır.

2.1.9.Risk Sınıflaması

Çocukluk çağı ALL’de, bireyselleştirilmiş tedavinin temelini oluşturan risk sınıflaması; yaş, başlangıç lökosit düzeyi, hücresel immünofenotip, sitogenetik ve moleküler anomaliler ile erken tedavi yanıtı gibi çok boyutlu parametrelerin entegre

değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu yaklaşım, yalnızca hastalığın biyolojik heterojenitesini değil, aynı zamanda tedaviye verilen klinik ve biyolojik yanıtların farklılıklarını da dikkate alarak prognozun daha güvenilir biçimde belirlenmesini amaçlar.

Kliniğimizde, 2023 yılı itibariyle tanı alan hastalarda Avrupa Standart Klinik Uygulama Kılavuzu 2022 (European Standard Clinical Practice 2022(ESCP 2022)) kılavuzu temel alınmakta, 2023 öncesi dönemde tanı konmuş olgularda ise Akut Lenfoblastik Lösemi – Uluslararası Berlin-Frankfurt-Münster 2009 protokolü (Acute Lymphoblastic Leukemia – International Collaborative Berlin-Frankfurt-Münster 2009 (ALL-IC BFM 2009)) esas alınmaktadır.

2.1.9.1.Avrupa Standart Klinik Uygulama Kılavuzu 2022'ye (ESCP 2022) göre risk sınıflaması (24)

ESCP kılavuzunda hastalar öncelikle standart risk (SR), orta risk (IR) ve yüksek risk (HR) olmak üzere üç gruba ayrılır. Risk gruplamasının ilk aşamasında yaş, lökosit sayısı, fenotip gibi kolay ulaşılabilir parametreler temel alınır.

1)Standart Risk : Klinik olarak daha az agresif seyirli kabul edilen, 1–6 yaş arasında olan, başlangıç lökosit sayısı $20.000/mm^3$ 'ün altında bulunan ve B-hücre fenotipine sahip hastalar bu gruba dahil edilir (24).

2)Orta Risk : Yaş ve lökosit sayısı açısından SR grubuna girmeyen B-ALL vakaları ile başlangıçta T-hücre fenotipine sahip olup 8. gün periferik kanda blast sayısı $<1.000/\mu L$ olan hastalar bu grupta değerlendirilir. Bu grup, klinik seyri belirgin risk taşımayan ancak yakın izlem gerektiren hastaları içerir (24).

3)Yüksek Risk : 8. gün periferik kan yaymasında blast sayısı $\geq 1.000/\mu L$ olan T-ALL hastaları, indüksiyon sonu MRD >0.1 düzeyinde bulunanlar ve kötü prognostik genetik anomaliye (ör. BCR-ABL1, hipodiploidi) sahip

hastalar bu gruba dahil edilir. Bu grup, relaps riski yüksek ve tedaviye yanıtı sınırlı olan hastaları tanımlar (24).

Tablo 6’da ESCP 2022 protokolünün risk sınıflama yaklaşımı özetlenmiş olup; MRD ve genetik veriler tanıdan sonraki süreçte risk stratifikasyonunu yeniden şekillendirmektedir (24).

Tablo 6. ESCP 2022 kılavuzuna göre risk sınıflaması (24)

Kriter	Standart risk	Orta risk	Yüksek risk
Yaş	1–6 yaş	<1 yaş veya ≥6 yaş	Yaştan bağımsız
Başlangıç lökosit sayısı	<20.000/mm ³	≥20.000/mm ³	Her değer
İmmünofenotip	B-ALL	T-ALL (başlangıçta tümü IR)	T-ALL olup 8. gün periferik kanda blast ≥1.000/μL
8. gün periferik Blast (T-ALL)	-	<1.000/μL	≥1.000/μL
MRD (33. gün veya sonrası)	<0.01	0.01–0.1	≥0.1
Genetik/Moleküler anomaliler	ETV6-RUNX1, hiperdiploidi (>50 kromozom)	Normal veya belirsiz profilli hastalar	BCR-ABL1, hypodiploidi, iAMP21, KMT2A rearrangement, TCF3-HLF, IKZF1plus vb.

T-hücreli ALL hastaları başlangıçta IR grubuna dahil edilir. Ancak tedavinin 8. gününde periferik yaymada blast sayısı yeniden değerlendirilir. <1.000/μL blast sayısı iyi steroid yanıtı olarak değerlendirilerek hasta IR grubunda kalmaya devam ederken; ≥1.000/μL blast saptanması halinde hasta kötü prednizon yanıtı olarak HR grubuna alınır (24).

Kliniğimizde, ESCP 2022 kılavuzu ile takip edilen B-ALL hastalarında da, bu protokolde yer almasa da, 8. gün periferik yaymada blast sayısına bakılmakta; ≥1.000/μL olan olgular kötü steroid yanıtı kabul edilerek HR grubuna dahil edilmektedir (25).

2.1.9.2. Akut lenfoblastik lösemi Uluslararası Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Protokolüne (ALL IC 2009) göre risk sınıflaması (25)

Kliniğimizde uygulanan ALL-IC BFM 2009 protokolü, hastalığın başlangıç özellikleri ile birlikte tedavinin erken dönemine ait yanıt parametrelerini entegre biçimde değerlendirerek nihai risk sınıflamasını oluşturur. Bu protokolde kemik iliği morfolojik değerlendirmesi, erken tedavi yanıtını yansıtan temel göstergelerden biridir.

Kemik iliği morfolojik durumu, aspirasyon örneğinde blast yüzdesine göre M1, M2, M3 olmak üzere üç kategoride sınıflandırılır. M1’de kemik iliğinde blast oranı $<5\%$ ’tir ve bu düzey iyi tedavi yanıtını gösterir. M2’de blast oranı $5\%–25\%$ arasında olup tedaviye kısmi yanıt olarak kabul edilir ve M3’te blast oranı $>25\%$ olup aktif hastalığın devam ettiğini gösterir ve kötü prognozla ilişkilidir (25).

1) Standart risk : Tedaviye erken ve etkin yanıt verdiği gözlemlenen, başlangıçta 8. gün periferik kanda blast sayısı $<1.000/\mu\text{L}$, 15. gün kemik iliği morfolojisi M1 (blast $<5\%$) olan ve 33. gün MRD $<0.1\%$ düzeyinde kalan hastalar bu gruba dahil edilir. Bu hastalarda tedaviye uyum yüksek, relaps riski düşüktür (25).

2) Orta risk : 8. gün periferik blast $<1.000/\mu\text{L}$ olup, 15. gün kemik iliği morfolojisi M2–M3 olan veya 33. gün MRD değeri $\geq 0.1\%–10\%$ olan hastalar bu gruba alınır. Bu grup, tedaviye sınırlı yanıt gösteren ve daha dikkatli izlenmesi gereken olguları kapsar (25).

3) Yüksek risk : 8. gün periferik kanda blast sayısı $\geq 1.000/\mu\text{L}$ olanlar, BCR-ABL1 translokasyonu, hipodiploidi gibi kötü prognozla ilişkilendirilmiş genetik anomalilere sahip olanlar ya da 33. veya 78. günlerde MRD $\geq 10\%$ düzeyinde saptanan hastalar bu grupta değerlendirilir. Bu hastalar, yüksek relaps riski nedeniyle daha yoğun ve risk uyarlamalı tedavi gerektirir (25).

Tablo 7. ALL-IC BFM 2009 protokolüne göre risk sınıflaması (25)

Aşama / Kriter	Standart risk	Orta risk	Yüksek risk
Yaş ve lökosit sayısı (tanı anı)	1–5 yaş ve lökosit sayısı <20.000/ μ L	<1 veya ≥ 6 yaş veya lökosit sayısı $\geq 20.000/\mu$ L	Genetik yüksek risk faktörü mevcutsa (ör. t(9;22))
8. gün periferik kandaki blast	<1.000/ μ L	<1.000/ μ L	$\geq 1.000/\mu$ L
15. gün kemik iliği morfolojisi	M1 (blast <%5)	M1 veya M2	M3 (blast >25%)
33. gün kemik iliği morfolojisi	M1	M2	M2 veya M3
MRD (FCM, %)	<0.1%	%0.1–10%	$\geq 10\%$
Sitogenetik / Moleküler bulgular	Normal veya iyi risk profili	Karışık özellikler	t(9;22), t(4;11), hipodiploidi (≤ 44 kromozom)
Tahmini hasta dağılımı (%)	13%	66%	21%
Relaps oranı (tahmini)	%5	%22	%40
Beklenen olaysız sağkalım (pEFS)	%95	%78	%55

Akut lenfoblastik lösemi tedavi sürecinde, remisyon değerlendirmesi hastalığın prognozu ve tedavi yanıtının belirlenmesi açısından merkezi bir öneme sahiptir. Remisyon, lösemik hücrelerin klinik ve laboratuvar bulgularda saptanmadığı, hematolojik ve moleküler açıdan hastalığın baskılandığı bir durumu ifade eder. Bu değerlendirme hem morfolojik hem de moleküler düzeyde yapılmakta olup, yalnızca blast oranlarının düşüşü değil, aynı zamanda MRD'nin yokluğu da dikkate alınmaktadır.

2.1.10. Remisyon Değerlendirmesi

Akut lenfoblastik lösemide tedavi sürecinde, remisyon değerlendirmesi hastalığın prognozu ve tedavi yanıtının belirlenmesi açısından merkezi bir öneme sahiptir. Remisyon, lösemik hücrelerin klinik ve laboratuvar bulgularda saptanmadığı, hematolojik ve moleküler açıdan hastalığın baskılandığı bir durumu ifade eder. Bu

değerlendirme hem morfolojik hem de moleküler düzeyde yapılmakta olup, yalnızca blast oranlarının düşüşü değil, aynı zamanda MRD yokluğu da dikkate alınmaktadır.

Kliniğimizde uyguladığımız ESCP 2022 kılavuzuna göre remisyonun değerlendirilmesi 8. günde periferik yayma; 15, 33 ve 78. günlerde kemik iliği aspirasyonu ile yapılır. 8. günde yapılan periferik yaymadaki blast hücre oranı ve 15, 33 ve 78. günlerde yapılan kemik iliği aspirasyonlarındaki blast hücre oranı ve eş zamanlı MRD düzeyleri birlikte değerlendirilir (24).

Eğer kemik iliği M1 düzeyinde ise ve eş zamanlı MRD <0.01 olarak saptanmışsa, hasta hematolojik ve moleküler düzeyde tam remisyon olarak kabul edilir. Ancak M2 veya M3 morfoloji saptanan ya da MRD düzeyi ≥ 0.01 olan hastalar, remisyonu ulaşmamış kabul edilmekte ve bu durum daha yoğun tedavi ve daha yüksek risk grubu sınıflandırmasına neden olmaktadır. Bu yaklaşım, yalnızca klinik gözleme değil, aynı zamanda hastalığın mikroskopik düzeydeki varlığını da kontrol altına almayı hedeflemektedir (24).

2.1.11. Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu

Akut lenfoblastik lösemide, MSS lösemik infiltrasyon açısından biyolojik ve anatomik olarak ayrıcalıklı bir mikroçevre sunar. Bu immünolojik olarak korunmuş alan, sistemik kemoterapiye kısmen dirençli klonların persiste olabildiği bir bölge olarak tanımlanmakta ve relaps riskini artıran önemli bir faktör olarak değerlendirilmektedir (26). MSS tutulumu, tanı anında veya tedavi sürecinde ortaya çıkabilen klinik ya da subklinik düzeydeki ekstramedüller yayılım formlarından biridir. Subklinik olgularda genellikle sitolojik incelemelerle tanı konur. Bu nedenle, tüm çocukluk çağı ALL olgularında tanı sürecinin başlangıcında lomber ponksiyon uygulanarak BOS sitomorfolojik analizi yapılması standart bir yaklaşımdır. İşlem sırasında BOS örneğinin periferik kanla kontamine olması durumuna travmatik lomber ponksiyon (TLP) adı verilir. TLP varlığında, BOS'ta blast hücresi saptanması, gerçek MSS tutulumunu yansıtmayabileceği için dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. MSS'nin bu özellikleri nedeniyle, BOS'ta blast hücresi saptanmasa dahi, relaps riskini

azaltmak amacıyla profilaktik MSS tedavisi, çocukluk çağı ALL tedavi protokollerinde temel bir bileşen haline gelmiştir.

Geçmişte MSS'ye yönelik tedavilerde kranial radyoterapi temel uygulama iken, uzun dönem bilişsel bozukluklar ve sekonder maligniteler gibi advers etkiler nedeniyle güncel protokollerde bu yaklaşım yerini intratekal ve sistemik kemoterapiye bırakmıştır. BOS'a etkin penetrasyon gösteren ajanlar arasında metotreksat, sitarabin ve glukokortikoidler (bilhassa deksametazon) yer almaktadır. Deksametazon, prednizolona göre BOS'ta daha uzun süreli etkinlik gösterse de, artan toksisite potansiyeli ile dikkatle kullanılmalıdır (27,28).

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında MSS tutulumu, BOS'taki lökosit sayısı, blast varlığı, kan kontaminasyonu durumu ve görüntüleme bulguları birlikte değerlendirilerek, Central Nervous System 1 (CNS1), CNS2 ve CNS3 olarak üç grupta sınıflandırılır. CNS sınıflandırması yalnızca BOS'ta blast hücresi aranmasıyla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda BOS lökosit sayısı, eşlik eden eritrosit düzeyi (travmatik ponksiyon varlığı), nörogörüntüleme yöntemleri ve oftalmolojik muayene bulgularının da entegre edildiği çok yönlü bir sistem haline getirilmiştir. Kliniğimizde çocukluk çağı ALL hastalarının santral sinir sistemi tutulumu değerlendirilirken ESCP 2022 ve ALL IC-BFM 2009 protokollerine dayanan sınıflandırma esas alınmaktadır. Bu iki protokol genel hatlarıyla benzerlik gösterse de, özellikle CNS2 tanımında kontaminasyon kriterleri ve eritrosit eşikleri gibi minimal düzeyde farklılıklar içermektedir.

2.1.11.1. Avrupa Standart Klinik Uygulama Kılavuzu 2022'ye (ESCP 2022) göre merkezi sinir sistemi tutulumu sınıflaması

ESCP 2022 kılavuzu, bu kapsamlı yaklaşımı temel alarak MSS tutulumunu üç ana grupta sınıflandırır: CNS1, CNS2 (a, b, c alt grupları) ve CNS3 (a, b, c alt grupları) (24).

a) Santral sinir sistemi tutulumunun bulunmadığı durumlar (CNS1)

Bu grup, BOS sitolojisinde blast hücresi görülmeyen, toplam lökosit sayısı $5/\text{mm}^3$ 'ün altında olan ve örneklemenin travmatik özellik göstermediği hastaları içerir. Nörolojik semptomlar bulunmaz. BOS'un yanı sıra nörogörüntüleme ve fundoskopik değerlendirme de tutulum lehine herhangi bir bulgu sunmaz. Travmatik ponksiyonla alınan örneklerde, blast hücresi saptanmıyorsa ve kontaminasyon düzeyi klinik olarak anlamlı değilse, hasta yine CNS1 sınıfına dahil edilir (24).

b) Belirsiz veya mikroskobik tutulum (CNS2)

Bu grup, BOS'ta blast hücresi saptanmasına rağmen lökosit sayısının düşük olduğu durumları kapsar. Ayrıca, blast hücresi olmaksızın lökosit artışıyla seyreden ve kesin tutulum tanısı koydurmayan ancak şüphe uyandıran olgular da bu gruba dâhildir. Bu grup, aşağıdaki üç alt kategoriye ayrılır:

- 1) CNS2a: Travmatik olmayan BOS örneklerinde lökosit sayısı $<5/\text{mm}^3$ olup, mikroskobik incelemede az sayıda blast hücresi saptanır. Görüntüleme ve fundoskopi bulguları normaldir; klinik olarak sessiz seyir gösterir (24).
- 2) CNS2b: Travmatik lomber ponksiyonla alınan BOS örneklerinde blast hücreleri ve $\geq 10/\text{mm}^3$ eritrosit saptanır (24). Kontaminasyonla gerçek MSS tutulumunu ayırt etmek amacıyla şu oran hesaplanır:

$$\text{BOS Lökosit} / \text{BOS Eritrosit} > 2 \times \text{Kan Lökosit} / \text{Kan Eritrosit}$$

Elde edilen oran bu eşiği aşmıyorsa, durum CNS2b olarak değerlendirilir.

- 3) CNS2c: BOS'ta blast hücresi olmamasına rağmen lökosit sayısı $\geq 5/\text{mm}^3$ 'tür. Genellikle inflamatuvar, reaktif ya da enfeksiyöz nedenlere bağlı gelişir (24). Örneğin, viral menenjit öyküsü olan bir hastada BOS lökosit düzeyinin artmış olmasına rağmen blast hücresi saptanmaması bu alt sınıfa örnek teşkil eder. Görüntüleme ve fundoskopik muayene normaldir, klinik bulguya rastlanmaz.

Bu sınıfta yer alan hastalar, nüks riski açısından dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde BOS değerlendirmesi tekrarlanmalıdır.

c) Belirgin Santral Sinir Sistemi Tutulumu (CNS3)

Bu grubu, BOS'ta yüksek düzeyde blastozun varlığı, nörogörüntülemelerde infiltratif lezyonların görülmesi veya fundoskopik olarak optik sinir etkileniminin saptanmasıyla tanımlanır. Yüksek risk taşıyan bu grup, üç alt başlık altında incelenir:

- 1) CNS3a: Travmatik olmayan BOS örneğinde $\geq 5/\text{mm}^3$ lökosit ve blast hücrelerinin birlikte görülmesidir. Genellikle baş ağrısı, kusma veya nöbet gibi nörolojik semptomlarla birlikte (24).
- 2) CNS3b: TLP ile alınan örnekte blast pozitifliği mevcut olup, yukarıdaki oran eşik değeri aşıldığında kontaminasyon dışı meningeal tutulum varlığı kabul edilir (24).
- 3) CNS3c: BOS'ta blast hücresi saptanmasa da, MRG ya da BT ile meningeal kalınlaşma, leptomeningeal kontrast tutulumu veya parankimal kitle saptanması CNS3 tanısı için yeterlidir. Aynı şekilde fundoskopik muayenede papil ödemi, retinal infiltrasyon ya da optik sinir başında ödem izlenmesi de bu sınıfa girilmesi için yeterlidir (24).

Uyguladığımız ESCP 2022 tedavi protokolünün bu sınıflama sistemi, sitolojik değerlendirme, radyolojik bulgular ve göz dibi muayenesinin birlikte yorumlanmasına olanak sağlayarak, hastaya özgü tedavi planlamasında yüksek doğruluk sağlar. Özellikle sınırlı bulgularla seyreden CNS2 grubu ile görüntüleme destekli CNS3c grubu hastalarda, örneğin BOS sitolojisi negatif olmasına rağmen MRG'de leptomeningeal tutulum saptanan bir olguda, hematolog, radyolog ve nörolog gibi disiplinler arası iş birliği kritik önem taşır.

2.1.11.2. Akut Lenfoblastik Lösemi – Uluslararası Berlin-Frankfurt-Münster 2009 protokolüne (ALL IC 2009) göre merkezi sinir sistemi tutulumu sınıflaması

Kliniğimizde 2023 öncesinde tanı alan hastalarda kullanılan ALL-IC BFM 2009 protokolüne Göre MSS tutulumu sınıflaması 3 grupta incelenir (25)

a)Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu Yok (CNS 1)

Bu grupta BOS'ta blast hücresi saptanmaz ve toplam lökosit sayısı $5/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Bu durum, santral sinir sisteminde lösemik hücrelerin bulunmadığını gösterir. Bu hastalar düşük nüks riski taşır ve tedavi planlamasında sadece standart düzeyde intratekal kemoterapi uygulanması yeterli kabul edilir.

b)Şüpheli veya Düşük Yoğunluklu MSS Tutulumu (CNS 2)

Bu grupta BOS'ta blast hücreleri gözlemlenir, ancak toplam lökosit sayısı $5/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Hücre yoğunluğu düşük olmakla birlikte blastların varlığı, MSS'de minimal düzeyde lösemik hücre sızıntısını düşündürür. Bu nedenle, bu gruptaki hastalara daha yoğun intratekal tedavi uygulanır. Ayrıca, BOS örnekleme sırasında TLP meydana geldiyse ve BOS'ta eritrositlerle birlikte blast görülüyorsa, kontaminasyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Böyle bir durumda BOS'taki lökosit sayısı/eritrosit sayısı oranı ile periferik kandaki oran karşılaştırılarak gerçek MSS tutulumu ile kontaminasyon ayrımı yapılır. Bu değerlendirme, tanının doğruluğunu artırır ve gereksiz tedavi intensifikasyonunun önüne geçer.

c)Belirgin Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu CNS 3

Bu grup, BOS'ta blast hücrelerinin açık şekilde tespit edildiği ve toplam lökosit sayısının $5/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olduğu durumları kapsar. Bu bulgular MSS'de aktif lösemik yayılımı gösterir ve hastalar yüksek risk kategorisine alınır. Bu nedenle, hem sistemik kemoterapi hem de yoğun intratekal tedavi uygulanması gerekir. CNS3 tanısı yalnızca BOS bulgularına dayanmaz; eşlik eden nörolojik semptomlar (örneğin, bilinç düzeyinde değişiklik, fokal nörolojik defisitler) ve görüntüleme bulguları tanıya katkı sağlar. Ayrıca TLP'ye bağlı örneklerde

BOS'taki lökosit sayısı/eritrosit sayısı oranı, periferik kandaki değerin iki katını aşıyorsa bu, gerçek MSS tutulumu olarak değerlendirilir.

Merkezi sinir sistemi tutulumu sınıflandırması, hem ESCP 2022 hem de ALL-IC BFM 2009 kılavuzunda ele alınmaktadır. Her iki yaklaşımda da, temel olarak BOS'ta blast mevcudiyeti, hücresel yoğunluk, örnekleme tekniklerinin niteliği ve eşlik eden nörolojik bulgular gibi klinik-parametrik veriler doğrultusunda şekillenmektedir. ESCP 2022 kılavuzu, özellikle TLP gibi örnekleme kaynaklı bozulmaları göz önünde bulunduran alt kategoriler (örneğin CNS2b, CNS3b) tanımlayarak sınıflamayı daha ayrıntılı hale getirmiş; aynı zamanda BOS sitolojisine ek olarak nörogörüntüleme ve fundoskopik inceleme gibi tanısal yöntemlere de sınıflamada yer vermiştir. Buna karşın, ALL-IC BFM 2009 protokolü, daha sade ve esasen sitolojik verilere dayalı bir yapı sunmakta; blast varlığına göre üç ana kategori üzerinden değerlendirme yapmaktadır. Her iki sistemde de sınıflamanın nihai amacı, tedavi stratejilerinin şekillendirilmesine doğrudan katkı sağlamaktır. İntratekal kemoterapi uygulama yoğunluğu ve olası radyoterapi endikasyonları bu sınıflamalara göre belirlenmekte olup, bu konu tez çalışmamızın "Tedavi" başlığı altında ayrıntılı biçimde ele alınacaktır. Protokoller arası yaklaşım benzerliği dikkat çekicidir. Bununla birlikte, ESCP 2022 kılavuzunun detay seviyesi, örneğin TLP durumlarının ayrı sınıflarda ele alınması ve görüntüleme bulgularının dikkate alınması gibi uygulamalara olanak tanıyarak ve klinik yorumlamaya imkân tanıyan yapısı, daha bireyselleştirilmiş bir tedavi planlaması için ek avantajlar sunmaktadır.

2.1.12. Tedavi

Akut Lenfoblastik Lösemi'de tedavi stratejileri, hastalığın immünofenotipik, genetik ve klinik parametrelerine göre şekillenen bir risk temelli yaklaşım üzerine inşa edilmiştir. Güncel tedavi algoritmaları; remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve geç yoğunlaştırma (reindüksiyon) ve idame tedavisi olmak üzere dört evreden oluşur. Ayrıca, MSS tutulumu riskine karşı önleyici veya tedavi edici girişimler tüm bu fazlara entegre biçimde planlanmaktadır (21). Bu fazlara ek olarak relaps yönetimi ve tedaviye yanıtın dinamik takibi de planlamada merkezi önemdedir.

2.1.12.1. Remisyon indüksiyonu

Tedaviye ilk basamakta başlanan bu evrede, kemik iliğinde morfolojik remisyon sağlanması hedeflenir. Konvansiyonel indüksiyon rejimi genellikle glukokortikoidler (tercihen deksametazon), vinkristin, L-asparaginaz ve yüksek riskli gruplarda bir antrasiklin türevi (doksorubisin,daunorubisin) içerir. Bu ajanların birlikte kullanılma nedeni, hücre döngüsünün farklı evrelerini hedefleyerek sinerjistik etki sağlamalarıdır. Deksametazon, santral sinir sistemine daha etkin geçiş sağladığı ve nüksü azalttığı için bazı protokollerde prednizona üstünlük sağlamıştır. Bununla birlikte, artmış toksisite riski nedeniyle dikkatli doz ve süre yönetimi gerektirir (29). Tedaviye aynı zamanda intratekal metotreksat ile MSS profilaksisi de eşlik eder. Bu evre sonunda, çocukluk çağı ALL hastalarının yaklaşık %95’inde tam remisyon sağlanabilmektedir (23).

L-asparaginaz, lösemik blastların asparajin sentezleme yetersizliğinden faydalanarak selektif sitotoksikite oluşturan bir enzimdir. PEG-asparaginaz formu, daha uzun yarı ömrü ve düşük immünojenik profili nedeniyle pediatrik protokollerde yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu formun daha az alerjik reaksiyonla ilişkili olması, tedavi sürekliliği açısından klinik avantaj sağlar. Sessiz inaktivasyon ve hipersensitivite riskleri nedeniyle enzim aktivitesinin izlenmesi önerilmektedir (21).

2.1.12.2.Konsolidasyon ve reindüksiyon

İndüksiyon fazı ile remisyona ulaşan hastalarda konsolidasyon evresinde amaç, MRD’nin ortadan kaldırılmasıdır. Bu evrede, yüksek doz sistemik metotreksat, sitarabin, merkaptopurin, glukokortikoid ve asparaginaz, protokole bağlı olarak doksorubisin gibi ajanlar değişen kombinasyonlarla uygulanır. MSS’yi hedefleyen intratekal kemoterapi de bu fazda devam eder. Sistemik yüksek doz sistemik metotreksatın, kan-beyin bariyerini aşarak BOS’ta terapötik düzeye ulaşabildiği bilinmektedir ve bu özelliği CNS profilaksisinde önem taşır.

Geç yoğunlaştırma (reindüksiyon) fazı, hastalığın rekürrensini önlemek ve MRD’yi daha ileri düzeyde baskılamak amacıyla ilk indüksiyon rejiminin belirli

varyasyonlarla tekrarını içerir. Bu evrenin yoğunluğu, hastanın risk sınıfı ve önceki tedaviye yanıt düzeyine göre bireyselleştirilir. MRD seviyelerinde bu faz sonrasında elde edilen düşüş, sağkalım üzerinde doğrudan etkilidir. Reindüksiyonun özellikle yüksek riskli pediatrik ALL olgularında sağkalımı anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir (21,29).

2.1.12.3. İdame tedavisi

İdame tedavisinin amacı, elde edilen remisyonu uzun vadeli olarak sürdürmek ve nüksleri önlemektir. Standart rejimde günlük merkaptopurin ve haftalık metotreksat temel ilaçlar olup, bazı protokollerde belirli aralıklarla eklenen vinkristin ve glukokortikoidler de yer almaktadır. Kemoterapi yoğunluğunun doz-limit toksisitelerle ilişkili olduğu unutulmamalı ve dozlar dikkatle yönetilmelidir. Tiopurin metiltransferaz ve NUDT15 gibi farmakogenetik belirteçler, toksisite riskini etkileyen faktörler arasında yer almakta ve doz ayarlamaları bu doğrultuda yapılmaktadır (29). İdame tedavisi kemoterapi protokolünün başlangıcından itibaren 2 yıldır (23).

2.1.12.4. Merkezi sinir sistemi profilaksisi

Lösemik hücrelerin MSS'ye yayılım gösterebilme potansiyeli nedeniyle, tanı anında BOS' ta blast saptanmasa dahi tüm hastalara MSS profilaksisi uygulanır. Bu koruyucu tedavi, metotreksat veya üçlü intratekal kombinasyon (metotreksat, sitarabin, hidrokortizon) ile gerçekleştirilir. Yüksek doz sistemik metotreksat veya sitarabin uygulamaları da MSS penetrasyonunu desteklemek amacıyla tercih edilir. Kliniğimizde uygulanan ESCP 2022 kılavuzuna göre CNS 3 ile tanı alıp, tedavi başlangıcında 4 yaşından büyük olan hastalar ve T ALL tanılı ,başlangıçta MSS tutulumu olmayıp (CNS 1 veya 2) lökosit sayısı 100000'in üzerinde olan 4 yaşın üzerindeki hastalara profilaktik kraniyal radyoterapi uygulanır (24).

2.1.12.5. Merkezi sinir sistemi tutulumunun yönetimi

- **CNS1:** Bu grupta profilaktik amaçla tek ajanlı intratekal metotreksat uygulanır. Uygulama genellikle 8-15 mg doz aralığında, yaşa

göre ayarlanarak yapılır ve tedavi süresince periyodik olarak tekrarlanır (23).

- **CNS2:** Sitolojik olarak BOS'ta blast saptanan ancak lökosit sayısı $<5/\text{mm}^3$ olan bu grupta, üçlü intratekal tedavi (metotreksat, sitarabin, hidrokortizon) tercih edilir. İntratekal tedavi haftalık uygulanır; BOS'ta blast temizliği sağlandıktan sonra aylık idame intratekal tedavi protokolüne geçilir. Sistemik MSS penetran ajanlar (yüksek doz sistemik metotreksat, sitarabin) ile desteklenir (23).

- **CNS3:** BOS'ta ≥ 5 lökosit/ mm^3 ve blast pozitifliği ya da nörolojik semptomların eşlik ettiği bu grupta, haftalık üçlü IT tedavi ile başlanır. Remisyon sonrası aylık intratekal uygulamalara geçilir. Sistemik tedaviye yüksek doz sistemik metotreksat ve sitarabin eklenir; dirençli ya da yüksek riskli olgularda 1800 cGy dozunda kranial radyoterapi uygulanabilir (23).

2.1.12.6. Tedavide tam remisyonun tanımlanması

Tam remisyon, yalnızca blast oranının düşmesiyle değil, hematopoetik sistemin yeniden yapılandırılmasıyla tanımlanır. Aşağıdaki kriterlerin tamamının sağlanması gerekir (23):

- Kemik iliğinde blast oranı $<5\%$ (M1 kemik iliği),
- Periferik kanda blast saptanmaması,
- Hematolojik parametrelerin düzelmesi (nötrofil $\geq 500/\text{mm}^3$, trombosit $\geq 75.000/\text{mm}^3$, hemoglobin $\geq 12 \text{ g/dL}$),
- BOS'ta blast olmaması (CNS1),
- Kemik iliğinde normosellüler yapı ve üç hematopoetik serinin izlenmesi.

Minimal rezidüel hastalık, tedaviye yanıtın moleküler düzeyde değerlendirilmesini sağlayan güçlü bir prognostik göstergedir. Akım sitometrisi veya kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu yöntemleriyle değerlendirilen MRD düzeyleri, 10^{-4} duyarlılık eşiğine kadar ölçülebilmektedir. Klinik pratikte, indüksiyon sonunda

%0.01'in (10^{-4}) altı MRD düzeyi remisyona açısından olumlu kabul edilirken, bu eşiğin üzerindeki değerler daha yoğun tedavi ihtiyacını göstermektedir. MRD pozitif hastalarda daha yoğun kemoterapi kollarına geçiş veya allojenik hematopoietik kök hücre nakli gibi alternatifler gündeme gelir (21). MRD takibi B-ALL hastalarında 15.ve 33. günde kemik iliği örnekleri ile yapılır (24,25).

2.1.12.7. Tedavi sonrası relapsın tanımı ve alt türleri

Relaps, daha önce tam remisyona ulaşmış bir ALL hastasında, lösemik hücrelerin kemik iliği ya da ekstramedüller alanlarda yeniden proliferasyon göstermesiyle tanımlanır. Bu klinik tablo, hastalığın biyolojik olarak yeniden aktivasyonunu ifade eder ve çoğu zaman tedavi protokollerinde yeniden yapılandırma gerektirir.

Relaps yerleşim yerine göre dört ana grupta sınıflanır (23,24,25):

- 1) **İzole medüller relaps:** Kemik iliğinde %25'in üzerinde blast hücreleri saptanması ile tanımlanır. Ekstramedüller tutulum yoktur.
- 2) **İzole MSS relapsı:** BOS'ta ≥ 5 lökosit/mm³ ve sitolojik olarak blast varlığı veya BOS'ta blast saptanmaksızın belirgin nörolojik semptomların eşlik ettiği durumdur. Bu relaps türü, MSS'de immünolojik bariyer nedeniyle kemoterapötik ajanlara karşı dirençli seyredebilir. Klinik bulgular arasında baş ağrısı, kranial sinir felçleri, papil ödemi veya konvülsiyonlar yer alabilir.
- 3) **Testiküler relaps:** Tek veya çift taraflı testislerde ağrısız büyüme ve sertlik ile prezente olur. Ultrasonografik ve histopatolojik incelemelerle tanı doğrulanır.
- 4) **Kombine relaps:** Hem medüller hem de ekstramedüller (MSS veya testiküler) tutulumu kapsar. Prognoz açısından en olumsuz relaps tipidir.

Relapsın zamanlaması da klinik önem taşır (23):

- 1) **Çok erken relaps:** Tanıdan sonraki ilk 6 ay içinde veya ilk tam remisyona ulaşılmadan önce ortaya çıkan relapslar için kullanılır. Bu tür relapslar, prognoz açısından en kötü grubu temsil eder ve bu

hastalarda tedavi yanıtı düşüktür. Bu nedenle bu hastalar yüksek riskli relaps grubuna girer ve çoğunlukla allojenik kök hücre nakli adayı olarak değerlendirilirler (24).

2)Erken relaps: Tanıdan sonraki ilk 36 ay içerisinde gelişir. Genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir (23).

3)Geç relaps: 36 aydan sonra ortaya çıkar. Tedaviye yanıt oranları daha yüksektir (23).

MSS relapsı bulunan hastalarda, relaps anındaki BOS bulgularına göre uygulanan intratekal tedavi farklılık gösterir:

- **CNS2:** Üçlü intratekal tedavi (metotreksat, sitarabin, hidrokortizon) haftalık uygulanır. Blast temizliği sağlandıktan sonra aylık idame intratekal tedaviye geçilir.
- **CNS3:** Haftalık üçlü intratekal tedavi başlanır. Sistemik yüksek doz sistemik metotreksat ve sitarabin ile desteklenir. Nüksü kontrol altına almak amacıyla, uygun hastalarda kranial radyoterapi (18–24 Gy) eklenebilir.

Relapsın doğru şekilde tanımlanması ve sınıflandırılması, uygulanacak tedavi protokolünün başarı oranını doğrudan etkiler. Özellikle MSS relapslarında erken müdahale, kalıcı nörolojik hasar ve tedavi başarısızlığı riskini azaltır.

2.1.12.8.Hedefe yönelik ve immün tedaviler

Çocukluk çağı akut ALL'sinin tedavisinde sağkalım oranlarının yüksek düzeylere ulaşmasına rağmen, yoğun kemoterapötik rejimlerin neden olduğu toksisite, alternatif tedavi yöntemlerine olan gereksinimi artırmıştır. Bu doğrultuda, immünoterapi, hem hedefe yönelik ajanlar hem de hücresel tedavi yaklaşımları sayesinde, çocukluk çağı ALL'nin yönetiminde yenilikçi bir alan haline gelmiştir (30).

BCR-ABL1 füzyon geni taşıyan Philadelphia kromozomu pozitif ALL olgularında, klasik kemoterapiye ek olarak tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Bu ajanlar arasında imatinib, dasatinib ve ponatinib sayılabilir. Dasatinib'in BOS penetransı imatinib'e göre daha üstün olup, MSS tutulumlu olgularda tercih sebebi olabilir (21).

a) Blinatumomab: iki spesifik bağlanma bölgesine sahip antikor yaklaşımı

Blinatumomab, T lenfositlerinin sitotoksik kapasitesini, CD19 pozitif B-lenfoblastlara yönlendiren ve bu yolla apoptozisi başlatan bispesifik bir antikordur. CD3 ve CD19 antijenlerine karşı iki ayrı bağlanma bölgesine sahip olan bu molekül, T hücrelerini hedef hücrelerle yakın temas haline getirerek etkili bir immün yanıt oluşturur. Relaps veya refrakter seyirli olgularda yapılan erken faz klinik çalışmalarda, özellikle MRD'nin temizlenmesinde anlamlı başarı elde edilmiştir. Bazı hastalarda ise blinatumomab ile elde edilen derin remisyonlar, kök hücre nakli ihtiyacını ortadan kaldırmıştır. Pediatrik hastalarda da yüksek hastalık yükü olan alt gruplarda, tedaviye verilen yanıtın %39 düzeyinde olduğu ve yanıt verenlerin yaklaşık yarısında MRD'de negatiflik sağlandığı bildirilmiştir (30).

b) İnnotuzumab ozogamisine: antikor-ilaç konjugatı yaklaşımı

Innotuzumab ozogamisine, CD22 hedefli humanize monoklonal antikor ile DNA hasarı oluşturma kapasitesine sahip kalikeamisin molekülünün konjugasyonundan oluşur. CD22 üzerinden hücre içine alınan bu konjugat, lizozomal ortamda aktifleşerek lösemik hücrelerde apoptoza neden olur. Klinik çalışmalarda, erişkin ve pediatrik hasta gruplarında %57-68 oranında tam yanıt bildirilmiş olup, MRD negatif yanıt oranları da dikkat çekicidir. Bununla birlikte, tedavi sonrası özellikle hematopoetik kök hücre nakli uygulanan bireylerde hepatotoksisite ve sinusoidal obstrüksiyon sendromu gibi komplikasyonların artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (30). Kimerik antijen reseptörlü T hücre (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, CAR-T) tedavisi ise CD19 ekspresyonu olan refrakter olgularda umut verici sonuçlar sağlamaktadır. Bu hücrel immünoterapi, hastanın T lenfositlerinin laboratuvar ortamında genetik olarak modifiye edilerek lösemik hücreleri hedeflemesi esasına dayanır. Spesifik olarak CD19 antijenini tanıyacak şekilde yapılandırılmış bu hücreler, infüzyon sonrası

hastaya geri verilerek hedef hücrelerin sitotoksik yolla ortadan kaldırılmasını sağlar. Özellikle relaps veya refrakter ALL olgularında %80'in üzerinde tam yanıt oranları bildirilmiştir. Bu tedavi sonrası uzun süreli B-hücre aplazisi gelişebilmekte ve bu durum remisyonun devamlılığını desteklemektedir (30). Blinatumomab ile kıyaslandığında, kimerik antijen reseptörlü T hücre tedavisinin daha derin ve kalıcı yanıtlar sağladığı bildirilmiştir; ancak sitokin salınım sendromu, hemofagositik lenfoblastik lenfositosis ve nörotoksikite gibi komplikasyonlar nedeniyle tedavi dikkatle izlenmeli ve destekleyici tedavi protokolleriyle entegre edilmelidir (21). Sitokin salınım sendromu tablosu, tosilizumab ve gerektiğinde steroid tedavisiyle kontrol altına alınabilmektedir (30).

2.1.13 Kliniğimizde Kullanılan Tedavi Protokolleri

Kliniğimizde çocukluk çağı ALL tedavisinde, hastaların tanı yılı ve risk grubuna göre farklı standart tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Bu kapsamda, 2023 yılı öncesinde tanı alan hastalarda ALL-IC BFM 2009, 2023 sonrası tanı alan hastalarda ESCP 2022 tedavi yaklaşımı esas alınmakta; relaps olgularda ise Akut Lenfoblastik Lösemi –Berlin-Frankfurt-Münster Nüks protokolü 2016 (Acute Lymphoblastic Leukemia – Relapse Berlin-Frankfurt-Münster 2016 (ALL REL BFM 2016)) protokolü uygulanmaktadır. Aşağıda sırasıyla bu üç protokole ilişkin tedavi yaklaşımları ayrıntılı olarak sunulmaktadır.

2.1.13.1. Akut Lenfoblastik Lösemi – Uluslararası Berlin-Frankfurt-Münster 2009 protokolü (ALL IC 2009) (25)

Kliniğimizde uygulanan ALL IC 2009 tedavi protokolü çocukluk çağı ALL tedavisinde, hastaların risk gruplarına göre farklı yoğunluklarda ve ardışık basamaklara dayalı olarak planlanmış, standardize edilmiş bir kemoterapi protokolüdür (25). Tüm hastalarda tedavi, yedi günlük bir prednizon ön fazı ile başlar. Bu süreçte oral prednizon kullanılır ve ilk gün intratekal metotreksat uygulanır. Yedinci günün sonunda periferik kan örneğinde blast sayısı ölçülerek prednizon yanıtı değerlendirilir. Bu değerlendirme, hastanın risk grubunun belirlenmesinde temel bir

kriter olarak kullanılır. Sekizinci günde periferik kanda $<1000/\text{mm}^3$ blast saptanan hastalarda tedaviye aynı risk grubunun tedavisiyle devam edilir. Beş hafta süren bu indüksiyon fazında vinkristin, daunorubisin, l-asparaginaz ve prednizon uygulanır. Ayrıca 1, 12 ve 33. günlerde üç kez intratekal metotreksat verilir. Tedaviye yanıt, 15. günde yapılan kemik iliği aspirasyonu ile değerlendirilir; blast oranı $<5\%$ (M1 morfolojisi) tam yanıt olarak kabul edilir. 33. günde ise remisyon durumu son kez değerlendirilerek bir sonraki faza geçiş kararlaştırılır (25).

Tam remisyona ulaşılan hastalarda tedavi, yaklaşık üç hafta süren Protokol IB ile devam eder. Bu faz özellikle standart ve orta risk grubundaki hastalara uygulanır. Deksametazon, vinkristin, siklofosfamid, sitarabin ve intratekal metotreksat bu evrede kullanılan temel ajanlardır. Bu süreçte kemik iliği baskılanması belirginleştikinden nötropeni ve enfeksiyon riskine karşı destek tedaviler önem kazanır. Genellikle iki doz intratekal metotreksat uygulanır. Bu faz tamamlandıktan sonra, MRD düzeyi ve diğer risk belirleyicileri dikkate alınarak konsolidasyon fazına geçilir. Standart riskli hastalarda düşük doz metotreksat içeren Protokol M uygulanırken, orta riskli hastalarda daha yoğun metotreksat dozları içeren Protokol M tercih edilir. Konsolidasyon evresi dört hafta sürer ve metotreksata ek olarak 6-merkaptopurin tedaviye dahil edilir. Bu fazda da intratekal metotreksat haftalık olarak uygulanmaya devam edilir (25).

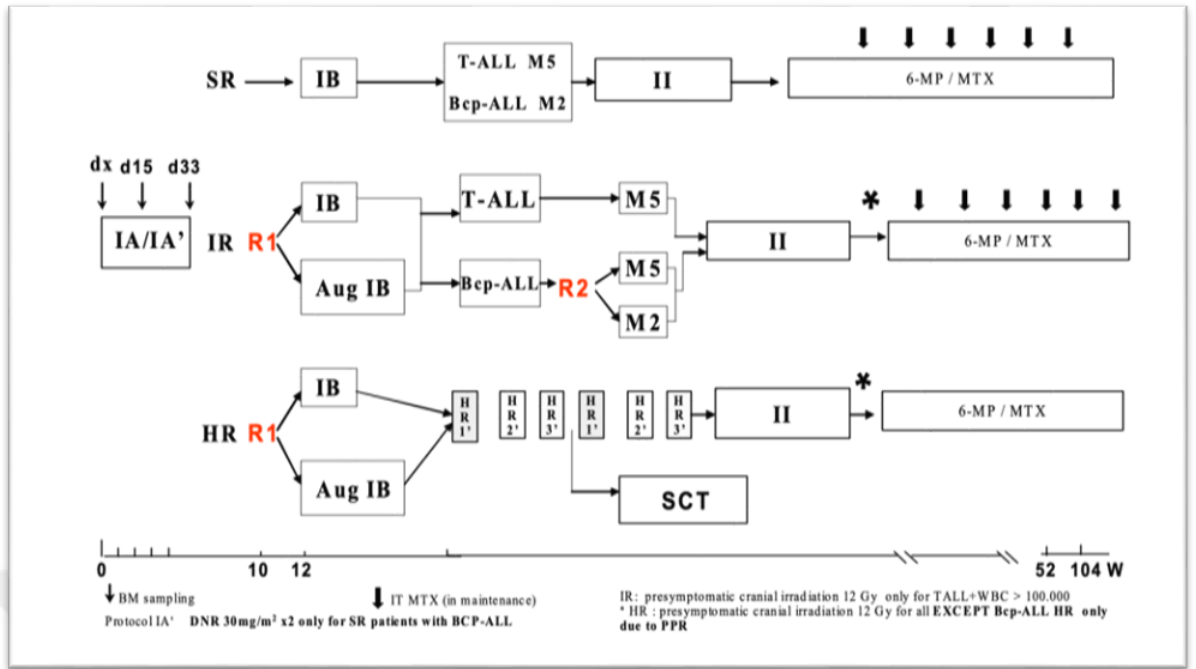
Sonraki aşama, yeniden indüksiyon fazı olan Protokol II'dir. Bu faz yaklaşık dört hafta sürer ve daha önce kullanılan kemoterapi ajanlarının benzer kombinasyonlarını içerir. Prednizon, vinkristin, daunorubisin, l-asparaginaz, siklofosfamid ve sitarabin bu evrede kullanılır. Ayrıca, 1–2 doz intratekal metotreksat ile CNS profilaksisine devam edilir. Bu faz, rezidüel ya da potansiyel nüks yapabilecek hücrelerin eliminasyonunu hedefler (25).

Yüksek risk grubundaki hastalarda Protokol IA'nın ardından tedavi HR-1, HR-2 ve HR-3 olmak üzere ardışık üç yoğun kemoterapi bloğu şeklinde ilerler. Her blok yaklaşık üç ila dört hafta sürer. Kemik iliği toparlanmasını desteklemek amacıyla granülosit koloni stimulan faktör gibi ajanlar kullanılabilir. Bu bloklarda idarubisin, yüksek doz sitarabin, etoposid, vinkristin, l-asparaginaz, siklofosfamid ve yüksek doz

sistemik metotreksat ardışık olarak uygulanır. Ayrıca CNS penetrasyonu yüksek olan deksametazon da her blokta sistemik ve MSS koruyuculuğu açısından tedaviye dahil edilir. Her blok sırasında en az bir kez intratekal metotreksat uygulanır. Yüksek riskli hastalarda tedavinin yoğunluğu nedeniyle toksisite riski yüksektir ve bu nedenle hastalar yakından izlenmelidir. MRD pozitifliği devam eden ya da kötü prognostik genetik özellik taşıyan hastalarda allojenik hematopoetik kök hücre nakli ilk remisyon döneminde düşünülmelidir.

Tüm tedavi fazlarının tamamlanmasının ardından hastalar idame tedavisine alınır. Bu faz, kemoterapi protokolünün başlangıcından itibaren 2 yıldır. İdame tedavisinde günlük 6-merkaptopurin, haftalık metotreksat ve her 6–8 haftada bir intratekal metotreksat uygulamaları yer alır. Tedavi süresince hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametreleri düzenli olarak izlenir.

Protokolde MSS yönelimli tedavi, önemli bir bileşen olarak yer alır. CNS1 sınıflamasına giren hastalarda yalnızca intratekal metotreksat profilaksisi uygulanırken, CNS2 ve CNS3 hastalarda intratekal tedavi sayısı artırılır. CNS3 durumundaki hastalarda ayrıca 12–18 Gy arasında değişen kraniyal radyoterapi önerilmektedir. CNS profilaksisi prednizon ön fazından itibaren başlayarak idame evresine kadar düzenli aralıklarla sürdürülür. Bu sayede lösemik hücrelerin santral sinir sistemi içine yayılımı önlenmekte ve nüks riski azaltılmaktadır. Aşağıdaki şekilde tedavi protokolünün özeti sunulmuştur.



Şekil 1. ALL IC BFM 2009 Tedavi protokolü (25).

2.1.13.2. Avrupa Standart Klinik Uygulama Kılavuzu 2022 (ESCP 2022)

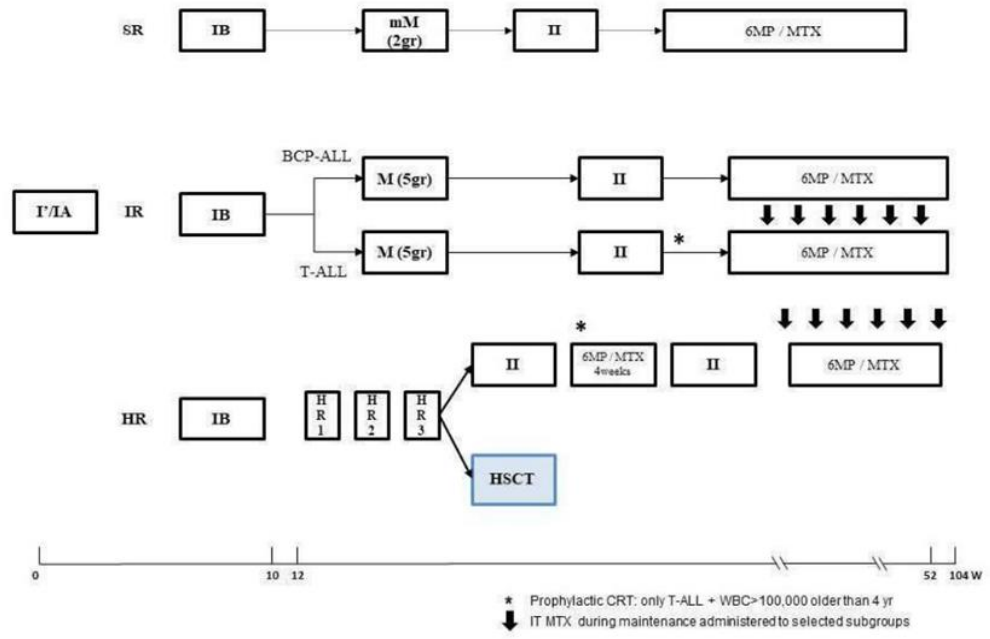
(24)

Kliniğimizde uygulanan ESCP 2022 kılavuzunda yer alan tedavi yaklaşımı, çocukluk çağı B hücreli akut lenfoblastik lösemili hastalarda risk sınıflamasına göre yapılandırılmış bir kemoterapi şeması sunar. Tedavi, SR, IR ve HR gruplarında farklılaşan süre ve yoğunluklarda ilerlemektedir (24). SR grubu hastalar tedaviye, yaklaşık beş hafta süren bir indüksiyon fazı olan Protokol I ile başlar; bu faz, prednizon ön tedavisinin ardından başlatılır. Bu fazda intratekal metotreksat uygulamaları, vinkristin, daunorubisin ve l-asparaginaz gibi ajanlarla birlikte kullanılarak remisyona ulaşılması hedeflenir. Bunu yaklaşık üç hafta süren Protokol M izler; burada metotreksat ve 6-merkaptopurin kombinasyonuna, tedaviyi desteklemek amacıyla yüksek doz sistemik sitarabin ve intratekal tedaviler eşlik eder. SR hastalarda bu evreden sonra tedavi, yaklaşık üç hafta süren Protokol II ile devam eder; bu fazda, indüksiyon evresinde (Protokol I) kullanılan vinkristin, deksametazon ve l-asparaginaz gibi ajanlar yeniden uygulanır. Sonrasında ise cinsiyete göre değişen sürelerde yapılandırılan idame tedavisine geçilir; kemoterapi protokolünün başlangıcından

itibaren toplamda 2 yıl sürecek şekilde haftalık metotreksat ve günlük 6-merkaptopurin ile sürdürülen bu faz, intratekal uygulamaların belirli aralıklarla tekrarlanmasıyla devam eder (24).

Orta risk grubunda tedavi benzer biçimde Protokol I ile başlatılır; bu evre SR grubuyla aynı olmakla birlikte, MRD yanıtına göre sonraki fazların planlamasında farklılıklar içermektedir. Yaklaşık üç hafta süren konsolidasyon evresi olan Protokol M, bu hastalarda daha yüksek doz sistemik metotreksat ve intratekal tedavi kombinasyonunu; metotreksat, sitarabin ve hidrokortizonun intratekal yolla ardışık olarak uygulanması şeklinde yapılandırılmış uygulama şemasını içermektedir.

Yüksek risk grubunda ise tedavi, başlangıçta SR ve IR gruplarındaki gibi Protokol I ile başlasa da, çok erken dönemde intensif kemoterapiye geçilir. Bu grup hastalarda HR-1, HR-2 ve HR-3 fazlarının tamamı uygulanmakta olup, kemoterapi aralıkları daha kısa tutulmakta ve nötropeniye bağlı komplikasyonlar açısından destek tedaviler eşlik etmektedir. CNS2 ve CNS3 olarak sınıflandırılan olgularda profilaktik tedavi stratejileri artırılmıştır; yüksek doz sistemik metotreksat ve intratekal uygulamaların sıklığı bu grupta belirgin şekilde artmakta, bazı hastalarda radyoterapi ihtiyacı da gündeme gelmektedir. ESCP 2022'nin özgün yaklaşımlarından biri, MRD düzeyine göre tedavi seyrinin dinamik olarak şekillendirilmesidir; 15 ve 33. günde kemik iliği değerlendirmeleri ile MRD negatifliği sağlanamayan olgularda daha agresif ve yoğun kemoterapi bloklarına geçilmesi önerilmektedir; bu bloklar, hematolojik remisyona ulaşamayan veya MRD düzeyi yüksek kalan hastalarda uygulanan HR-2 ve HR-3 evrelerini kapsamaktadır. Bu nedenle, HR gruplarında erken reindüksiyon uygulaması, tedavi başarısını artırmak için kritik bir rol oynamaktadır. Tedavi sürecinin sonunda, tüm hastalarda idame fazı planlanmakta olup, burada da doz modifikasyonları hastaya özgü hematolojik yanıt ve toleransa göre bireyselleştirilir (24).Aşağıdaki şekilde ESCP 2022 tedavi protokolü özetlenmiştir.



Şekil 2. ALL ESCP 2022 tedavi protokolü (24).

2.1.13.3. Akut Lenfoblastik Lösemi –Berlin-Frankfurt-Münster Nüks protokolü 2016 (31)

Kliniğimizde uygulanan ALL-REL BFM 2016 protokolü, çocukluk çağı ALL'nin ilk relapsında uygulanmak üzere, risk temelli iki kollu bir tedavi stratejisi sunmaktadır. Bu protokol, hastaların relaps zamanlaması, lokalizasyonu, immünofenotipi ve MRD yanıtına göre SR ve HR gruplarına ayrılmasını esas alır. Tedavi süreci; indüksiyon, konsolidasyon, idame kemoterapisi ve uygun olgularda allojenik kök hücre naklini içermektedir (31).

Standard risk grubu hastalarda tedavi, ALL-REL BFM 2002 protokolünün modifiye edilmiş versiyonuna dayanmaktadır. İndüksiyon fazı, F1 ve F2 bloklarının birleşiminden oluşur. Bu fazda, metotreksat, vinkristin, PEG-asparaginaz, sitarabin ve deksametazon uygulanır. İndüksiyonun 29. gününde MRD değerlendirmesi yapılır. MRD seviyesi %0.1'in (10^{-3}) üzerinde olan hastalar, bu düzeyde rezidüel hastalık varlığı nedeniyle konsolidasyon sonrası allojenik kemik iliği (kök hücre) nakline yönlendirilirken, negatif olan hastalar kemoterapiye devam eder. Konsolidasyon aşamasında, sırasıyla SC1'den SC7'ye kadar bloklar uygulanır. SC1 ve SC2

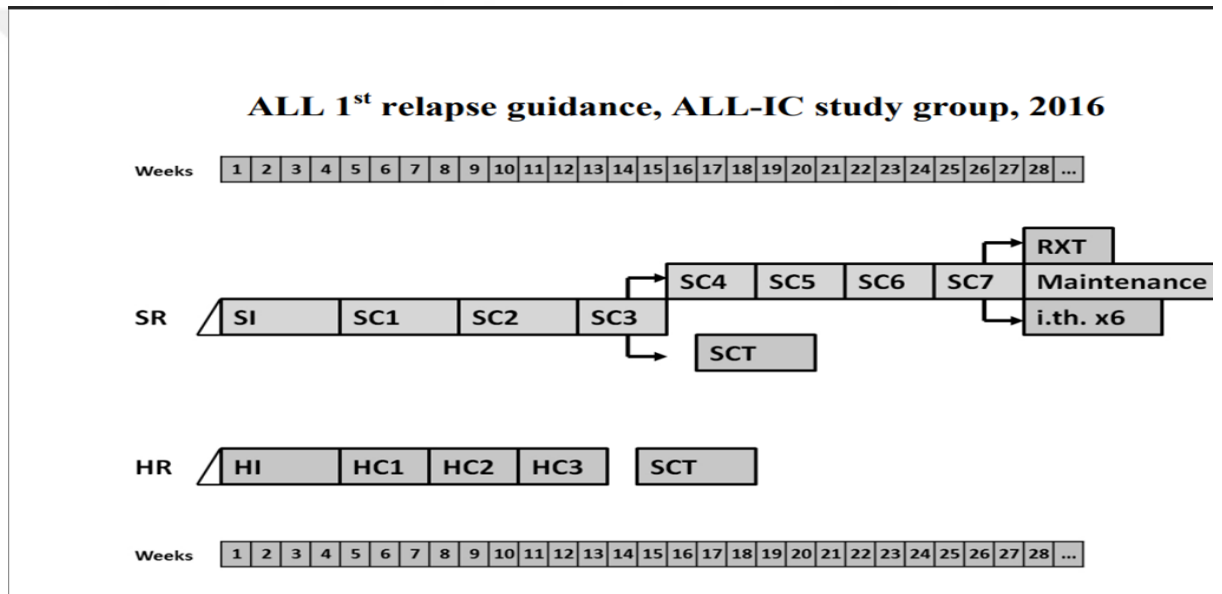
bloklarında idarubisin, vinkristin, deksametazon, PEG-asparaginaz, sitarabin ve siklofosfamid kombinasyonları yer alırken; SC3, SC5 ve SC7 bloklarında yüksek doz sistemik metotreksat, sitarabin, vinkristin ve PEG-asparaginaz uygulanır. SC4 ve SC6 blokları ise ifosfamid, daunorubisin, tioguanin ve vindesin içerir. Tüm bloklarda yaşa göre uyarlanmış şekilde üçlü intratekal tedavi (metotreksat, sitarabin ve prednizolon) uygulanmaya devam edilir. SC3 ve sonrası bloklar, MRD düzeyinin pozitifliği, hematolojik remisyon durumu ve uygun donör bulunabilirliği gibi parametrelere göre planlanır; bu sayede hastanın kök hücre nakline yönlendirilip yönlendirilmeyeceği belirlenir. Konsolidasyon sonrası 104 hafta süren idame tedavisi başlar. Bu fazda haftalık oral metotreksat ve günlük oral merkaptopurin uygulanır; tedavi dozu, lökosit düzeylerine göre bireysel olarak ayarlanır. İdame fazında oral merkaptopurin ve metotreksat uygulanır. CNS tutulumu olmayan hastalar sadece intratekal kemoterapi alırken, CNS relapsı olan hastalar 18 Gy'lık kranial radyoterapi alır (31).

Yüksek risk grubundaki hastalar, modifiye ALL R3 protokolü ile indüksiyona alınır. Bu fazda vinkristin, deksametazon, mitoksantron ve PEG-asparaginaz kullanılır; vinkristin 3. gün, mitoksantron 1. ve 2. gün, PEG-asparaginaz ise 3. ve 17. günlerde uygulanır. Deksametazon, haftalık iki döngü halinde yüksek dozda verilir. Konsolidasyon ise sırasıyla HC1, HC2 ve tercihe bağlı olarak HC3 blokları ile sürdürülür. HC1 bloğu; metotreksat, siklofosfamid, sitarabin, vinkristin ve PEG-asparaginaz içerirken, HC2 bloğunda yüksek doz sitarabin, etoposid ve PEG-asparaginaz yer alır. HC3 bloğunda ise ifosfamid, metotreksat, daunorubisin ve PEG-asparaginaz uygulanır. Konsolidasyonun ardından allojenik kök hücre nakli gerçekleştirilir. MRD pozitifliği devam eden hastalarda nelarabin gibi alternatif ajanlar veya immünoterapiler (kimerik antijen reseptörlü T hücre gibi) klinik duruma göre değerlendirilebilir (31).

Tüm hastalarda tedaviye entegre edilen intratekal tedavi programı, tanı anındaki CNS durumu ve tedavi sürecinde elde edilen BOS sonuçlarına göre bireyselleştirilir. CNS tutulumu olan hastalarda iki ardışık BOS negatifleşene dek haftalık üçlü intratekal tedavi (metotreksat, sitarabin ve prednizolon) uygulanır. Testiküler relaps varlığında ise tek taraflı orşiektomi ve/veya bilateral testiküler radyoterapi tercih edilir. Allojenik kök hücre (kemik iliği) nakli uygulanmayan relaps

olgularında, lokalizasyonuna göre değişen dozlarda radyoterapi uygulanır; örneğin, sadece kraniyal tutulumda 18 Gy, testiküler relaps varlığında ise 24 Gy'ye kadar çıkabilir (31).

Bu protokol, doz yoğunluğu yüksek ve çok aşamalı kemoterapi kurgusuyla relaps ALL olgularında kür şansını artırmayı hedeflemektedir (31). Protokolün uygulanmasında hasta toleransı, toksisite yönetimi ve MRD düzeyine göre bireyselleştirilmiş yaklaşımlar esas alınır; örneğin tedavi bloklarının arası uzatılabilir, doz modifikasyonları yapılabilir ya da alternatif ajanlara geçiş sağlanabilir. Aşağıdaki şekilde REL BFM 2016 tedavi protokolü özetlenmiştir.



Şekil 3. ALL REL BFM 2016 Protokolü(31).

2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİDE GÖRÜLEN NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Modern risk uyarlı kemoterapi protokollerinin uygulanmasıyla birlikte, ALL kür oranları %90'a kadar çıkmıştır (32). Ancak bu başarı, sistemik tedavilere bağlı gelişen toksisitelerle sınırlanabilmekte ve özellikle MSS ile periferik sinir sisteminde ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle hasta yaşam kalitesi ciddi ölçüde etkilenmektedir (33).

Yapılan çok sayıda retrospektif ve prospektif çalışma, ALL tedavisi sürecinde görülen nörolojik komplikasyonların insidansını %8 ila %20 arasında bildirmektedir (32–34). Bu komplikasyonlar genellikle tedavinin ilk iki ayı içinde, özellikle indüksiyon ve reindüksiyon fazlarında ortaya çıkmaktadır. En sık etkilenen yaş grubu 6–12 yaş aralığı olup, bu hastalar genellikle daha geç yaşta tanı almaktadır (32). Erkek cinsiyetin nörolojik komplikasyonlar açısından daha sık etkilendiği gözlenmiş olsa da, bu durumun istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadığı şeklinde bildirilmiştir (32). Nörolojik tutulumların klinik spektrumu oldukça geniştir. Hastalar; jeneralize ya da fokal nöbet, şiddetli baş ağrısı, bilinç değişiklikleri (letarji, konfuzyon), görme kaybı, diplopi, kas güçsüzlüğü, dizartri, dengebozukluk, fasiyal paralizi, parestezi ve psikotik belirtiler gibi çeşitli semptomlarla başvurabilmektedir (32,34). Bu semptomlar, hastalığın kendisine bağlı MSS tutulumu, tedaviye bağlı toksik etkiler veya sekonder enfeksiyöz/metabolik komplikasyonlar sonucu gelişebilir.

Nörolojik değerlendirme sürecinde kraniyal MRG, özellikle beyaz cevher değişiklikleri, vasküler olaylar ve ödemi saptamada en hassas görüntüleme yöntemidir. BT, acil olgularda hemorajiyi dışlamak adına tercih edilmektedir. Nöbet semptomları olan hastalarda elektroensefalografi (EEG), periferik nöropati düşünülen olgularda ise elektromiyografi (EMG) değerlendirmesi, komplikasyonun nörolojik alt tiplendirmesi için kritik rol oynamaktadır (5,34).

Nörolojik komplikasyonların etiyolojisinde ön planda yer alan ajanlar arasında vinkristin, metotreksat ve L-asparaginaz dikkat çekmektedir. Vinkristin, periferik motor nöropatiye neden olurken; metotreksat, beyaz cevher toksisitesine bağlı ensefalopati ve stroke benzeri sendromlara yol açabilir. L-asparaginaz ise antitrombin-III seviyelerinde düşme ve koagülasyon dengesizliği nedeniyle tromboembolik olaylara (sinovenöz tromboz, iskemik ve hemorajik inme) zemin hazırlamaktadır (32,33,35).

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi sırasında gelişen nörolojik komplikasyonların insidansı, hastanın risk sınıflaması ve löseminin immünofenotipik alt tipine göre anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir. Literatürdeki bulgular, HR grubunda yer alan çocuk hastalarda MSS toksisitelerinin daha sık izlendiğini ortaya

koymaktadır. Yakın tarihli bir retrospektif çalışmada, nörolojik toksisiteye maruz kalan olguların %54.5'inin HR, %27.3'ünün IR ve %18.2'sinin SR grubunda sınıflandırıldığı; bu dağılımın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (33). Bu durum, yüksek riskli hastaların daha yoğun kemoterapötik ajanlara maruz kalmaları nedeniyle nörotoksisiteye daha açık hale geldiğini düşündürmektedir. ALL'nin immünofenotipik alt tipleri de nörolojik komplikasyonların gelişme olasılığını etkilemektedir. B hücreli ALL alt tipine sahip hastalarda toplam vaka sayısı bakımından nörolojik komplikasyonlar daha sık gözlenmiştir. Ancak T hücreli ALL alt tipinde hasta sayısı daha az olmasına karşın, göreceli olarak komplikasyon gelişme riski anlamlı şekilde daha yüksektir. Literatürde yer alan bir çalışmada, T hücreli ALL'ye sahip hastalarda nörolojik komplikasyon gelişme olasılığının B hücreli ALL'ye kıyasla 3.05 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (35). Bu durumun nedeni T hücreli ALL'de santral sinir sistemi tutulumunun daha fazla olması ve dolayısıyla daha yoğun bir tedavi gerektirmesidir. Bu durum T ALL hastalarında nörolojik izlemin daha dikkatli yapılması gerektiğini göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda tespit edilen en sık komplikasyon MSS'ye lösemik infiltrasyon olup, olguların yaklaşık %55'inde görülmektedir (32). Bu bulguyu sırasıyla epilepsi, baş ağrısı, periferik nöropati ve PRES izlemektedir (32). PRES olgularında tanı sürecinde hipertansiyonun fark edilmesi ve MRG bulgularının yorumlanması hayati öneme sahiptir. Ancak yaygın bir görüntüleme protokolü olmaması nedeniyle bu sendromun bazen atlandığı bilinmektedir.

Tedavi yaklaşımı, komplikasyonun alt tipine göre bireyselleştirilmeli ve multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir. PRES durumlarında hipertansiyon kontrol altına alınmalı ve antiepileptik tedavi planlanmalı; l-asparaginaz'a bağlı serebrovasküler tromboz olgularında düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile antikoagülasyon uygulanmalı; metotreksat toksisitesi durumunda ilaç derhal kesilmeli, lökoverin ve destek tedavisi başlatılmalı; vinkristine bağlı periferik nöropatilerde (genellikle simetrik, motor ağırlıklı ve alt ekstremitelerde belirgin) doz modifikasyonu ve EMG izlemine dayalı yönlendirme yapılmalıdır.

Kliniğimizde gerçekleştirilen olguların retrospektif değerlendirilmesinde, ALL tanılı çocuk hastalarda nöbet, periferik nöropati, PRES, serebrovasküler tromboz, ensefalopati, beyin ödemi, hidrosefali ve intrakraniyal kanama, kraniyal iskemi, geçici iskemik atağa bağlı fasiyal paralizi, gibi komplikasyonlar gözlenmiştir. Bu bulgular, literatür ile tutarlılık göstermekte ve erken tanı ile bireyselleştirilmiş müdahalenin önemi konusunda farkındalığı artırmaktadır. Gördüğümüz komplikasyonların daha sık olanlarından aşağıdaki başlıklarda bahsedeceğiz.

2.2.1.Periferik Nöropati

44

uykusuzluğuna ve emosyonel yıpranmaya yol açarak hastaların yaşam kalitesini daha da olumsuz etkileyebilir.

Klinik tanı için ayrıntılı anamnez alınması ve sistematik bir fizik muayene yapılması esastır. Ayakta sürtünerek yürümek, merdiven çıkarken dengesizlik gibi semptomlar aileler tarafından ifade edilebilir. Nörolojik muayenede, derin tendon reflekslerinde (DTR), özellikle aşıl refleksinde azalma veya kayıp, kas tonusunda belirgin azalma, vibrasyon duyusunda kayıp sıklıkla saptanmaktadır (39). Kraniyal sinir tutulumuna nadiren rastlanmakta olup, ptozis gibi belirtiler ortaya çıkabilmektedir (36).

Vinkristine bağlı periferik nöropatinin genellikle kemoterapinin indüksiyon fazı sırasında geliştiği, ancak reindüksiyon gibi ileri aşamalarda da semptomların alevlenebileceği bildirilmiştir. İdame tedavi fazında semptomların çoğu zaman gerilediği ancak tam gerilemenin nadir olduğu bildirilmektedir (40). Klinik semptomların, kümülatif vinkristin dozunun yaklaşık 5-6 mg/m²'ye ulaşmasıyla belirginleştiği ortaya konmuştur (36). Yaş faktörü de VIPN gelişiminde belirleyici olup, beş yaşından büyük çocuklarda nöropatinin daha sık ve ağır seyrettiği raporlanmıştır (40).

Tanı sürecinde, detaylı bir nörolojik muayene temel alınmakla birlikte, sinir ileti çalışmaları ve EMG gibi ileri elektrofizyolojik değerlendirme yöntemleri kritik rol oynamaktadır (37,38). Bu teknikler motor ve duysal ileti yollarındaki fonksiyonel bozuklukları objektif olarak ortaya koymakta, hastalığın şiddetini daha hassas şekilde değerlendirmeye olanak sağlamaktadır (38).

Vinkristin dışında, platin bazlı ajanlar (sisplatin, oxaliplatin) ve bortezomib gibi proteazom inhibitörlerinin de periferik nöropati riski taşıdığı bilinmektedir, ancak çocukluk çağı ALL'de bu etken kemoterapide kullanılan vinkristindir (40).

Vinkristine bağlı periferik nöropatinin tedavisinde henüz standart bir protokol bulunmamakla birlikte, piridoksin (B6 vitamini) ve piridostigmin kombinasyonunun semptomatik iyileşme sağladığı bildirilmektedir (36). Yapılan çalışmalar, bu tedavi kombinasyonunun motor ve duysal işlevlerde belirgin iyileşmeler sağladığını ve kas

kuvvetinde anlamlı artışa yol açtığını göstermektedir (36). Ayrıca bu yaklaşım, vinkristin tedavisinin kesintiye uğramadan devam ettirilmesine olanak tanımakta ve tedavi protokollerinin bütünlüğünü korumaktadır.

Vinkristin'e bağlı periferik nöropatinin çocuk hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkileri dikkate değerdir. Motor disfonksiyon fiziksel aktiviteleri kısıtlamakta, okul başarısını ve sosyal etkileşimi olumsuz yönde etkilemektedir. Uzun dönem takiplerde, bazı hastalarda VIPN semptomlarının kalıcı hale geldiği ve nörolojik sekellerin devam edebildiği bildirilmiştir (37).

Sonuç olarak, vinkristin kaynaklı periferik nöropati, çocukluk çağı ALL tedavisinde sık rastlanan ve yüksek morbiditeye yol açan ciddi bir komplikasyondur. VIPN'nin erken tanınması ve etkili bir şekilde yönetilmesi, hastaların yaşam kalitesinin korunması ve kemoterapi protokollerinin kesintisiz sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir.

2.2.2. Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu

Posterior reversible ensefalopati sendromu, çocukluk çağı ALL tedavi sürecinde nadir fakat ciddi bir komplikasyon olarak ortaya çıkmakta, çoğunlukla kemoterapiye veya immüsupresif ajanlara bağlı olarak gelişmektedir. Vinkristin ve l-asparaginaz gibi kemoterapötik ajanların yanı sıra, siklofosfamid, metotreksat ve sitarabin de PRES gelişiminde rol oynamaktadır (41,42). Ayrıca, hematopoietik kök hücre transplantasyonları sonrası kullanılan siklosporin gibi kalsinörin inhibitörlerinin endotel hasarına yol açarak PRES oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (41,42). PRES en sık metotreksat ve vinkristin kullanımı sonrası ortaya çıkmaktadır (41). metotreksat, endotel hücrelerde doğrudan toksik etki yaparak kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve vazojenik ödem gelişimine neden olmaktadır. Vinkristin ise hem endotel hasarı hem de dolaylı hipertansiyon artışı yoluyla PRES riskini artırmaktadır (41). L-asparaginaz kullanımı hipoproteinemi ve hücrel hasar yoluyla vasküler permeabiliteyi artırırken, siklofosfamid ve sitarabin de vasküler endotelyumu dolaylı etkileyerek PRES gelişimini tetikleyebilmektedir (41,42). PRES, klinik olarak ani başlayan konvülsiyonlar, bilinç bozukluğu, baş ağrısı, görsel bozukluklar ve nadiren fokal nörolojik defisitlerle kendini göstermektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda, PRES olgularının çoğunlukla tedavinin indüksiyon fazında ortaya çıktığı, daha az sıklıkla konsolidasyon evresinde ve yüksek risk blok tedavileri sırasında geliştiği bildirilmektedir (41). Literatürde yapılan bir çalışmada, PRES tanısı alan çocuk hastaların yaklaşık üçte ikisinin (%64,7) yoğun bakım ünitesine yatırıldığı,

medyan yoğun bakım sürelerinin 2 gün olduğu ve bazı hastalarda mekanik ventilatör desteği gerektiği gösterilmiştir (41).

Posterior reversible ensefalopati sendromu gelişen hastalarda semptomların şiddeti, hızlı tanı ve müdahaleyi zorunlu kılmaktadır. Tanının temel taşı MRG olup, T2 ve FLAIR sekanslarında bilateral parieto-okspital beyaz cevherde hiperintens lezyonların varlığı karakteristik bulgudur. MRG bulgularında, parieto-okspital tutulum en belirgin olmakla birlikte, frontal, temporal loblar, serebellum ve bazal gangliyonlar da etkilenebilmektedir (41,42). Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde vazojenik ödeme işaret eden artmış difüzyon dikkat çekerken, bilgisayarlı tomografide erken dönemde normal bulgular görülebilir (43). EEG incelemelerinde diffüz ya da fokal yavaşlama saptanması PRES tanısını desteklemektedir (43). Tedavi yaklaşımında esas olan, altta yatan nedenin ortadan kaldırılması ve destekleyici bakımın sağlanmasıdır. Hipertansiyon varlığında kontrollü ve kademeli bir şekilde düşürülmesi önerilmekte, antihipertansif ajanlar (labetalol, hidralazin) kullanılmaktadır. Konvülsiyonların akut dönemde benzodiazepinlerle, uzun dönemde ise levetirasetam gibi antiepileptik ilaçlarla kontrol altına alınması uygun bulunmuştur (41). Çoğu hastada klinik iyileşme bir ila iki hafta içinde gözlenmekte, ancak bazı olgularda kalıcı beyin lezyonları veya sekeller ortaya çıkabilmektedir (43). Erken tanı ve doğru yönetim ile tam iyileşme sağlanabilmekte olup, hızlı müdahale sekelsiz iyileşmenin anahtarıdır.

2.2.3. Ensefalopati

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar, özellikle metotreksat ve liposomal sitarabin gibi intratekal uygulamalar, MSS toksisitesine bağlı ensefalopati gelişimine neden olabilmektedir. Ensefalopati genellikle tedavinin yoğun kemoterapi fazlarında, özellikle konsolidasyon ve erken idame dönemlerinde, intratekal veya yüksek doz intravenöz metotreksat uygulamalarını takiben birkaç gün içinde ortaya çıkmaktadır (44). Metotreksat ile ilişkili ensefalopati, sitarabin ve siklofosfamid gibi ajanlarla kombine kullanıldığında daha yüksek oranda gözlenmektedir (44). Liposomal sitarabin, yavaş salınımlı farmakokinetik özellikleri nedeniyle, steroid profilaksisinin yetersiz olduğu durumlarda MSS toksisitesine yol açarak ensefalopati gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (45). Patogeneizde folat metabolizması bozuklukları, homosistein düzeylerinde artış, vasküler permeabilite değişiklikleri ve doğrudan glial hücre toksisitesi önemli rol oynamaktadır (46,47).

Klinik olarak ensefalopati, ani gelişen konfüzyon, afazi veya disartri gibi konuşma bozuklukları, hemiparezi, bilinç değişikliği ve nöbetlerle kendini göstermektedir. Bazı hastalarda izole motor defisitler ya da sadece üst ekstremitelerde güç kaybı gibi sınırlı nörolojik bulgular izlenebilir. Fizik muayenede motor defisitler, mental durum değişiklikleri ve bazen kraniyal sinir tutulumuna yönelik bulgular saptanmaktadır. Tanıda en önemli yardımcı araç MRG olup, özellikle difüzyon ağırlıklı sekanslar ensefalopatiyi tanımlamada değer taşır. En sık korpus kallozum splenyumu ve frontal loblarda gözlenen diffüzyon kısıtlılığı, zamanla T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyallerin oluşmasına yol açabilmektedir ve bu değişiklikler genellikle zamanla kısmen veya tamamen geriler (47). Yoğun bakım ihtiyacı, nöbet veya ciddi bilinç değişikliği gibi ağır semptomlarla seyreden hastalarda gerekebilmektedir. Ancak hastaların büyük çoğunluğu destek tedavisiyle stabilize olabilmekte ve ileri yoğun bakım müdahalesi gerektirmemektedir (44,46). Tedavi yaklaşımında öncelikle nörotoksisiteye neden olan ilacın kesilmesi veya değiştirilmesi esastır. Hafif olgularda destek tedavisi genellikle yeterli olurken, ağır olgularda metotreksat uygulamasının geçici veya kalıcı olarak sonlandırılması gerekebilmektedir. Liposomal sitarabin kullanımında ise eşzamanlı sistemik deksametazon verilmesiyle MSS toksisite riski azaltılabilmektedir (45). Destek tedavi kapsamında aminofilin ve dextrometorfan gibi ajanlar kullanılsa da, bu ajanların rutin kullanımı henüz önerilmemektedir (47).

Sekel gelişimi açısından hastaların çoğunda nörolojik semptomlar tamamen gerilemekte, ancak nadiren kalıcı motor defisitler veya epilepsi gibi uzun dönem sekeller görülebilmektedir (44,46). Liposomal sitarabin uygulanan çocuk hastalarda ise nörolojik sekel gelişimi oldukça nadir bildirilmiştir (45).

Sonuç olarak, ALL tedavisinde kullanılan metotreksat ve liposomal sitarabin gibi ajanlar MSS toksisitesine bağlı ensefalopati riskini artırmakta olup, erken tanı, hızlı müdahale ve uygun destek tedavisi sayesinde çoğu hasta kalıcı sekel gelişmeden tedavisine devam edebilmektedir. Klinik bulguların dikkatli değerlendirilmesi ve ileri görüntüleme yöntemlerinin etkin kullanımı, ensefalopati yönetiminde kritik rol oynamaktadır.

2.2.4. Nöbet

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi süresince gelişen nöbetler, genellikle metotreksat ile ilişkili ensefalopati, PRES ve intrakraniyal tromboz gibi komplikasyonlardan kaynaklanmakta olup; bunun yanı sıra, kullanılan kemoterapötik ajanların nöbet eşiğini düşürmesi sonucu da ortaya çıkabilmektedir. Klinik gözlemler, bazı hastalarda beyin görüntüleme teknikleri ve EEG bulguları normal olmasına rağmen nöbetlerin gelişebildiğini ortaya koymuştur(48). ALL hastalarının %8-13'ü tedavi sürecinde epileptik nöbet geçirmekte olup, bu durum kemoterapiye bağlı nörotoksisite, kullanılan ilaçların nöbet eşiğini düşürmesi, MSS tutulumları veya tedavi sürecinde gelişen sekonder komplikasyonlarla ilişkilidir (49).Epileptik nöbetler en sık olarak remisyon indüksiyonu evresinde, idame döneminde ve kemik iliği transplantasyonu sonrası dönemde görülmektedir (48,49). Bu dönemler, artmış nörotoksisite riski nedeniyle kritik kabul edilmektedir.

Metotreksat ve vinkristin, ALL tedavisinde nöbet riskini artıran başlıca kemoterapötik ajanlardır. Yüksek dozda intravenöz veya intratekal metotreksat uygulamaları, özellikle kraniyal radyoterapi sonrasında, beyin parankiminde artmış ilaç penetrasyonu ile nöbet eşiğinin düşmesine neden olmaktadır (49). metotreksat, dihidrofolat redüktaz inhibisyonu yoluyla gamma aminobutirik asit sentezinde azalma oluşturarak serebral eksitabilitiyi artırmaktadır. Vinkristin ise hiponatremi oluşturarak sekonder mekanizmalarla nöbet riskini yükseltmektedir. L-asparaginaz tedavisi sırasında gelişen trombotik veya hemorajik serebrovasküler komplikasyonlar da nöbetleri tetikleyebilmektedir (48,49).

Metotreksat'a bağlı gelişen subakut demiyelinizan ensefalopati, intratekal veya yüksek doz sistemik metotreksat uygulamasından 5-14 gün sonrasında başlamakta ve konvülsiyon, bilinç bozukluğu gibi klinik belirtilerle seyretmektedir (49). Bunun yanı sıra, PRES gibi durumlar da özellikle çoklu ilaç tedavi evrelerinde hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu aracılığıyla ortaya çıkmakta ve nöbetlere yol açmaktadır.

Tanısı için serebral BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. MRG, beyaz cevher lezyonları, kortikal ödem ve posterior hiperintensiteleri ortaya

koyarak tanıyı desteklemektedir. EEG, bazı olgularda epileptiform deşarjları gösterse de, birçok hastada normal bulunmuştur (48).

Tedavi stratejileri, nöbetlerin etiyojisine göre şekillendirilmektedir. metotreksat ilişkili nöbetlerde ilaç değışikliğı (örneğin sitarabin ile değışim) yapılması önerilmektedir (48). Nöbetlerin sürekli olduğı veya status epileptikus gelişen olgularda antiepileptik tedavi başlanmakta; levetirasetam, topiramat ve okskarbazepin gibi ajanlar öncelikli olarak tercih edilmekte olup dirençli olgularda ise kombinasyon tedavileri uygulanabilmektedir (49).

Antiepileptik tedavi süresinin uzunluğı, hastanın klinik durumu ve mevcut nörolojik sekellerine bağı olarak değışkenlik göstermektedir. Beyin yapısal hasarı veya tekrar eden nöbetler mevcutsa uzun süreli tedavi gerekebilmektedir

Sonuç olarak, ALL tedavisinde gelişen nöbetler, çoğunlukla metotreksat ve vinkristin gibi ajanlara bağı nörotoksik etkiler sonucu ortaya çıkmakta; bu nedenle, tedavi sürecinde erken dönemde nörogörüntüleme ve EEG ile yakın takip önem taşımaktadır. Bu yaklaşım, komplikasyonların önlenmesi ve uzun dönemde nörolojik sekellerin azaltılması için kritik rol oynamaktadır.

2.2.5. Serebrovasküler Tromboz

Çocukluk çağı ALL tedavisinde l-asparaginaz kullanımı, etkili kemoterapotik özellikleri sayesinde tedavi başarısını artırmış olmakla birlikte, ciddi trombotik komplikasyon riskini de beraberinde getirmektedir. L-asparaginaz, lenfoblastların dışarıdan asparagine bağımlılığını hedef alarak etkisini göstermekte, ancak aynı zamanda antitrombin III, protein C ve protein S gibi antikoagölan proteinlerin seviyelerinde belirgin bir azalma oluşturarak hiperkoagölan bir ortam yaratmaktadır (50). Bu patofizyolojik değışiklikler tromboz gelişimini kolaylaştırmakta ve özellikle santral sinir sistemi venöz trombozlarının ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır.

Serebrovasküler tromboz olguları, çoğunlukla tedavinin remisyon indüksiyon fazında ve l-asparaginaz uygulamasının ilk haftalarında ortaya çıkmaktadır (51). Tromboz en sık superior sagittal sinüs ve kortikal venlerde lokalize bulunmakta, bazen

çoklu sinüs tutulumları da gözlenmektedir (50,51). Ayrıca, intratekal metotreksat uygulamasını takip eden BOS basıncındaki düşüşün, sinüslerde mekanik stres artışı yaratarak tromboz riskini artırdığı düşünülmektedir (51).

Klinik pratikte hastalar, baş ağrısı, nöbet, bilinç durumunda değişiklik, bulantı, kusma, ataksi ve fokal nörolojik defisitler gibi semptomlarla başvurabilmektedir. Özellikle postüral karakterdeki baş ağrıları ve nöbetler, serebrovasküler trombozun erken belirtileri arasında yer almakta olup, bu bulguların varlığında hızlı tanı için ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulması önem taşımaktadır.

Tanı için temel yaklaşım MRG ve manyetik rezonans venografi kullanımı olup, bu teknikler trombüsün lokalizasyonu ve parankimal hasarın değerlendirilmesinde yüksek hassasiyet sunmaktadır. Gerekli durumlarda bilgisayarlı tomografi venografisi de alternatif tanısal araç olarak kullanılabilir. Görüntülemelerde hemorajik infarktlar veya parankimal ödem gibi komplikasyonlar sıklıkla saptanmaktadır.

Tedavi yaklaşımı, tanının konulmasının ardından l-asparaginaz uygulamasının derhal sonlandırılmasını takiben, DMAH ile antikoagülasyon başlanmasını içermektedir (50). Ağır ve seçilmiş olgularda endovasküler tromboliz düşünülebilmekte; ancak bu müdahalenin yüksek mortalite riski taşıdığı bilinmelidir (51).

Tedavi sırasında antitrombin seviyesinin %60'ın üzerinde tutulması, antikoagülasyon etkinliğini artırarak tromboz ilerlemesinin önlenmesine katkıda bulunmaktadır (52).

Tromboz gelişen hastaların büyük çoğunluğu, l-asparaginaz ve steroid kombinasyonunun uygulandığı yoğun tedavi süreçlerinde risk altındadır. Tromboz sonrası bazı olgularda nörolojik sekeller, özellikle hemiparezi gibi kalıcı defisitler, gelişebilmektedir. Bununla birlikte, erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları ile hastaların önemli bir kısmının sekelsiz iyileşme sağladığı bildirilmiştir (50,51).

Sonuç olarak, ALL tedavisi sırasında trombotik komplikasyonların önlenmesi amacıyla risk faktörlerinin titizlikle değerlendirilmesi, antikoagülasyon profilaksisinin

dikkatlice planlanması ve hastaların yakından izlenmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

2.2.6. İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi altındaki çocuk hastalarda idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, psödotümör serebri olarak da adlandırılan, nadir ancak klinik açıdan kritik bir komplikasyon olarak tanımlanmaktadır. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, beyin parankiminde kitle, ventriküler sistemde tıkanıklık ya da enfeksiyon bulunmaksızın artmış intrakraniyal basınçla karakterizedir. ALL tedavisinde kullanılan bazı kemoterapötik ajanların bu tabloya katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. Özellikle yüksek doz sitarabin uygulamaları sonrası idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon gelişimi literatürde tanımlanmıştır (53). Sitarabin ile birlikte kullanılan fludarabin, ara-CTP metabolitinin hücre içi birikimini artırarak nörotoksisite riskini yükseltebilmektedir (54). Ayrıca kortikosteroid kullanımının veya aniden kesilmesinin de idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir (55). İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyonun patogenezi kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte, serebral ödem, venöz drenaj bozukluğu ve BOS üretim-emilim dengesinin değişimi gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Bu mekanizmaların her biri, hastalığın klinik spektrumunun genişliğini açıklamaktadır.

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, ALL tedavisinin genellikle konsolidasyon, idame veya ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır (55). Özellikle konsolidasyon fazında uygulanan yoğun kemoterapi sonrası riskin arttığı bildirilmektedir. Klinik olarak en sık sabahları artan şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bulanıklığı ve çift görme gibi semptomlarla kendini gösterir.

Görme bozuklukları, optik sinir başında gelişen ödem (papil ödem) sonucunda meydana gelir ve tedavi edilmediğinde kalıcı görme kaybı riski taşır (53). Nörolojik değerlendirmelerde sıklıkla altıncı kraniyal sinir felcine rastlanabilmektedir (53).

Tanı sürecinde öncelikle ayrıntılı bir oftalmolojik muayene yapılmalı ve papil ödem varlığı araştırılmalıdır. Ardından beyin MRG ve gerektiğinde manyetik rezonans

venografi ile kitle, kanama veya venöz tromboz gibi diğer nedenler ekarte edilmelidir. Kesin tanı için LP ile BOS açılış basıncı ölçümü gereklidir ve çocuklarda 28 cmH₂O'nun üzerindeki değerler tanıyı destekler (53,55). BOS analizi, enfeksiyon veya lösemik hücre infiltrasyonunun dışlanması açısından önemlidir.

Tedavi seçenekleri hastanın klinik durumuna göre bireyselleştirilir. Asetozolamid, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon tedavisinde ilk basamak farmakolojik ajan olarak önerilen bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Bu enzim, santral sinir sisteminde özellikle koroid plexus epitel hücrelerinde yüksek yoğunlukta bulunur ve BOS üretiminde kritik rol oynar. Asetozolamid bu enzimi inhibe ederek, koroid plexusta sodyum ve bikarbonat iyonlarının aktif transportunu azaltır, böylece suyun osmotik geçişini engeller ve net BOS üretimini azaltır (53,54). Bazı olgularda tekrarlayan BOS drenajı semptomların gerilemesini sağlamıştır bununla beraber; dirençli vakalarda ventriküloperitoneal şant gibi cerrahi girişimler de gündeme gelebilmektedir (55). Steroidler bazı durumlarda kullanılmakla birlikte, uzun süreli kullanımın yan etkileri nedeniyle standart tedavi içinde yer almamaktadır (54).

İncelenen çalışmalarda, spontan intrakraniyal hipertansiyon gelişimi ile ilişkilendirilen ajanlar arasında yüksek doz sitarabin, l-asparaginaz, intratekal metotreksat ve kortikosteroidler (özellikle düzensiz kullanım veya ani kesilme durumunda) sayılmaktadır (53,54). Bununla birlikte, bazı olgularda BOS basıncı ölçümünün yapılmamış olması, tanısal kesinlik konusunda sınırlamalar doğurmaktadır.

Sonuç olarak, çocukluk çağı ALL tedavisi sırasında gelişen idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, nadir fakat ciddiye arz eden bir komplikasyondur. Baş ağrısı ve görme bozukluğu gibi semptomlar gelişen hastalarda idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonun ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmalıdır. Erken tanı ve etkin müdahale ile kalıcı nörolojik sekellerin önüne geçilmesi mümkündür.

2.2.7. İntrakraniyal Hemoraji

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında intrakraniyal hemoraji nadiren gözlenmekle birlikte, mortalite ve morbidite oranlarını ciddi şekilde artıran bir komplikasyon olarak önem taşımaktadır. İntrakraniyal hemoraji gelişiminde başlıca mekanizma, metotreksat tedavisine bağlı olarak hücre içi poliglutamat türevlerinin birikmesi ve bunu izleyen vasküler endotel hasarıdır. Hücresel düzeyde devam eden toksisite etkileri, özellikle idame tedavi sürecinde intrakraniyal hemoraji gelişimini kolaylaştırabilmektedir (56). İntrakraniyal hemoraji olguları sıklıkla idame tedavi döneminde bildirilmekle birlikte, tanı anında veya indüksiyon fazında da ortaya çıkabilmektedir (56,57). Klinik spektrum genellikle baş ağrısı, nöbet, bilinç değişiklikleri ve odak nörolojik defisitler ile karakterizedir. Tanı sürecinde öncelikli görüntüleme yöntemi olarak beyin BT tercih edilmekte ve sıklıkla birden fazla intraparenkimal hematoma ile birlikte belirgin perihematomal ödem saptanmaktadır. Koagülasyon parametreleri ve tam kan sayımı gibi laboratuvar değerlendirmeleri de yapılmakla birlikte, vakaların önemli bir kısmında belirgin hematolojik bozukluklara rastlanmamaktadır (56).

Risk faktörleri incelendiğinde, başlangıçta lökosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması (hiperlökositoz), serum laktat dehidrogenaz seviyelerinin yüksekliği intrakraniyal hemoraji riskini artırdığı ortaya konmuştur (57). Erken dönemde (tanıdan sonraki ilk 7 gün) gelişen hemorajilerde yüksek lökosit sayısı ve koagülasyon bozuklukları daha belirgin iken, geç dönemdeki hemorajilerde sistemik enfeksiyonlar ön plana çıkmaktadır (57). Sistemik enfeksiyonlar, damar geçirgenliğini artırarak inflamatuvar mekanizmalarla vasküler bütünlüğü bozmakta ve kanama riskini artırmaktadır. Ayrıca, tek başına trombositopeni varlığının intrakraniyal hemoraji gelişimi için yeterli olmadığı; birçok vakada trombosit seviyelerinin kritik eşiklerin üzerinde olduğu saptanmıştır (57).

Tedavi yaklaşımları arasında oral metotreksat'ın derhal kesilmesi, yoğun destek tedavilerinin uygulanması ve intrakraniyal basınç kontrolü öncelikli yer tutmaktadır. Şiddetli olgularda yoğun bakım desteği ve invaziv monitörizasyon gerekebilmektedir. Klinik seyir heterojen olmakla birlikte, bazı hastalarda tam

nörolojik iyileşme sağlanabilirken, geniş lobar kanamalar veya derin beyin yapılarını tutan hemorajiler sonrasında hemipleji gibi kalıcı sekeller gelişebilmektedir (56).

Sonuç olarak, çocukluk çağı ALL hastalarında intrakraniyal hemoraji, löseminin biyolojik özellikleri ile kemoterapiye bağlı toksik etkilerin karmaşık etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Bu nedenle erken tanı, risk faktörlerinin dikkatli değerlendirilmesi ve multidisipliner destek tedavilerinin zamanında uygulanması, hastalık seyrini iyileştirmek ve sekel oranlarını azaltmak açısından hayati önem taşımaktadır.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde, Ağustos 2020-Nisan 2024 tarihleri arasında takip edilen 1 ile 18 yaş arasındaki çocukluk çağı ALL hastalarını kapsamaktadır. Retrospektif tanımlayıcı nitelikte planlanan bu çalışmada, hasta dosyaları ve dijital kayıt sistemleri detaylı bir şekilde taranarak gerekli veriler elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: 01.08.2020-01.04.2024 yılları arasında kliniğimizde ALL tanısı almış olmak ve tanı anında hasta yaşının 1-18 arasında olmasıdır.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri: Tanı, tedavi ve takip sürecinin tamamının kliniğimizde yapılmamış olmasıdır.

Hastanemizin dijital kayıt sistemi ve tarafımızca oluşturulan dijital hasta dosyaları kullanılarak toplam 328 hasta taranmıştır. Taranan hastalardan 37'si belirlenen kriterler doğrultusunda dışlanmıştır. Bu hastaların 24'ü tanılarını kliniğimizde almış olmakla birlikte tedavi ve izlem süreçlerini dış merkezlerde sürdürmeyi tercih etmiş, 13'ü ise tanılarını başka merkezlerde almış ve tedaviye orada başlamış ancak tedavisinin devamını ve takiplerini kliniğimizde yaptırmıştır. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen nihai örneklem 291 hastadan oluşmaktadır. Çalışma kapsamı, dahil edilen ve dışlanan hasta sayıları, nörolojik komplikasyon gelişen hasta sayılarını açıklayan CONSORT diyagramı Şekil 4'te belirtilmiştir.

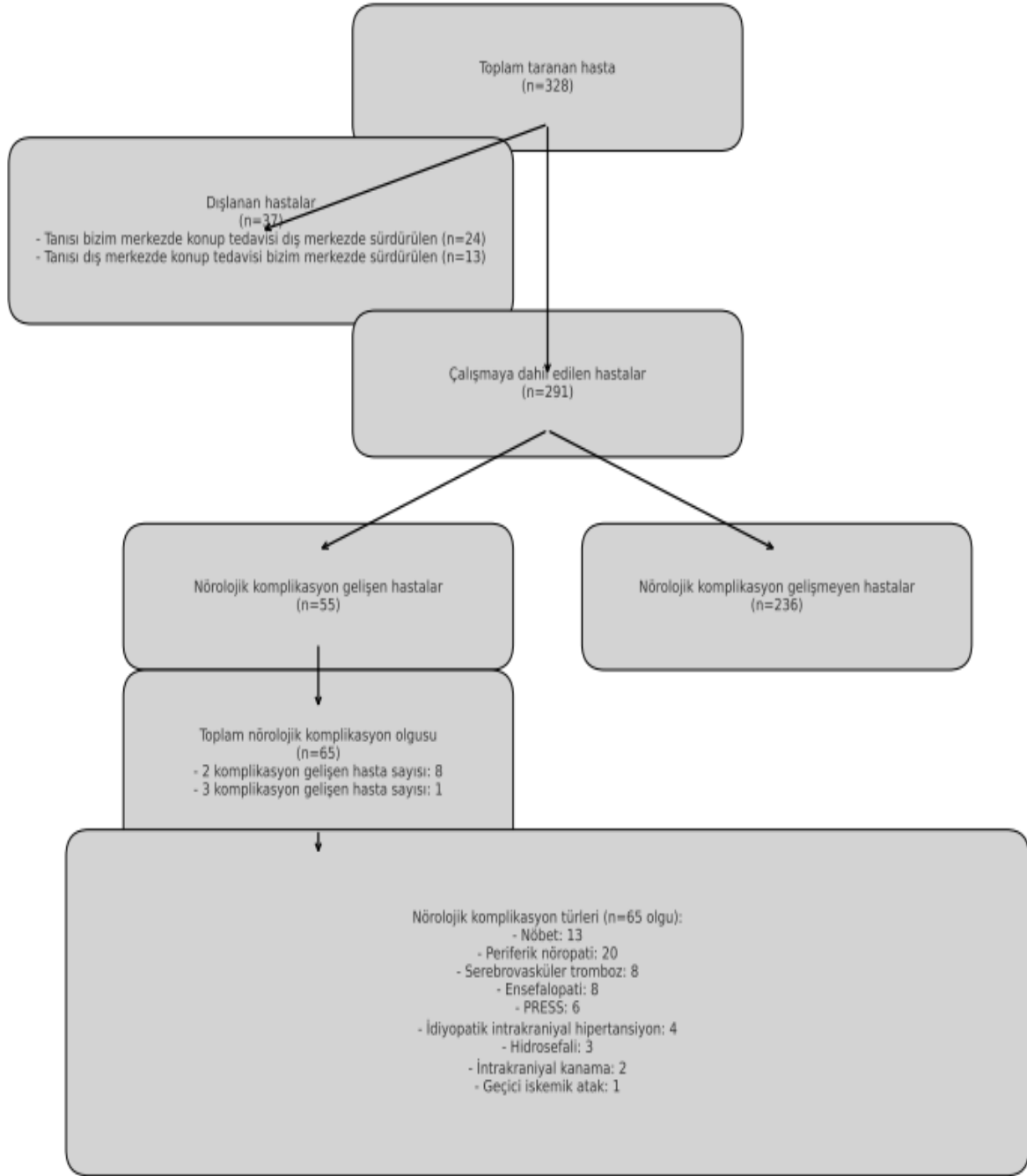
Veriler arasında hastaların yaşı, cinsiyeti, ALL alt tipi (B veya T), risk grubu, tanı anında MSS tutulumu, öncesinde MSS hastalığının olup olmadığı, tedavi sürecinde gelişen nörolojik komplikasyonların varlığı, tipi ve birden fazla komplikasyon gelişimi gibi değişkenler yer almaktadır.

Ek olarak, komplikasyonların ortaya çıktığı tedavi evreleri (indüksiyon, konsolidasyon, reindüksiyon, idame), hastalarda gözlenen semptomlar, nörolojik muayene bulguları, biyokimyasal test sonuçları, MRG, EEG ve EMG bulguları, yoğun bakım ihtiyacı gibi parametreler de analiz edilmiştir. Nörolojik komplikasyon gelişen

hastalarda uygulanan tedavi protokolleri (ALL-IC BFM 2009, ESCP 2022, ALL-REL BFM 2016), yapılan çocuk nöroloji konsültasyonları, eklenen tedavi yaklaşımları ve varsa sekel durumları ayrıntılı şekilde kaydedilerek değerlendirilmiştir.



Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarında Nörolojik Komplikasyonlara Göre CONSORT Diyagramı



Şekil 4. CONSORT Diyagramı

3.1 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Araştırmada yer alan verilerin analizi SPSS 27.0 paket programı ile yapılmıştır. Verileri tanımlayıcı özellikleri frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve medyan ile ifade edilmiştir. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerleri ile incelenmiştir. İki den fazla bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda verilerin normal dağılıma uymaması nedeniyle Kruskal Wallis H Testi kullanılmıştır. Kategorik gruplar arasındaki karşılaştırmalar Ki – Kare Testleri (Pearson Ki – Kare Testi, Fisher Kesin Testi ve Fisher Freeman Halton Kesin Testi) ile yapılmıştır.



4.BULGULAR

Kliniğimizde Ağustos 2020 ile Nisan 2024 tarihleri arasında ALL tanısı ile takip edilen, ve tedavi sırası veya sonrasında nörolojik komplikasyon gelişen 1-18 yaş arasındaki 291 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi.

Tablo 8. ALL hastalarının genel özellikleri

Klinik Özellikler	N	%
Yaş (6,60 ± 4,27)		
1 - 5	148	50,9
6 - 10	88	30,2
11 - 15	39	13,4
15 Üstü	16	5,5
Cinsiyet		
Kız	120	41,2
Erkek	171	58,8
Nörolojik Komplikasyon		
Var	55	18,9
Yok	236	81,1
ALL Tipi		
B ALL	233	80,1
T ALL	58	19,9
Tanıda MSS Tutulumu		
Var	22	7,6
Yok	269	92,4
Birden Fazla Nörolojik Atak		
Var	10	3,4
Yok	281	96,6
Risk Grubu		
Standart Risk	39	13,4
Orta Risk	187	64,3
Yüksek Risk	65	22,3
Toplam	291	100

Hastaların genel özellikleri Tablo 8’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; ALL hastalarının ortalama yaşı 6,60 ± 4,27 yıl medyan yaşı ise 5,2 yıl olarak belirlenmiştir. İncelenen 291 hastanın 148’inin (%50,9) 1 – 5 yaş, 88’inin (%30,2) 6 – 10 yaş, 39’unun (%13,4) 11 – 15 yaş, 16’sının (%5,5) 15 üstü yaş grubunda yer aldığı saptanmıştır. Cinsiyetlerine göre bakıldığında hastaların 120’sinin (%41,2) kız, 171’inin (%58,8) erkek olduğu tespit edilmiştir. Hastalar, lösemi tiplerine göre değerlendirildiğinde 233’ünün (%80,1) B ALL, 58’inin (%19,9) T ALL olduğu tespit edilmiştir. Risk gruplarına göre; 39 hastanın (%13,4) standart risk, 187 hastanın

(%64,3) orta risk ve 65 hastanın (%22,3) yüksek riskte bulunduğu saptanmıştır. Hastaların 22'sinde (%7,6) tanı anında MSS tutulumu olduğu tespit edilmiştir. 291 ALL hastasının 55'inde (%18,9) nörolojik komplikasyon gelişmiş olup, 10'unda (%3,4) birden fazla nörolojik komplikasyon gelişmiştir.

Tablo 9. ALL hastalarının löseminin tipine göre değerlendirilmesi

Klinik özellikler	ALL Tipi					Z	p
	B ALL (N=233)		T ALL (N=58)				
	X ± SS	M (Min Max)	X ± SS	M (Min Max)			
Yaş	6,23 ± 4,27	4,8 (1 - 18)	8,12 ± 3,96	7,7 (2 - 16)	-3,622	<0,001*	
	N	%	N	%	X ²	p	
Yaş							
1 - 5	133 ^a	57,1	15 ^b	25,9	19,576	<0,001*	
6 - 10	60 ^a	25,8	28 ^b	48,3			
11 - 15	27 ^a	11,6	12 ^a	20,7			
15 Üstü	13 ^a	5,6	3 ^a	5,2			
Cinsiyet							
Kız	106 ^a	45,5	14 ^b	24,1	8,740	0,003*	
Erkek	127 ^a	54,5	44 ^b	75,9			
Nörolojik komplikasyon							
Var	40	17,2	15	25,9	2,290	0,130	
Yok	193	82,8	43	74,1			
Tanıda MSS tutulumu							
Var	14 ^a	6,0	8 ^b	13,8	4,027	0,045*	
Yok	219 ^a	94,0	50 ^b	86,2			
Birden fazla nörolojik atak							
Var	5 ^a	2,1	5 ^b	8,6	5,867	0,015*	
Yok	228 ^a	97,9	53 ^b	91,4			
Toplam	233	100	58	100			

Hastaların ALL alt tiplerine göre klinik özelliklerinin dağılımları incelenmiştir (Tablo 9). Hastaların medyan yaşlarının B ALL bulunanlarda 4,8 yıl (min:1, max:18), T ALL bulunanlarda 7,7 yıl (min:2, max:16) olarak belirlenmiştir. B ALL bulunan hastaların yaşlarının T ALL bulunanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Z=-3,622; p<0,001).

B ALL hastalarının 133'ü (%57,1) 1-5 yaş, 60'ı (%25,8) 6-10 yaş, 27'si (%11,6) 11-15 yaş, 13'ü (%5,6) 15 üstü yaş grubunda; T ALL hastalarının 15'i (%25,9) 1-5 yaş, 28'i (%48,3) 6-10 yaş, 12'si (%20,7) 11-15 yaş, 3'ü (%5,2) 15 üstü

yaş grubundadır. B ALL grubunda 1-5 yaş hasta oranının T ALL grubuna göre daha yüksek; 6-10 yaş hasta oranının ise T ALL grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($X^2=19,576$; $p<0,001$).

B ALL hastalarının 106'sının (%45,5) kız, 127'sinin (%54,5) erkek; T ALL hastalarının 14'ünün (%24,1) kız, 44'ünün (%75,9) erkek olduğu belirlenmiştir. B ALL grubunda bulunan kız hasta oranının T ALL grubuna göre daha yüksek; erkek oranının ise T ALL grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($X^2=8,740$; $p<0,05$).

B ALL hastalarının 14'ünde (%6), T ALL hastalarının 8'inde (%13,8) MSS tutulumu bulunduğu belirlenmiştir. B ALL grubunda MSS tutulum oranının T ALL grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur ($X^2=4,027$; $p<0,05$). B ALL hastalarının 40'ında (%17,2), T ALL hastalarının 15'inde (%25,9) nörolojik komplikasyon gelişmiş olup, T ALL hastalarında nörolojik komplikasyon gelişme oranı B ALL hastalarına göre daha fazla olduğu görülmüştür. B ALL hastalarının 5'inde (%2,1), T ALL hastalarının 5'inde (%8,6) birden fazla nörolojik atak bulunduğu belirlenmiştir. B ALL grubunun birden fazla nörolojik atak oranının T ALL grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($X^2=5,867$; $p<0,05$).

Tablo 10. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların klinik özellikleri

Klinik özellikler	N	%
Yaş (6,98 ± 4,36)		
1 - 5	27	49,1
6 - 10	14	25,5
11 - 15	12	21,8
15 Üstü	2	3,6
Cinsiyet		
Kız	21	38,2
Erkek	34	61,8
ALL tipi		
B ALL	40	72,7
T ALL	15	27,3
MSS hastalığı öyküsü		
Var	3	5,5
Yok	52	94,5
Tanıda MSS tutulumu		
Var	7	12,7
Yok	48	87,3
Risk grubu		
Standart Risk	11	20,0
Orta Risk	29	52,7
Yüksek Risk	15	27,3
Tedavi protokolü		
ALL IC 2009	21	38,2
ALL ESCP 2022	24	43,6
ALL REL BFM 2016	10	18,2
Yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği		
Var	16	29,1
Yok	39	70,9
Toplam	55	100

Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların klinik özellikleri Tablo 10’da değerlendirilmiştir. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların ortalama yaşı $6,98 \pm 4,36$ yıl, medyan yaşı ise 5,8 olarak belirlenmiştir. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların 27’sinin (%49,1) 1-5 yaş, 14’ünün (%25,5) 6-10 yaş, 12’sinin (%21,8) 11-15 yaş, 2’sinin (%3,6) 15 üstü yaş grubunda yer aldığı saptanmıştır. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların 21’inin (%38,2) kız, 34’ünün (%61,8) erkek olduğu tespit edilmiştir. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların 40’ı (%72,7) B ALL, 15’i (%27,3) T ALL olduğu saptanmıştır. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların 3’ünde (%5,5) öncesinde MSS hastalığı öyküsü, 7’sinde (%12,7) ise tanıda MSS lösemik tutulumu bulunduğu belirlenmiştir. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların 11’inin (%20) standart risk, 29’unun (%52,7) orta risk ve 15’inin (%27,3) yüksek risk

grubunda olduğu saptanmıştır. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların 21'ine (%38,2) ALL IC 2009, 24'üne (%43,6) ALL ESCP 2022 tedavi protokolü uygulanmış olup, 10'u (%18,2) ise relaps döneminde olması nedeniyle ALL REL BFM 2016 tedavi protokolü uygulandığı tespit edilmiştir. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların 16'sının (%29,1) yoğun bakım ünitesine yatışının gerektiği belirlenmiştir.

Tablo 11. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların risk gruplarına göre yoğunbakım ünitesine yatış gerekliliği

Klinik özellikler	Risk grubu						KW	p	
	Standart (N=11)		risk Orta (N=29)		risk Yüksek (N=15)				risk
	N	%	N	%	N	%			
Yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği							X ²	p	
Var	4	36,4	5	17,2	7	46,7	4,556 ^{UJ}	0,091	
Yok	7	63,6	24	82,8	8	53,3			
Toplam	11	100	29	100	15	100			

*KW: Kruskal Wallis H Testi, ϕ : Pearson Ki Kare Testi, ^{UJ} : Fisher Freeman Halton Kesin Testi, ** $p < 0,001$, ab: Sütunlar arası farklılığı göstermektedir.*

Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların risk grubuna göre yoğunbakım yatış gereksinimi Tablo 11'de değerlendirilmiştir. Nörolojik komplikasyon gelişen standart risk grbundaki hastaların 4'ünün (%36,4), orta risk grubundaki hastaların 5'inin (%17,2), yüksek risk grubundaki hastaların ise 7'sinin (%46,7) yoğunbakım ihtiyacı olmuştur.

Tablo 12. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların all tiplerine göre yoğunbakım ünitesine yatış gerekliliği

	ALL tipi				Z	p
	B ALL (N=40)		T ALL (N=15)			
	N	%	N	%	X ²	p
Yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği						
Var	12	30,0	4	26,7	0,059 ^Ψ	1,000
Yok	28	70,0	11	73,3		
Toplam	40	100	15	100		

Nörolojik komplikasyon gelişen B ALL hastalarının 12'sinin (%30), T ALL hastalarının ise 4'ünün (%26) yoğunbakım ihtiyacı olmuştur.

Tablo 13. Gelişen nörolojik komplikasyonlar

Toplam 65 olguda gelişen komplikasyonlar	N=65		N:291 (Tüm hastalar)
Komplikasyonlar	N	%	%
Nöropati	20	30,7	%6,8
Nöbet	13	20	%4,4
Serebrovasküler tromboz	8	12,3	%2,7
Ensefalopati	8	12,3	%2,7
Posterior reversibl ensefalopati	6	9,2	%2
İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon	4	6,1	%1,3
Hidrocefali	3	4,6	%1
İntrakraniyal kanama	2	3	%0,6
Geçici iskemik atak (TİA)	1	1,5	%0,3
Toplam	65	100	100

Nöbet olguları izole olarak nöbet geçiren ve nöbeti başka herhangi bir komplikasyona bağlanamayan olgulardır

Tablo 13'te olgularda görülen nörolojik komplikasyonlar değerlendirilmiş olup, gelişen komplikasyonların 20'si (%30,7) nöropati ve 13'ü (%20) nöbet olmak üzere iki en sık görülen komplikasyonlardır. Olguların 8'i (%12,3) serebrovasküler tromboz, 8'i (%12,3) ensefalopati, 6'sı (%9,2) PRES, 4'ü (%6,1) idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, 3'ü (%4,6) hidrocefali, 2'si (%3) intrakraniyal kanama ve 1'i (%1,5) geçici iskemik atak olarak analiz edilmiştir. Bazı hastalarda birden fazla nörolojik komplikasyon görülmesi nedeniyle 55 hastada toplamda 65 nörolojik olgu görülmüştür. Görülen komplikasyonların genel hasta grubuna göre değerlendirildiğinde 291 ALL hastasının %6,8'inde nöropati, %4,4'ünde nöbet,

%2,7'sinde serebrovasküler tromboz, %2,7'sinde ensefalopati, %2'sinde PRES, %1,3'ünde idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, %1'inde hidrosefali, %0,6'sında, intrakraniyal kanama, %0,3'ünde geçici iskemik atak olduğu görüldü.

Tablo 14. Birlikte görülen komplikasyonlar

Birlikte görülen komplikasyonlar	N
Ensefalopati+Nöropati	2
Serebrovasküler Tromboz+İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon	1
Nöbet+Nöropati	1
Hidrosefali+Nöropati	1
Ensefalopati+Nöropati	1
Nöbet+Ensefalopati	1
Nöropati+ İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon	1
İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon+Ensefalopati+ Serebrovasküler Tromboz	1

Tablo 14'te bir hastada gelişen farklı nörolojik olgular değerlendirilmiştir. Nörolojik komplikasyon gelişen 55 hastanın 8'inde (%14,5) iki farklı komplikasyon, 1'inde (%1,8) üç farklı komplikasyon gelişmiştir. Bu durumda toplamda 65 olgu mevcuttur. Aynı hastada gelişen bu komplikasyonlar birbirinden farklı zamanlarda gelişmiş olup birbirinden bağımsızdır.

Tablo 15. Olgularda görülen semptomların dağılımları

65 olguda görülen semptomlar	N	%
Konvülsiyon	33	50,8
Yürümekte zorlanma	20	30,7
Baş ağrısı	7	10,8
Ekstremitede ağrı	4	6,2
Çift görme	2	3,1
Bilinç bulanıklığı	2	3,1
Alt/Üst ekstremitede kuvvet kaybı	2	3,1
Yüzün bir yarısında hareketsizlik	2	3,1
Göz kapağı düşüklüğü	1	1,5

Olgularda görülen semptomların dağılımları Tablo 15'te değerlendirilmiştir. 33 (%50,8) olguda konvülsiyon, 20 olguda (%30,7) yürümekte zorlanma en sık saptanan klinik semptomlardır. Olguların 7'sinde (%10,8) baş ağrısı, 4'ünde (%6,2) ekstremitede ağrı, 2'sinde (%3,1) çift görme, 2'sinde (%3,1) bilinç bulanıklığı, 2'sinde (%3,1) alt/üst ekstremitede kuvvet kaybı, 2'sinde (%3,1) yüzün sağ tarafında hareketsizlik ve 1'inde (%1,5) göz kapağı düşüklüğü olduğu belirlenmiştir. Altı olguda (%9,2) iki farklı semptom birlikte görülmüş olup, 1 (%1,5) olguda da üç farklı semptom birlikte görülmüştür. İki olguda çift görme ve baş ağrısı, 3 olguda yürümekte

zorlanma ve ekstremitelerde ağrı, 1 olguda alt/üst ekstremitelerde kuvvet kaybı ve yüzün bir yarısında hareketsizlik birlikte görülmüş olup 1 olguda da yürümekte zorlanma, ekstremitelerde ağrı,yüzün bir yarısında hareketsizlik birlikte görülmüştür.



Tablo 16. Olgularda görülen semptomların dağılımı

Semptomlar	Komplikasyon																X ²	p
	Nöbet (N=13)		Nöropati (N=20)		Serebrovasküler tromboz (N=8)		İİH (N=4)		PRES (N=6)		Hidrosefali (N=3)		Ensefalopati (N=8)		İK kanama (N=2)			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Konvülsiyon	13 ^a	100	0 ^b	0	6 ^a	75,0	0 ^b	0	6 ^a	100	2 ^{ab}	66,7	5 ^{ab}	62,5	1 ^{ab}	50,0	52,060	<0,001**
Yürümekte zorlanma	0 ^a	0	18 ^b	90,0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	1 ^a	12,5	1 ^{ab}	50,0	46,361	<0,001**
Ekstremitede ağrı	0	0	4	20,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6,217	0,457
Çift görme	0	0	0	0	0	0	2	50,0	0	0	0	0	0	0	0	0	10,062	0,065
Baş ağrısı	0 ^a	0	0 ^a	0	2 ^{ab}	25,0	4 ^b	100	0 ^a	0	0 ^a	0	1 ^{ab}	12,5	0 ^a	0	22,577	<0,001**
Bilinç bulanıklığı	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	33,3	1	12,5	0	0	9,948	0,092
Alt/Üst ekstremitede kuvvet kaybı	0	0	1	5,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8,153	1,000
Göz kapağı düşüklüğü	0	0	1	5,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8,153	1,000
Yüzün bir yarısında hareketsizlik	0	0	1	5,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8,153	1,000

X²: Fisher Freeman Halton Kesin Testi, **p<0,001 İK:İntrakraniyal.Geçici İskemik Atak olgusu 1 tane olması nedeniyle karşılaştırma tablosuna alınmadı.İİH:İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon

Tablo 16’da komplikasyonlara göre semptomların dağılımı değerlendirilmiştir. Nöbet olgularının tamamı konvülsiyon geçirmiştir. Nöropati olgularının 17’sinde (%85) yürümekte zorlanma, 4’ünde (%20) ekstremitelerde ağrı, 1’inde alt/üst ekstremitelerde kuvvet kaybı, 1’inde (%5) göz kapağı düşüklüğü, 1’inde yüzün bir yarısında hareketsizlik saptanmıştır. Serebrovasküler tromboz olgularının 6’si (%75) konvülsiyon geçirmiş olup, 2’sinde (%25) baş ağrısı saptanmıştır. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olgularının 4’ünde (%100) baş ağrısı saptanmış olup 2 olgunun (%25) çift görme şikayeti olduğu saptanmıştır. PRES olgularının tamamı (%100) konvülsiyon geçirmiştir. Hidrosefali olgularının 2’si (%66,7) konvülsiyon geçirmiş olup, 1’inde (%33,3) bilinç bulanıklığı saptanmıştır. Ensefalopati olgularının 5’i (%62,5) konvülsiyon geçirmiş, 1’inde (%12,5) yürümekte zorlanma, birinde bilinç bulanıklığı (%12,5), 1’inde (%12,5) baş ağrısı şikayeti olduğu saptanmıştır. İntrakraniyal kanama olgularının biri (%50) konvülsiyon geçirmiş olup, 1’inin (%50) yürümekte zorlanma şikayeti olduğu saptanmıştır. Geçici iskemik atak olgusunda ise yüzün bir yarısında hareketsizlik ve üst ekstremitelerde kuvvet kaybı semptomlarının olduğu saptanmıştır.

Nöbet gelişen hastaların tamamında, serebrovasküler tromboz gelişen hastaların %75’inde, PRES gelişen hastaların tamamında, hidrosefali gelişen hastaların %66,7’sinde, ensefalopati gelişen hastaların %62,5’inde ve intrakraniyal kanama gelişen hastaların %50’sinde konvülsiyon görüldüğü saptanmıştır. Nöbet, serebrovasküler tromboz ve PRES gelişen hastalarda konvülsiyon görülme oranının nöropati ve idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon gelişen hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($X^2=52,060$; $p<0,001$).

Nöropati gelişen hastaların %85’inde, ensefalopati gelişen hastaların %12,5’inde ve intrakraniyal kanama gelişen hastaların %50’sinde yürümekte zorlanma görüldüğü belirlenmiş olup diğer komplikasyon gruplarında yürümekte zorlanma görülmediği tespit edilmiştir. Nöropati gelişen hastalarda yürümekte zorlanma görülme oranının nöbet, serebrovasküler tromboz, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, PRES, hidrosefali ve ensefalopati gelişen hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($X^2=41,357$; $p<0,001$).

Serebrovasküler tromboz gelişen hastaların %25'inde, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon gelişen hastaların tamamında ve ensefalopati gelişen hastaların %12,5'inde baş ağrısı görüldüğü belirlenmiş olup diğer komplikasyon gruplarında baş ağrısı gelişmediği saptanmıştır. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon gelişen hastalarda baş ağrısı görülme oranının nöbet, nöropati, PRES, hidrosefali ve intrakraniyal kanama gelişen hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($X^2=22,577$; $p<0,001$).

Tablo 17. Olguların nörolojik fizik muayene bulgularının dağılımı

65 olguda görülen fizik muayene bulguları	N	%
Nörolojik fiziksel muayene		
Normal	29	44,6
Patolojik	36	55,4
Nörolojik fiziksel muayene bulguları		
Kas gücü azalması	22	33,8
DTR alınamaması	10	15,4
Konfüze bilinç	10	15,4
Papil ödemi	3	4,6
Ptozis	1	1,5
Periferik fasial paralizi bulgusu	1	1,5

Tablo 17'de hastaların nörolojik fizik muayene bulguları değerlendirilmiştir. Yirmi dokuz (%44,6) olguda hastaların nörolojik fizik muayenesinin normal olduğu 36 (%55,4) olguda ise patolojik olduğu görülmüştür. Nörolojik fizik muayenede olguların 22'sinde (%33,8) kas gücü azalması, 10'unda (%15,4) DTR alınamaması ve 10'unda (%15,4) konfüze bilinç saptanmış olup, bunlar en sık görülen fizik muayene bulgularıdır. Olguların 3'ünde (%4,6) papil ödemi, 1'inde (%1,5) ptozis ve 1'inde (%1,5) periferik fasial paralizi bulgusu bulunduğu belirlenmiştir. On bir (%16,9) olguda iki farklı fizik muayene bulgusu birliktelik göstermiştir. Bu durumda 65 olguda toplamda 76 fizik muayene bulgusu görülmüştür. Birliktelik gösteren fizik muayene bulguları 10 olguda (%15,3) kas gücü azalması ve DTR alınamaması olup, en sık birliktelik gösteren fizik muayene bulgularıdır. Bir olguda ise periferik fasiyal paralizi bulgusu ve kas gücü azalması birliktelik göstermiştir.

Tablo 18. Olguların tedavi dönemlerinin dağılımları

	Komplikasyon														X ²	p		
	Nöbet (N=13)		Nöropati (N=20)		Serebrovasküler tromboz (N=8)		İİH (N=4)		PRES (N=6)		Hidroresefali (N=3)		Ensefalopati (N=8)				İK kanama (N=2)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			N	%
Tedavi Dönemleri																		
İndüksiyon	4 ^a	30,8	11 ^{ab}	55,0	6 ^{ab}	75,0	1 ^a	25,0	6 ^b	100	3 ^b	100	1 ^a	12,5	2 ^b	100		
Reindüksiyon	3 ^a	22,1	7 ^a	35,0	1 ^a	12,5	1 ^a	25,0	0 ^a	0	0 ^a	0	5 ^b	62,5	0 ^a	0	29,829	0,012*
Konsolidasyon	5 ^a	38,5	2 ^a	10,0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	1 ^a	12,5	0 ^a	0		
İdame	1 ^a	7,7	0 ^a	0	1 ^{ab}	12,5	2 ^b	50,0	0 ^a	0	0 ^a	0	1 ^{ab}	12,5	0 ^a	0		

X²: Fisher Freeman Halton Kesin Testi, *p<0,05, ab: Sütunlar arası farklılığı göstermektedir. İK: İntrakraniyal. Geçici İskemik Atak olgusu 1 tane olması nedeniyle karşılaştırma tablosuna alınmadı. İİH: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon

Kliniğimizde uygulanan tedavi protokollerinden daha önce bahsedildi. İndüksiyon döneminde hastalarımıza Protokol 1A, Protokol 1B, Protokol 1B Augmented, SI ve HI Blok tedavileri, reindüksiyon döneminde Protokol II, konsolidasyon döneminde Protokol M, HR bloklar, SC 1-7 ve HC 1, 2, 3 tedavileri uygulanmaktadır. Hangi olguların hangi tedavi döneminde olduğu Tablo 18’de detaylı bir şekilde incelenmiştir. Otuz üç (%50,7) olgu indüksiyon döneminde, 18 (%27,6) olgu reindüksiyon döneminde (1 olgu olması nedeniyle karşılaştırma tablosuna alınmayan geçici iskemik atak reindüksiyon döneminde gerçekleşmiştir.), 8 (%12,3) olgu konsolidasyon döneminde ve 5 (%7,6) olgu da idame döneminde gelişmiştir. Bu durumda nörolojik komplikasyonlar %50,7 oranla en sık indüksiyon döneminde gerçekleşmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre; nöbet olguları en sık %38,5 (5 olgu) oranla konsolidasyon döneminde gerçekleşmiş olup; 4’ü (%30,8) indüksiyon, 3’ü (%22,1) reindüksiyon, 1’i (%7,7) idame döneminde gerçekleşmiştir. Nöropati olguları en sık %55 oranla (11 olgu) indüksiyon döneminde gerçekleşmiş olup, 7’si (%35) reindüksiyon, 2’si (%10) konsolidasyon döneminde gerçekleşmiştir. Serebrovasküler tromboz olguları en sık %75 (6 olgu) oranla indüksiyon döneminde gerçekleşmiş olup, 1’i (%12,5) reindüksiyon, 1’i (%12,5) idame döneminde gerçekleşmiştir. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olguları en sık %50 (2 olgu) oranla idame döneminde görülmüş olup, %25’i indüksiyon, %25’i reindüksiyon döneminde görülmüştür. Ensefalopati olguları en sık %62,5 oranla (5 olgu) reindüksiyon döneminde görülmüş olup, 1’i (%12,5) indüksiyon, 1’i (%12,5) konsolidasyon, 1’i (%12,5) idame döneminde görülmüştür. PRES, hidrocefali, intrakraniyal kanama olgularının tamamı indüksiyon döneminde görülmüştür. İndüksiyon tedavi döneminde nöbet, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ve ensefalopati gelişme oranlarının PRES, hidrocefali ve intrakraniyal kanama gelişme oranlarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Reindüksiyon tedavi döneminde ensefalopati gelişme oranlarının diğer komplikasyonların gelişme oranlarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. İdame tedavi döneminde idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon gelişme oranlarının nöbet, nöropati, PRES, hidrocefali, ensefalopati ve intrakraniyal kanama gelişme oranlarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($X^2=29,829$; $p<0,05$).

Tablo 19. Olgularda çocuk nöroloji konsültasyon durumunun değerlendirilmesi

	Komplikasyon																X ²	p
	Nöbet (N=13)		Nöropati (N=20)		Serebrovasküler tromboz (N=8)		İİH (N=4)		PRES (N=6)		Hidrosefali (N=3)		Ensefalopati (N=8)		İK kanama (N=2)			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Çocuk nöroloji konsültasyonu																		
Danışıldı ve öneri alındı	11	84,6	19	95,0	8	100	4	100	5	83,3	2	66,7	6	75,0	1	50,0	7,980	0,207
Danışılmadı	2	15,4	1	5,0	0	0	0	0	1	16,7	1	33,3	2	25,0	1	50,0		
Çocuk nöroloji konsültasyon Önerileri																		
Antiepileptik + MRG + EEG	11 ^a	84,6	0 ^b	0	5 ^{ab}	62,5	0 ^b	0	5 ^a	83,3	2 ^{ab}	66,7	5 ^{ab}	62,5	1 ^{ab}	50,0	37,938	<0,001**
EMG + Spinal MRG + B6 vitamini	0 ^a	0	19 ^b	95,0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	54,988	<0,001**
DMAH	0 ^a	0	0 ^a	0	8 ^b	100	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	1 ^a	12,5	0 ^a	0	35,316	<0,001**
BOS Basıncı + Asetozolamid	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	4 ^b	100	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	23,188	<0,001**

X²: Fisher Freeman Halton Kesin Testi, **p<0,001, ab: Sütunlar arası farklılığı göstermektedir. İK: İntrakraniyal. Geçici İskemik Atak olgusu 1 tane olması nedeniyle karşılaştırma tablosuna alınmadı. İİH: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon

Kliniğimizde takip edilen ALL hastalarında görülen nörolojik komplikasyonlar sonrasında gerekli görüntüleme yöntemleri yapıp, gerekli tedaviler eklenmiş olup, multidisipliner yaklaşım benimsememiz nedeniyle Çocuk nöroloji kliniğimizin de önerileri alınmıştır. Tablo 19’da Çocuk nöroloji konsültasyon önerileri değerlendirilmiştir.

Altmış beş olgudan 56’sı (%86,1) çocuk nöroloji’ye konsülte edilmiş ve önerileri alınmış olup, 9’u (%13,8) konsülte edilmemiştir (karşılaştırma tablosuna alınmayan geçici iskemik atak olgusu konsülte edilmemiştir.).

Nöbet olgularının 11’ine (%84,6) çocuk nöroloji konsültasyonu yapılmış olup, tamamına antiepileptik başlanması, EEG ve MRG ile değerlendirilmesi önerilmiştir. Nöbet olgularının 2’si (%15,4) konsülte edilmemiştir. Nöropati olgularının 19’u (%95) konsülte edilmiş ve tamamına EMG ve spinal MRG ile değerlendirilmesi, B6 vitamin tedavisi başlanması önerilmiş olup, 1’i (%5), konsülte edilmemiştir. Serebrovasküler tromboz olgularının tamamı (8 olgu) konsülte edilmiş olup, tamamına tedaviye DMAH eklenmesi, 5’ine (%62,5) antiepileptik başlanması, EEG ve MRG ile değerlendirilmesi önerilmiştir. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olgularının tamamı (4 olgu) konsülte edilmiş olup tamamına BOS basıncı ölçülmesi ve tedaviye asetozolamid eklenmesi önerilmiştir. PRES olgularının 5’i, (%83,3) konsülte edilmiş olup, 5’ine de antiepileptik başlanması, EEG ve MRG ile değerlendirilmesi önerilmiştir. Hidrosefali olgularının 2’si (%66,7) konsülte edilmiş olup 2’sine de antiepileptik başlanması, EEG ve MRG ile değerlendirilmesi önerilmiştir. Ensefalopati olgularının 6’sı (%75) konsülte edilmiş olup 5’ine (%62,5) antiepileptik başlanması, EEG ve MRG ile değerlendirilmesi, 1’ine (%12,5) DMAH başlanması önerilmiştir. İntrakraniyal kanama olgusunun 1’i (%50) konsülte edilmiş olup, 1’ine antiepileptik başlanması, EEG ve MRG ile değerlendirilmesi önerilmiştir.

Tablo 20. Olguların MRG bulgularının dağılımı

	N	%
MR		
Yok	2	3,1
Normal	30	46,1
Patolojik	33	50,8
MRG patolojik bulguları		
Sinüs ven trombozu	8	12,3
PRES bulguları	5	7,7
Hidrocefali (Bilateral ventriküler dilatasyon)	3	4,6
Ensefalopati bulguları	6	9,2
Heterojen sinyal değişiklikleri	4	6,2
Atrofi	2	3,1
Difüzyon kısıtlaması	2	3,1
Epidural kanama	2	3,1
Beyin ödemi bulguları	1	1,5
Toplam	65	100

Tablo 20’de tüm nörolojik olguların MRG bulguları değerlendirilmiştir. Altmış beş olgunun 63’ü (%96,9) MRG ile değerlendirilmiş olup, 2’si (%3) hasta uyumsuzluğu nedeniyle MRG ile değerlendirilememiştir. MRG yapılamayan bu 2 hastanın semptomu; yürümede zorlanma olup, iki hasta da nöropati tanısı almıştır. Otuz (%46,1) olgunun MRG’si normal yorumlanmış olup, 13’ü nöropati tanısı almıştır. Olgulardan 12’si konvülsiyon geçirmiş ve nöbeti başka herhangi bir komplikasyona bağlanamadığından nöbet komplikasyonu olarak kategorize edilmiştir. MRG’si normal olarak yorumlanan olgulardan 4’ü idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, 1’i, geçici iskemik atak tanısı almıştır. Otuz üç (%52,3) olgunun MRG’si patolojiktir. Patolojik MRG bulguları komplikasyonun tanısına ve eklenen tedavilere yön vermiştir.

Sekiz (%12,3) olgunun MRG’sinde sinüs ven trombozu saptanmış olup, serebrovasküler tromboz tanısı almıştır. Altı (%9,2) olgunun MRG’sinde supratentorial kesitlerde, her iki serebral hemisfer sentrum semiovale veya periventriküler düzeyde veya frontal subkortikal düzey beyaz cevherde veya her iki putaminal düzeyde T2A/FLAIR hiperintensiteler, izlenmiş olup, bu olgular ensefalopati tanısı almıştır. Beş (%7,7) olgunun MRG’sinde oksipital veya parietoksipital bölgede, subkortikal beyaz cevher düzeyinde T2A veya T2A flair görüntülerde hiperintens sinyal değişiklikleri izlenmiş olup bu olgular PRES tanısı

almıştır. Dört (%6,2) olgunun MRG'sinde vertebra korpuslarında veya periventriküler alanda heterojen sinyal değişiklikleri izlenmiş olup bu olgular nöropati tanısı almıştır. Üç (%4,6) olgunun MRG'sinde bilateral ventriküler dilatasyon saptanmış olup bu olgular hidrosefali tanısı almıştır. İki (%3,1) olgunun MRG'sinde difüzyon kısıtlaması saptanmış olup bu hastalar kliniği ile birlikte değerlendirilerek ensefalopati tanısı almıştır. İki (%3,1) olgunun MRG'si serebral sulkal mesafeler ve serebellar folyalar atrofik değişikliklere sekonder genişlemiş olarak yorumlanmış olup klinik olarak bu olgulardan biri nöropati diğeri ise nöbet olarak tanımlanmıştır. . İki (%3,1) olgunun MRG'sinde ise epidural kanama saptanmış olup intrakraniyal kanama olarak değerlendirilmiştir. Bir (%1,5) olgunun MRG'sinde beyin ödemi bulguları saptanmış olup, bu olgu klinik olarak PRES tanısı almıştır

Tablo 21. Nöropati gelişen hastaların EMG ve konvülsiyon geçiren hastaların EEG bulgularının dağılımı

	N	%
Nöropati gelişen hastalarda EMG		
EMG çekilemedi	10	50,0
Patolojik	8	40,0
Normal	2	10,0
Konvülsiyon geçiren hastalarda EEG		
EEG çekilemedi	14	42,4
Normal	12	36,3
Patolojik	7	21,2

Nöropati olgularının 10'nuna (%50) EMG çekilememiş olup, EMG ile değerlendirilebilen hastaların sonuçlarından 8'inde (%40) etkilenen motor liflerde aksonal hasarlanma saptanmış olup, 2'si (%10) normal sonuçlanmıştır.

Semptomu konvülsiyon olan 33 olgunun 14'üne (%42,4) EEG çekilememiştir. On iki olgunun (%36,3) EEG'si normal olarak değerlendirilmiş olup, 7 olgunun (%21,2) EEG'si patolojiktir. 65 nörolojik olgunun 19'una (%29,2) EEG çekilmiş olup, 7'si (%10,7) patolojik saptanmıştır. On olguya EMG çekilmiş olup (%15,3), 8'i (%12,3) patolojik saptanmıştır.

Tablo 22. Olguların nörolojik fizik muayene ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

	Komplikasyon																X ²	p
	Nöbet (N=13)		Nöropati (N=20)		serebrovasküler tromboz (N=8)		İİH (N=4)		PRES (N=6)		Hidrocefali (N=3)		Ensefalopati (N=8)		İK Kanama (N=2)			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Nörolojik Fiziksel Muayene																		
Normal	13 ^a	100,0	0 ^b	0	5 ^{ab}	62,5	1 ^b	25,0	3 ^{ab}	50,0	1 ^{ab}	33,3	6 ^a	75,0	0 ^b	0	44,244	<0,001**
Patolojik	0 ^a	0	20 ^b	100,0	3 ^{ab}	37,5	3 ^b	75,0	3 ^{ab}	50,0	2 ^{ab}	66,7	2 ^a	25,0	2 ^b	100		
Nörolojik Fiziksel Muayene Bulguları																		
Kas Gücü Azalması	0 ^a	0	19 ^b	95,0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	1 ^a	12,5,0	1 ^{ab}	50,0	52,161	<0,001**
DTR Alınamaması	0 ^a	0	10 ^b	50,0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	18,022	0,001*
Konfüze Bilinç	0 ^a	0	0 ^a	0	3 ^{ab}	37,5	0 ^a	0	3 ^{ab}	50,0	2 ^b	66,7	1 ^a	12,5	1 ^{ab}	50,0	20,491	<0,001**
Papil Ödemi	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	3 ^b	75,0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	16,865	<0,001**
Ptozis	0	0	1	5,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8,153	1,000
Laboratuvar Bulgusu																		
Normal	11	84,6	19	95,0	7	87,5	3	75,0	4	66,7	2	66,7	8	100	1	50,0	8,839	0,151
Patolojik	2	15,4	1	5,0	1	12,5	1	25,0	2	33,3	1	33,3	0	0	1	50,0		

X²: Fisher Freeman Halton Kesin Testi, *p<0,05, **p<0,001, ab: Sütunlar arası farklılığı göstermektedir. İK:İntrakraniyal. Geçici İskemik Atak olgusu 1 tane olması nedeniyle karşılaştırma tablosuna alınmadı. İİH:İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon

Tablo 22’de olguların nörolojik fizik muayenesi ve laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Laboratuvar bulguları olarak sadece biyokimya sonuçları taranmıştır. Nöbet olgularının tamamının nörolojik fizik muayenesinin normal, nöropati ve intrakraniyal kanama gelişen hastaların tamamının nörolojik fizik muayenesinin patolojik olduğu saptanmıştır. Nöropati olgularının %95’inin fizik muayenesinde kas gücü azlaması, %50’sinde ise DTR alınamaması saptanmış, 1 olguda ise (%5) ptosis saptanmıştır. İntrakraniyal kanama gelişen hastaların 1’inde (%50) konfüze bilinç, 1’inde (%50) kas gücü azalması saptanmıştır. Serebrovasküler tromboz hastalarının nörolojik fizik muayenesinin %62,5’i normal, %37,5’i patolojik saptanmış olup; patolojik fizik muayenesi olan olguların tamamında konfüze bilinç saptanmıştır. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon gelişen hastaların nörolojik fizik muayenesinin %25’i normal, %75’i patolojik olup; patolojik fizik muayenesi olan olguların tamamında papil ödemi saptanmıştır. PRES gelişen hastaların nörolojik fizik muayenesinin %50’si normal, %50’si patolojik saptanmış olup; patolojik fizik muayenesi olan hastaların tamamında konfüze bilinç saptanmıştır. Hidrosefali gelişen hastaların nörolojik fizik muayenesinin %33,3’ü normal, %66,7’si patolojik olup; patolojik fizik muayenesi olan hastaların tamamında konfüze bilinç saptanmıştır. Ensefalopati gelişen hastaların nörolojik fizik muayenesinin %75’i normal, %25’i patolojik olup; patolojik fizik muayenesi olan hastaların 1’inde (%12,5) kas gücü azalması, 1’inde (%12,5) konfüze bilinç saptanmıştır. Bir olgu olması nedeniyle karşılaştırma tablosuna alınamayan geçici iskemik atak olgusunun fizik muayanesi patolojik olup, hastada periferik fasial paralizi bulguları ve kas gücü azalması mevcuttur.

Nöropati, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ve intrakraniyal kanama gelişen hastaların patolojik fizik muayene görülme oranının nöbet ve ensefalopati gelişen hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($X^2=44,244$; $p<0,001$).

Nöropati gelişen hastaların %95’inde, ensefalopati gelişen hastaların %12,5’inde ve intrakraniyal kanama gelişen hastaların %50’sinde kas gücü azalması görüldüğü belirlenmiş olup diğer komplikasyon gruplarında kas gücü azalması görülmediği saptanmıştır. Nöropati gelişen hastalarda kas gücü azalması görülme oranının nöbet, serebrovasküler tromboz, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon,

PRES, hidrosefali ve ensefalopati gelişen hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($X^2=50,836$; $p<0,001$).

Nöropati gelişen hastaların %50'sinde DTR alınmadığı belirlenmiş olup diğer komplikasyon gruplarında DTR alınmasında bir sorun olmadığı tespit edilmiştir. Nöropati gelişen hastalarda DTR alınmama oranının diğer komplikasyon gruplarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($X^2=18,022$; $p<0,05$).

Serebrovasküler tromboz gelişen hastaların %37,5'inde, PRES gelişen hastaların %50'sinde, hidrosefali gelişen hastaların %66,7'sinde, ensefalopati gelişen hastaların %12,5'inde ve intrakraniyal kanama gelişen hastaların %50'sinde konfüze bilinç görüldüğü belirlenmiş olup diğer komplikasyon gruplarında konfüze bilinç görülmediği tespit edilmiştir. Hidrosefali gelişen hastalarda konfüze bilinç görülme oranının nöbet, nöropati idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ve ensefalopati gelişen hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($X^2=20,491$; $p<0,001$).

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon gelişen hastaların %75'inde papil ödemi görüldüğü belirlenmiş olup diğer komplikasyon gruplarında papil ödemi görülmediği belirlenmiştir. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon gelişen hastalarda papil ödemi görülme oranının diğer komplikasyon gruplarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($X^2=16,865$; $p<0,001$).

Olguların 9'unun (%13,9) biyokimyası patolojik olup, 56'sının (%86,1) normaldir. Nöbet olgularının 2'sinin (%15,4) biyokimyası patolojik olup iki olgunun da hiponatremisi saptanmıştır. Nöropati olgularının 1'inin (%5) biyokimyası patolojik olup hipomagnezemi saptanmıştır. Serebrovasküler tromboz olgularının 1'inin (%12,5) biyokimyası patolojik olup hipomagnezemi saptanmıştır. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olgularının 1'inin (%25) biyokimyası patolojik olup hiponatremi saptanmıştır. PRES olgularının 2'sinin (%33,3) biyokimyası patolojik olup hiponatremi saptanmıştır. Hidrosefali olgularının 1'inin (%33,3) biyokimyası patolojik olup hiponatremi saptanmıştır. Ensefalopati olgularının tamamının ve geçici iskemik atak olgusunun laboratuvar bulguları normal saptanmıştır. İntrakraniyal kanama olgularının 1'inin (%50) biyokimyası patolojik olup hipernatremi

saptanmıştır. Tüm olguların 5'inin (%7,6) komplikasyon anında hiponatremisinin olduğu saptanmıştır.

Tablo 23. Olgulara eklenen tedaviler

Eklenen Tedaviler	N	%
Antiepileptik	32	49,2
B6 vitamini	19	29,2
Fizik tedavi	11	17
DMAH	11	17
Gabapentin	6	9,2
Antihipertansif	6	9,2
Asetozolamid	4	6,1
Şant	3	4,7
Beyin ödemi tedavisi	3	4,7
Cerrahi müdahale	2	3,1
İzlem/Analjezik	2	3,1
Steroid	1	1,5

Tablo 23'te olgulara eklenen tedaviler değerlendirilmiştir. Bazı olgulara birden fazla tedavi birlikte verilmiştir. Semptomu konvülsiyon olan olguların tamamına antiepileptik tedavi başlanmış olup; semptomu konvülsiyon olan 33 olgu mevcuttur. Bir hasta iki farklı komplikasyonda konvülsiyon geçirmiş olup, mevcut tedavisinde antiepileptik olması nedeniyle tekrar antiepileptik eklenmemiştir. Bu nedenle tedavisine antiepileptik eklenen 32 olgu mevcuttur. On dokuz (%29,2) olgunun tedavisine B6 vitamini, 11 (%17) olgunun tedavisine fizik tedavi, 11 (%17) olgunun tedavisine DMAH, 6 (%9,2) olgunun tedavisine gabapentin, 6 (%9,2) olgunun tedavisine antihipertansif, 4 (%6,1) olgunun tedavisine asetozolamid, 3 (%4,7) olgunun tedavisine beyin ödemi tedavisi eklenmiştir. Üç (%4,7) olguya şant takılmış, 2 (%3,1) olguya cerrahi müdahale yapılmış, 2 (%3,1) olgu da analjezik ile izlenmiş, 1 (%1,5) olguya ise steroid tedavisi başlanmıştır. Bilinç bulanıklığı semptomu olan ve ensefalopati tanısı alan bir olgunun şikayeti kısa sürede geçmesi ve ek bir bulgusu olmaması nedeniyle tedavisinde değişiklik yapılmamıştır.

Tablo 24. Olgulara eklenen tedavilerin dağılımı

	Komplikasyon														X ²	p		
	Nöbet		Nöropati		Serebrovasküler		İİH		PRES		Hidrosefali		Ensefalopati				İK Kanama	
	(N=13)		(N=20)		(N=8)		(N=4)		(N=6)		(N=3)		(N=8)				(N=2)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			N	%
Eklenen Tedavi																		
Antiepileptik	13 ^a	100	0 ^b	0	5 ^{ab}	62,5	0 ^b	0	6 ^a	100	2 ^{ab}	66,7	5 ^{ab}	62,5	1 ^{ab}	50,0	50,728	<0,001**
Asetozolamid	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	4 ^b	100	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	23,188	<0,001**
Gabapentin	0	0	6	30,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8,998	0,125
B6 vitamini	0 ^a	0	19 ^b	95,0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	54,988	<0,001**
Şant	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	1 ^{ab}	25,0	0 ^a	0	2 ^b	66,7	0 ^a	0	0 ^a	0	14,667	0,002*
DMAH	0 ^a	0	0 ^a	0	8 ^b	100	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	2 ^{ab}	25,0	0 ^a	0	35,611	<0,001**
Fizik tedavi	0 ^a	0	9 ^b	45,0	1 ^{ab}	12,5	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	1 ^b	50,0	15,313	0,008*
İzlem / Analjezik	0	0	1	5,0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12,5	0	0	6,154	0,777
Cerrahi müdahale	0 ^a	0	0 ^a	0	1 ^a	12,5	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	1 ^b	50,0	10,759	0,047*
Beyin ödemi tedavisi	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	1 ^a	16,7	1 ^{ab}	33,3	0 ^a	0	1 ^b	50,0	12,470	0,008*
Antihipertansif	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	6 ^b	100	0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	0	30,129	<0,001**

X²: Fisher Freeman Halton Kesin Testi, *p<0,05, **p<0,001, ab: Sütunlar arası farklılığı göstermektedir. İK: İntrakraniyal. Geçici İskemik Atak olgusu 1 tane olması nedeniyle karşılaştırma tablosuna alınmadı. İİH: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon

Tablo 24’te gelişen komplikasyona göre verilen tedaviler ayrıntılı olarak incelenmiştir. Nöropati olgularının 19’una (%95) B6 vitamini tedavisi, 6’sına (%30) gabapentin, 9’una fizik tedavi başlanmıştır. 1 olgu ise analjezik ile izlenmiş olup bu bir olgunun semptomu kısa sürede gerilemiştir. Nöropati olgularının 3’üne (%15) gabapentin + B6 vitamini; 3’üne (%15) gabapentin + B6 vitamini +fizik tedavi; 6’sına (%30) B6 vitamini + fizik tedavi beraber uygulanmıştır. Serebrovasküler tromboz olgularının tamamına DMAH tedavisi, 5’i (%62,5) konvülsiyon geçirdiği için antiepileptik tedavi eklenmiş; 1 (%12,5) olguya cerrahi olarak müdahale edilmiş olup trombektomi yapılmış; 1 (%12,5) olguya ise serebrovasküler tromboz sonrasında hemipleji sekeli kaldığı için fizik tedavi uygulanmıştır. Serebrovasküler tromboz olgularının 3’üne (%37,5) antiepileptik + DMAH tedavisi, 1’ine antiepileptik + DMAH+ fizik tedavi, 1’ine antiepileptik + DMAH + cerrahi müdahale tedavileri birlikte uygulanmıştır. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olgularının tamamına asetozolamid tedavisi başlanmış olup; 1 (%25) olgunun BOS basıncı dirençli yüksek seyretmesi nedeniyle asetozolamid tedavisine ek olarak şant takılmıştır. PRES olgularının tamamına antiepileptik ve antihipertansif tedavi birlikte başlanmış olup; 1 (%16,7) hastaya beyin ödemi tedavisi de eklenmiştir. Hidrosefali olgularının 2’sine (%66,7) antiepileptik tedavi eklenmiş olup, 2’sine (%66,7) ventrikülopertoneal şant takılmış, 1’ine (%33,3) beyin ödemi tedavisi uygulanmıştır. Hidrosefali olgularının 1’ine (%33,7) antiepileptik + vantriküloperitoneal şant + beyin ödemi tedavisi birlikte uygulanmıştır. Ensefalopati olgularının 5’ine (%62,5) konvülsiyon geçirmeleri nedeniyle antiepileptik tedavi, 2’sinin (%25) MRG’sinde difüzyon kısıtlaması saptanması nedeniyle DMAH tedavisi, 1’inin (%12,5) baş ağrısı olması nedeniyle analjezik ile izlem tedavisi uygulanmıştır. Ensefalopati olgularının 1’ine (%12,5) antiepileptik +DMAH tedavisi birlikte uygulanmıştır. İntrakraniyal kanama olgularının 1’ine (%50) cerrahi cerrahi müdahale yapılmış olup, diğer olguya antiepileptik +beyin ödemi tedavisi + fizik tedavi (hempileji sekeli kalması nedeniyle) birlikte eklenmiştir. Bir olgu olması nedeniyle karşılaştırma tablosuna alınmayan geçici iskemik atak olgusuna ise DMAH ve fasial paralizi gelişmesi nedeniyle steroid tedavisi uygulanmıştır.

Nöropati gelişen hastaların %95’ine B6 vitamini tedavisi eklendiği belirlenmiş olup diğer komplikasyon gruplarına B6 vitamini tedavisi eklenmediği tespit edilmiştir.

Nöropati gelişen hastaların tedavisine B6 vitamini eklenme oranının diğer komplikasyon gruplarına göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($X^2=54,988$; $p<0,001$).

Serebrovasküler tromboz gelişen hastaların tamamına, ensefalopati gelişen hastaların %25'ine, 1 geçici iskemik atak olgusuna DMAH tedavisi eklendiği belirlenmiş olup diğer komplikasyon gruplarına DMAH tedavisi eklenmediği saptanmıştır. Serebrovasküler tromboz gelişen hastaların tedavisine DMAH eklenme oranının nöbet, nöropati, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, PRES, hidrocefali ve intrakraniyal kanama gelişen hastalara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($X^2=35,611$; $p<0,001$).

Nöropati %45'inin, serebrovasküler tromboz gelişen hastaların %12,5'inin ve intrakraniyal kanama gelişen hastaların %50'sinin fizik tedavi desteği aldığı belirlenmiş olup diğer komplikasyon gruplarının fizik tedavi ve rehabilitasyon desteği almadığı saptanmıştır. Nöropati ve intrakraniyal kanama gelişen hastaların fizik tedavi desteği alma oranının nöbet, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, PRES, hidrocefali gelişen hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ($X^2=15,313$; $p<0,05$). PRES gelişen hastaların %16,7'sine, hidrocefali gelişen hastaların %33,3'üne ve intrakraniyal kanama gelişen hastaların %50'sine beyin ödemi tedavisi eklendiği belirlenmiş olup diğer komplikasyon gruplarına beyin ödemi tedavisi eklenmediği tespit edilmiştir. İntrakraniyal kanama gelişen hastaların tedavisine beyin ödemi tedavisi eklenme oranının nöbet, nöropati, serebrovasküler tromboz, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, PRES ve ensefalopati gelişen hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($X^2=12,470$; $p<0,05$).

Tablo 25. Sekel kalan hastalar

Sekel	N	%
Düşük ayak	3	5,4
Hidrocefali	3	5,4
Hemipleji	2	3,6

Nörolojik komplikasyonu olan 55 hastanın 8'inde (%14,5) komplikasyon sonrasında sekel kalmıştır. Üç (%5,4) hastada düşük ayak, 3 hastada (%5,4) hidrocefali, 2 (%3,6) hastada ise hemipleji sekeli olduğu görülmüştür. Tüm ALL

hastaları içinden (291 hasta), nörolojik komplikasyona bağıı sekel oranı ise %2,7 olduğı görölmüşür.



5.TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk döneminde en sık karşılaşılan malign hematolojik hastalıklardan biridir. Günümüzde uygulanan modern tedavi protokolleri ile hastaların sağ kalım oranlarında belirgin bir artış sağlanmıştır. Ancak bu tedavi başarısı, yoğun kemoterapi uygulamalarının getirdiği yeni klinik zorlukları da beraberinde getirmiştir. Özellikle santral sinir sistemi üzerine toksik etkiler oluşturan ajanlara bağlı olarak ortaya çıkan nörolojik komplikasyonlar, tedavi sürecinde hem morbiditeyi artırmakta hem de uzun dönem yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu tür komplikasyonlar, tedaviye multidisipliner bir yaklaşımla müdahale edilmesini gerekli kılmakta ve hasta izleminde ayrı bir öneme sahip olmaktadır.

Çalışmamızda, kliniğimizde Ağustos 2020 ile Nisan 2024 tarihleri arasında takip edilen 291 ALL hastası detaylı bir şekilde retrospektif olarak taranmış, gözlenen nörolojik komplikasyonlar detaylı bir şekilde incelenmiş; bu komplikasyonların görülme sıklığı, tedavi sürecindeki dağılımı ve klinik yansımaları ile birlikte radyolojik ve elektrofizyolojik bulgular ışığında değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, ulusal ve uluslararası literatür ile karşılaştırılarak mevcut sonuçların genel eğilimler içerisindeki yeri ortaya konmuştur.

Bizim çalışmamızda 291 ALL hastasının %18,9'unda (n=55) nörolojik komplikasyon tespit edildi. Bu oran Parasole ve arkadaşlarının Napoli'de yaptığı bir çalışmada %10,6 (34) ; daha güncel olan ve Avrupa kökenli popülasyonda yürütülen Kranjcec ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %19,6 (33); Cruz-Chávez ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı ALL ve akut myeloid lösemi hastalarını içeren bir çalışmada ise bu oran %17,4 olup, çalışmadan sadece nörolojik komplikasyon geçiren akut miyeloid lösemi hastaları çıkarıldığında bile oran %15'in üzerinde kalmaktadır(32). Türkiye'de yapılan çalışmalara bakıldığında ise; Özcan'ın yaptığı çalışmada ALL hastalarında nörolojik komplikasyon görülme oranı %22,4 (58); Örs'ün yaptığı çalışmada bu oran %18,8 (6); Baytan'ın 2015'te yaptığı çalışmada ise bu oran %7,1'dir (5). Bizim çalışmamızdan elde edilen istatistiksel veri literatürdeki güncel çalışmalarla uyumlu bulunmuştur ancak; buradan çıkardığımız bir başka sonuç

da güncel çalışmaların, eski çalışmalara göre daha yüksek komplikasyon oranı olduğudur. Bu artışın altında yatan nedenler çok boyutludur. Öncelikle kullanılan kemoterapötik rejimlerin yoğunluğu, özellikle yüksek doz sistemik metotreksat ve üçlü intratekal tedavi uygulamaları, nörolojik toksisite riskini artıran temel etkenler arasındadır. Ayrıca görüntüleme olanaklarının gelişmesi, EEG erişilebilirliğinin artması ve komplikasyonların daha erken fark edilmesi de tanı oranlarını yükseltmiş olabilir. Bununla birlikte, güncel protokollerde MSS profilaksisinin kemik iliği dışı relapsı önlemek amacıyla daha agresif biçimde uygulanması da bu trendi destekleyen bir faktör olarak değerlendirilebilir. Bu bağlamda, çalışmamızda elde edilen nörolojik komplikasyon oranı da literatürdeki bu yükselen eğilimi desteklemektedir.

Çalışmamızdaki tüm ALL hastalarının (n=291), yaş ortalaması $6,60 \pm 4,27$ yıl; medyan yaş 5,2 yıl olup; 148'inin (%50,9) 1 – 5 yaş, 88'inin (%30,2) 6 – 10 yaş, 39'unun (%13,4) 11 – 15 yaş, 16'sının (%5,5) 15 üstü yaş grubunda yer aldığı saptanmıştır. Nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda (n=55), yaş ortalaması $6,98 \pm 4,36$ yıl; medyan yaş: 5,8 yıl olarak tespit edilmiş olup; 27'sinin (%49,1) 1 – 5 yaş, 14'ünün (%25,5) 6 – 10 yaş, 12'sinin (%21,8) 11 – 15 yaş, 2'sinin (%3,6) 15 üstü yaş grubunda yer aldığı saptanmıştır. İki grubun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Literatürde ALL tanı yaşı en sık 2-5 yaş arası olarak belirtilmiştir (23). Amerikan Kanser Derneği'nin yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada, tanı konulan hastaların medyan yaşının 5 yıl olduğu ve vakaların %60'ından fazlasının 1–9 yaş aralığında yer aldığı bildirilmiştir (11). Çalışmamızda da hasta popülasyonunun yüksek oranda (%81,1) 10 yaş ve altında olduğu görülüp literatürle uyumlu bulunmuştur.

Tüm ALL hastalarının (n=291) cinsiyetlerine göre bakıldığında hastaların 120'sinin (%41,2) kız, 171'inin (%58,8) erkek olduğu tespit edilmiştir. Nörolojik komplikasyon gelişen grupta ise hastaların (n=55) 21'inin (%38,2) kız, 34'ünün (%61,8) erkek olduğu tespit edilmiştir. Her iki grupta da erkek cinsiyetin kızlara göre daha fazla olduğu görülmektedir ve literatürle uyumludur. Literatürde çocukluk çağı ALL'si erkek cinsiyette daha sık görülmekte olup, erkek/kız oranı yaklaşık 1.2–1.4:1 olarak bildirilmektedir (23). Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların cinsiyet oranı ise yurt dışında yapılan Cruz-Chávez ve arkadaşlarının çalışmasında %53,8'ini erkek;

Türkiye’de yapılan Örs’ün çalışmasında da %52,8’ini erkek cinsiyet oluşturmaktadır (6,32). Ancak çalışmamızda cinsiyet ile nörolojik komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda, genel hasta dağılımı içerisinde en geniş grubu %64,3 oranında IR grubundaki hastalar oluşturmuş, nörolojik komplikasyon gelişen alt grupta da bu dağılım büyük ölçüde korunmuş (%52,7) ve bunu %27,3 oranıyla HR grubu izlemektedir. Bu durum, nörolojik komplikasyonların yalnızca yüksek riskli hastalara özgü olmadığını, IR grubunda da dikkate değer bir yük oluşturabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde Özcan’ın Türkiye merkezli çalışmasında da nörolojik komplikasyon gelişen hastalar içerisinde orta riskli grupların (%48,6) öne çıktığı gözlenmiştir; bunu HR grubundaki hastalar (%45,9) takip etmiştir (58). Ancak Avrupa kökenli bir popülasyonda yürütülen Kranjcec ve arkadaşlarının çalışmasında farklı bir eğilim izlenmiş, nörolojik komplikasyon gelişen bireylerin çoğunluğunu yüksek risk grubundaki hastalar (%54,5) oluşturmuştur (33). Bu farklılık, coğrafi varyasyonlara, genetik arka plana ya da risk sınıflamasındaki metodolojik heterojenliğe bağlı olabileceği gibi, izlem süreleri ve komplikasyonların tanı kriterlerindeki değişkenliklerle de ilişkili olabilir. Bulgularımız, IR grubundaki hastaların da nörolojik komplikasyonlar açısından sıkı bir şekilde izlenmesi gerektiğini desteklemektedir.

Lösemi türüne göre değerlendirildiğinde çalışmamızdaki genel popülasyonun %80,1’i B ALL, %19,9’u T ALL olduğu tespit edilmiş olup; nörolojik komplikasyon gelişen hastaların %72,7’si B ALL, %27,3’ü T ALL olduğu saptanmıştır. Örs’ün tez çalışmasında genel popülasyonun %86,4’ü B ALL, nörolojik komplikasyon gelişen grubun %87,5 B ALL olduğu saptanmıştır (6). Özcan’ın tez çalışmasında genel grubun %87,3’ü B ALL, nörolojik komplikasyon gelişen grubun %83,8’i B ALL olduğu görülmüştür (58). Kranjcec ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %85,7’si B ALL, nörolojik komplikasyon gelişen grubun %91’inin B ALL olduğu belirtilmiştir (33). Çalışmamızdaki hastaların B ALL oranının T ALL’ye göre daha fazla olduğu saptanmış olup, literatürle uyumlu bulunmuştur (23).

Çalışmamızda, immünofenotipik alt gruplar arasında yaş, cinsiyet, MSS tutulumu ve nörolojik komplikasyon gelişimi açısından anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. B ALL grubunda 1 – 5 yaş hasta oranının (%57,1) T ALL grubuna göre (%25,9) daha yüksek; 6 – 10 yaş hasta oranının ise T ALL grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($X^2=19,576$; $p<0,001$). Bu yaş dağılımı, literatürde B ALL'nin özellikle erken çocukluk döneminde, T ALL'nin ise geç çocukluk ve ergenlik döneminde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalarla paralellik göstermektedir (59,60). Cinsiyet dağılımı incelendiğinde ise B ALL grubunda kız hasta oranı %45,5, erkek oranı %54,5 iken; T ALL hastalarının %75,9'u erkek, yalnızca %24,1'i kızdır ($X^2=8,740$; $p<0,05$). Bu farklılık, T ALL'nin erkek cinsiyette belirgin baskınlık göstermesiyle literatürde daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (59,60).

Çalışmamızda ALL tiplerine göre nörolojik komplikasyon gelişme oranları değerlendirildiğinde; T ALL hastalarında (%25,9), B ALL hastalarına (%17,2) göre belirgin şekilde daha yüksektir; ayrıca birden fazla nörolojik atak oranı da T ALL'de (%8,6) B ALL'ye (%2,1) göre daha fazladır ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($X^2=5,867$; $p<0,05$). Kliniğimizde uygulanan ALL ESCP 2022 tedavi kılavuzuna göre, T ALL hastaları, B ALL hastalarına kıyasla daha yoğun ve daha toksik özellikler taşıyan bir tedavi planına alınmaktadır. T ALL hastaları için tedavinin erken evresinde dört doz daunorubisin içeren Protokol I uygulanmakta, ardından da yüksek doz sistemik metotreksat ($5 \text{ g/m}^2/24$ saatlik infüzyon, iki haftada bir dört kür) içeren Protokol M ile tedaviye devam edilmektedir. Buna karşılık, B ALL'nin standart risk grubundaki hastalara yalnızca iki doz daunorubisin ve daha düşük doz metotreksat ($2 \text{ g/m}^2/24$ saat) içeren daha az yoğun bir M protokolü uygulanmaktadır (24).

T-ALL hastalarında kullanılan bu daha yoğun protokoller, nörotoksisiteye yol açabilen ajanlara maruziyeti artırmakta ve santral sinir sistemine yönelik yan etkilerin görülme olasılığını yükseltmektedir. Özellikle yüksek doz sistemik metotreksat'ın bilinen nörotoksik etkileri, bu grupta ensefalopati, nöbet, PRES ve beyin ödemi gibi komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlayabilmektedir. Ayrıca, T ALL olgularında sıklıkla daha yüksek düzeyde MRD tespit edilmesi, tedavi süresince ek yoğunlaştırma (intensifikasyon) gereksinimini doğurmakta ve bu da nörotoksik

ilaçlara daha uzun süreli ve daha yoğun maruziyetle sonuçlanmaktadır (24). Bu nedenlerle, T ALL alt grubunda gözlenen yüksek orandaki nörolojik komplikasyonların yalnızca löseminin biyolojik özellikleriyle değil, aynı zamanda tedavi rejimlerinin doğrudan nörotoksik etkileriyle de ilişkili olduğu düşünülmelidir. T ALL alt tipinde hem hastalık biyolojisinin agresifliği hem de tedavi yoğunluğunun yarattığı ikincil nörolojik toksisite yükü dikkate alınarak, daha hassas bir izlem stratejisi ve toksisiteye yönelik erken müdahale algoritmaları oluşturulması önem arz etmektedir.

Çalışmamızda nörolojik komplikasyon gelişen B ALL hastalarının %30'unun, T ALL hastalarının ise %26'sının yoğun bakım ihtiyacı olmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. T hücreli ALL, biyolojik olarak daha agresif seyretmesine rağmen, böyle bir sonucun olması, komplikasyonların yalnızca hastalık alt tipiyle değil, aynı zamanda komplikasyonun tipi, zamanlaması ve eşlik eden sistemik bulgularla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, T-ALL hastalarında komplikasyonların daha erken tanınması, klinik stabiliteyi koruyacak şekilde izlenmesi veya tedavi protokolüne bağlı olarak sıkı destek tedavisi uygulanması, yoğun bakım ihtiyacını azaltıcı etki göstermiş olabilir. Ayrıca, B-ALL grubu genellikle daha küçük yaş grubunu kapsadığı için bu hastaların nörolojik rezervlerinin daha sınırlı olması ve metabolik komplikasyonlara daha duyarlı olmaları da, gelişen komplikasyonlar karşısında yoğun destek ihtiyacını artırmış olabilir. Bu bulgu, nörolojik komplikasyonların yalnızca sıklığına değil, şiddetine ve sistemik etkilerine göre de değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda nörolojik komplikasyon gelişen 55 hastada 65 nörolojik olgu kaydedilmiştir. En sık görülen komplikasyon 20 olguda (%30,8) görülen periferik nöropatidir. Tüm ALL hastalarımız değerlendirildiğinde (n=291) bu oran %6,8 olmaktadır. Özcan'ın yaptığı tez çalışmasında periferik nöropati oranı %42,9, tüm hastaları içinden ise %10,9 saptanmış olup (58); Örs'ün çalışmasında %27,5, tüm hastaları içerisinden ise %5,1 saptanmıştır(6). Türkiye temelli bu iki çalışmada da ALL hastalarında en sık görülen komplikasyon nöropati olmuştur. Dudeja ve arkadaşlarının Hindistan'daki ALL tanılı vinkristin tedavisi almış olan hastalar içinden yaptığı çalışmada nöropati oranı ise %50 bulunmuştur (61). Dudeja'nın çalışmasında hasta

sayısı oldukça sınırlı olup (n=30), örneklem genişliğinin kısıtlılığı oranları istatistiksel olarak etkileyebilecek niteliktedir. Ayrıca, söz konusu çalışmada nöropati varlığı yalnızca klinik semptomlarla değil, elektrofizyolojik testlerle de desteklenmiş, böylece asemptomatik vakalar da tanımlanabilmiştir. Buna karşın, bizim çalışmamızda nöropati tanısı çoğunlukla klinik değerlendirmelere dayandırılmış ve tanı için elektrofizyolojik incelemeler yalnızca belirti veren hastalara uygulanmıştır. Bunun yanı sıra, tedavi protokollerinde vinkristin dozajı ve uygulama sıklığındaki farklılıklar, farmakogenetik varyasyonlar ve destek tedavi uygulamalarındaki farklılıklar da bu ayrışmayı açıklayabilecek faktörler arasında yer almaktadır. Ayrıca Dudeja'nın çalışmasının yapıldığı Hindistan popülasyonunda, olası eşlik eden beslenme yetersizliklerinin nörotoksisite riskini artırabileceği yönünde de veri sunulmuştur. Tüm bu nedenlerle, bu çalışmadaki yüksek insidans oranının hem metodolojik hem de demografik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Vinkristinin nörotoksik etkisi çoğunlukla kümülatif dozla ilişkilidir. Hem doz yoğunluğu hem de toplam uygulanan doz, toksisite riskini artırmaktadır. Özellikle 60 mg/m²'yi aşan toplam dozlarda polinöropati sıklığı belirgin şekilde artmaktadır (37). Ek olarak, toksisite belirtileri maksimum doz yoğunluğundan yaklaşık iki ay sonra ortaya çıkmakta, bu da “kayma etkisi” olarak tanımlanmaktadır (40). Çalışmamızda ise bu literatür bulgularını destekleyecek istatistiksel veriler mevcuttur. Nöropati olguları %55 oranla indüksiyon döneminde , %35 oranında reindüksiyon döneminde tespit edilmiş olup; nöropati gelişen hastaların 18'i (%90) son 1 ay içinde vinkristin tedavisi almış, 2 hastada vinkristin tedavisinden 2 ay sonra nöropati gelişmiştir. Kliniğimizde kullanılan protokollerde hem indüksiyon hem de reindüksiyon döneminde hastalar, yoğun vinkristin tedavisi almaktadır (24,25,31). Çalışmamızda bir hastada pitozis, bir diğer hastada ise fasiyal paralizi gözlenmiş olup her iki olgu kraniyal nöropati olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular, literatürde vinkristine bağlı kraniyal sinir tutulumlarının nadir de olsa raporlandığını desteklemektedir. Özellikle Lavoie Smith ve arkadaşlarının geniş hasta serisini içeren çalışmasında, kraniyal nöropati skoru değerlendirme formunda bağımsız bir madde olarak ele alınmış ve bu kapsamda vokal kord disfonksiyonu (ses kısıklığı) gibi kraniyal sinir tutulumlarına rastlandığı belirtilmiştir (40). Aynı şekilde, Adil ve arkadaşlarının çalışmasında da ses kısıklığı, pitozis ve çene ağrısı gibi semptomlar vinkristine bağlı nörotoksik etkiler

arasında sınıflandırılmış ve özellikle pitosis, bu çalışmada nörolojik yan etki olarak %10 oranında bildirilmiştir (39). Dolayısıyla, tarafımızdan gözlenen bu iki olgu literatür ile uyumludur ve vinkristine bağlı gelişebilecek nadir fakat klinik olarak anlamlı kraniyal nöropatik komplikasyonlara örnek teşkil etmektedir. Çalışmamızda nöropati gelişen hastaların yalnızca yarısına (%50) elektrofizyolojik değerlendirme amacıyla EMG uygulanabilmiş olması, elde edilen bulguların objektif olarak doğrulanabilirliğini sınırlayan önemli bir metodolojik kısıtlılık olarak değerlendirilmelidir. Özellikle küçük yaş grubundaki hastalarda iş birliği gücü, sedasyon gerekliliği ya da klinik önceliklerin değişkenliği gibi nedenlerle EMG uygulanabilirliğinin sınırlı kalmış olması anlaşılır olmakla birlikte, bu durum nöropati tanısının yalnızca klinik gözlemle sınırlandırılmasına yol açmıştır. Oysa literatürde, vinkristine bağlı nöropati tanısında klinik semptomlarla birlikte elektromiyografik bulguların bir arada değerlendirilmesi önerilmektedir (37,40). Krocza ve arkadaşları, çocukluk çağı ALL sağ kalanlarında yaptıkları geniş serili çalışmada, nöropati varlığını yalnızca klinik muayeneyle sınırlı kalmaksızın sistematik bir EMG protokolüyle doğrulamış ve bu yöntemin, nöropati alt tiplerinin ayırımında da belirleyici rol oynadığını göstermiştir (37). Bu bağlamda, çalışmamızda tüm nöropati olgularında EMG yapılabilmiş olsaydı, klinik tanıların elektrofizyolojik karşılıkları daha sağlam şekilde ortaya konabilir ve nöropatinin subtiplerine (aksonal/demiyelinizan) yönelik çıkarımlar daha güvenilir hale gelebilirdi. Çalışmamızdaki nöropati olgularının büyük çoğunluğuna (%95) B6 vitamin desteği verilmiş olup, gabapentin ve fizik tedavi ile desteklenen olgular da mevcuttur. Bu yönetim klinik pratiğe yansıyan çok yönlü bir yaklaşımı yansıtmakla birlikte, bu tedavilerin etkinliğine dair objektif ölçütlerle desteklenmiş sonuçların sunulamamış olması önemli bir sınırlılık olarak değerlendirilmelidir. Özellikle tedavi sonrası nörolojik iyileşmenin derecesini gösteren kantitatif bir değerlendirme yapılmamış olması, bu destekleyici girişimlerin katkısını bilimsel olarak yorumlamayı güçleştirmektedir. Bu durum, ileride yapılacak daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarda, semptomatik tedavi seçeneklerinin standardize edilmiş nörolojik ölçeklerle izlenmesini gerektirmektedir. Literatürde VIPN'nin yönetiminde B6 vitamini, gabapentin ve fizik tedavi uygulamalarının potansiyel faydaları

gösterilmiştir; ancak, bu tedavilerin etkinliğini kesin olarak belirlemek için daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (36,62).

Nörolojik olguların (n=65) 3'ünde (%4,6) düşük ayak sekeli kalmıştır; bu oran tüm ALL hastalarının %1'ine denk gelmektedir. Özcan'ın çalışmasında bu oran (1 olgu düşük ayak, 3 olgu nöropatik ağrı) %9,5 genel popülasyonun ise %2,4'üdür (58). Literatürde düşük ayak, vinkristine bağlı motor nöropatinin tipik bir göstergesi olarak tanımlanmakla birlikte, genellikle reversibl nitelikte seyretmektedir (39).

Çalışmamızda konvülsiyon geçiren 33 olgu olup bu grup tüm ALL hastalarının %11,3'ünü oluşturmaktadır. Bu oran Özcan'ın çalışmasında %6,7 (58), Örs'ün çalışmasında %8,9 (6), Parasole ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %5,1, Banerjee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %9,7 (35) saptanmıştır. Literatürdeki bu varyasyonun temelinde birkaç olası neden yatmaktadır. Hasta grubumuzda yüksek risk sınıfındaki olguların oranı (%22,3) ve metotreksat gibi nörotoksik ajanların kemoterapi rejimindeki farklılıkları nedeniyle değerlendirilebilir. Tedavi protokollerindeki değişkenlik, özellikle indüksiyon fazında kullanılan kortikosteroid ve vinkristin dozlaması ile birlikte MSS yönelimli intratekal kemoterapi sıklığı, nöbet eşiğini etkileyebilmektedir. Banerjee ve arkadaşlarının da belirttiği üzere, konvülsiyonların büyük çoğunluğu tedavinin ilk iki ayında, özellikle indüksiyon döneminde ortaya çıkmakta olup, bu dönem yoğun nörotoksik tedavi yükü ve enfeksiyon riski açısından kritik bir evreyi temsil etmektedir (35).

Çocukluk çağı ALL tedavisi sırasında gelişen konvülsiyonlar, çoğu zaman altta yatan nörolojik komplikasyonların bir yansıması niteliğindedir. Bu bağlamda, nöbet geçiren hastaların değerlendirilmesinde tanısal görüntüleme yöntemleri ve elektrofizyolojik incelemeler klinik sürecin yönlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda nöbet geçiren 33 olgunun 6'sında serebral sinüs ven trombozu, 6'sında PRES, 5'inde toksik ensefalopati, 2'sinde hidrosefali ve 1 olguda intrakraniyal kanama saptanmış olup, nöbetin altta yatan spesifik bir patolojiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bazı olgularda yapılan beyin MRG ve EEG değerlendirmeleri normal sınırlarda bulunmuş, herhangi bir yapısal ya da elektriksel anormallik saptanmamıştır. Bu durum, ALL tedavisine bağlı konvülsiyonların her zaman görüntüleme bulgularıyla desteklenemeyebileceğini ve bazı olgularda

nöbetlerin geçici, multifaktöriyel ya da ilaç ilişkili nörotransmitter dengesizliklerinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (48). Bu nedenle, konvülsiyon gelişen ALL hastalarında etiyolojik spektrum geniş tutulmalı; altta yatan neden saptanmasa dahi olguların klinik seyri dikkatle izlenmeli ve tekrarlayan ataklar açısından EEG ve görüntüleme yöntemleriyle yakın takip sürdürülmelidir.

Çalışmamızda yer alan 8 hastada serebrovasküler tromboz tespit edilmiş olup, bu durum genel hasta popülasyonunun (n=291) %2,7'sini ve nörolojik komplikasyon gelişen olguların (n=65) %12,3'ünü kapsamaktadır. Bu oranlar, Örs'ün bildirdiği %3,2'lik oranla ve Goyal ve arkadaşlarının çalışmasındaki %2,7'lik oranla benzerlik göstermektedir (6,52). İncelenen olguların 6'sında (%75) konvülsiyon, 2'sinde (%25) ise şiddetli baş ağrısı yakınması üzerine yapılan beyin MRG'de sinüs ven trombozu saptanarak tanı konulmuştur. Altı hastanın (%75) serebrovasküler tromboz tanısı indüksiyon tedavi sürecinde konmuş olup, 6 hasta son bir hafta içerisinde l-asparaginaz tedavisi almıştır. Bu bulgu, l-asparaginazın trombojenik potansiyelini desteklemektedir. Literatürde l-asparaginazın, antitrombin III, protein C ve protein S düzeylerini belirgin şekilde düşürerek koagülasyon dengesini bozduğu ve bu mekanizmanın özellikle santral sinüslerde tromboz riskini artırdığı belirtilmiştir (52).

Serebrovasküler tromboz gelişen hastalardan 5'inin (%62,5) nörolojik muayenesi normal 3'ünde (%37,5) bilinç bulanıklığı mevcuttu ve 1 hastada hemipleji sekeli kaldı. Bu durum, yalnızca klinik nörolojik muayenenin yetersiz kalabileceğini ve görüntüleme tetkiklerinin vazgeçilmezliğini açıkça ortaya koymaktadır. Özellikle l-asparaginaz tedavisi sırasında gelişen nörolojik semptomların sıklıkla nonspesifik olması, bu dönemde yapılan görüntüleme uygulamalarını daha da önemli hale getirmektedir. Literatürde de benzer şekilde, serebrovasküler tromboz vakalarının büyük kısmında baş ağrısı veya nöbet gibi semptomların ön planda olduğu, ancak fizik muayene bulgularının tanı açısından sınırlı katkı sunduğu bildirilmektedir (52). Bu bulgular ışığında, özellikle ALL tedavisinin indüksiyon fazında gelişen konvülsiyon ve baş ağrısı yakınmalarında nörolojik muayene bulgularına bakılmaksızın beyin MRG'nin gecikmeksizin yapılması gerektiği düşünülmektedir. Aksi halde, asemptomatik ya da minimal semptomlu olguların atlanması ve potansiyel olarak geri dönüşümsüz nörolojik sekellerin gelişmesi söz konusu olabilir.

Serebrovasküler tromboz olgularının tamamına DMAH tedavisi başlanmış olup, bir olguda klinik tablonun ciddiyeti ve trombozun yaygınlığı nedeniyle cerrahi müdahale gerekmiştir. Bu hastaya, beyin cerrahisi kliniği tarafından trombektomi uygulanmış ve girişimsel işlem sonrası sekelsiz klinik iyileşme sağlanmıştır. Literatürde çocukluk çağı ALL hastalarında gelişen sinüs ven trombozlarının büyük çoğunluğu medikal tedavi ile kontrol altına alınmakta olup, cerrahi ya da endovasküler müdahale gerektiren olgu sayısı son derece sınırlıdır (52). Çalışmamızda yer alan bir olguda da, yaygın sinüs ven trombozu tablosuna bağlı olarak beyin cerrahisi tarafından gerçekleştirilen trombektomi uygulaması gerekmiş ve bu işlem multidisipliner bir ekip yaklaşımıyla başarıyla tamamlanmıştır. Bu vaka, yalnızca literatürde nadiren bildirilen cerrahi müdahale ihtiyacına dikkat çekmekle kalmayıp, aynı zamanda çocukluk çağı ALL’de gelişen nörovasküler komplikasyonların bireysel ve dinamik olarak değerlendirilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Çalışmamız bu yönüyle, hem tanı ve tedavi sürecinde uzmanlıklar arası entegrasyonun önemini vurgulamakta hem de literatüre özgün katkı sunmaktadır.

Literatürde l-asparaginaz tedavisi sırasında gelişen tromboembolik komplikasyonların patogenezinde antitrombin III ve fibrinojen düzeylerinde meydana gelen düşüşlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bağlamda, Abbott ve arkadaşlarının 719 çocuk ALL hastasını içeren çalışmasında, l-asparaginaz alan çocuklara antitrombin ve fibrinojen düzeylerine göre taze donmuş plazma (TDP) ve kriyopresipitat desteği uygulanmış; MSS tromboz insidansının bu destek tedavisiyle belirgin biçimde azaldığı bildirilmiştir. TDP ve kriyopresipitat alan grupta MSS trombozu görülmezken, destek tedavisi almayan grupta %1,5 oranında tromboz saptanmıştır (63). Bu bulgu, tromboz açısından yüksek risk taşıyan ALL hastalarında, özellikle indüksiyon evresinde l-asparaginaz uygulaması sırasında koagülasyon parametrelerinin yakından izlenmesi ve gerekirse erken dönemde destek tedavisinin başlanması, serebrovasküler tromboz gibi ciddi komplikasyonların önlenmesinde etkili bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda da serebrovasküler tromboz tanısı alan olguların büyük çoğunluğu l-asparaginaz tedavisinin aktif uygulandığı dönemde saptanmış olup, bu durum Abbott’un bulgularını destekler niteliktedir. Bu nedenle, riskli hasta gruplarında profilaktik ürün desteği verilmesinin gelecekteki çalışmalarda daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda 8 hastada (%2,7) ensefalopati saptanmış olup, bu olgular nörolojik komplikasyonların %12,3'ünü oluşturmaktadır. Bu oran, özellikle güncel serilerle karşılaştırıldığında daha düşük bir sıklığa işaret etmektedir. Mateos ve arkadaşlarının 1251 hastalık geniş kohortunda metotreksat nörotoksitesisi %7,6 oranında bildirilmiş, özellikle 10 yaş üzeri çocuklarda ve indüksiyon ve konsolidasyon fazlarında daha sık gözleendiği vurgulanmıştır (46). Bizim çalışmamızda ise ensefalopati tanısı hastaların %62,5'ine reindüksiyon evresinde konulmuş olup, tüm hastaların çoklu metotreksat maruziyeti öyküsü mevcut olup, ayrıca 5 hasta (%62,5) son 10 gün içinde intratekal metotreksat almıştır. Bu durum metotreksat'ın zaman ve doz bağımlı nörotoksik etkilerini desteklemektedir.

Radyolojik değerlendirmeler sonucu 6 hastada (%75) beyaz cevher tutulumu saptanmış, yalnızca 2 hastada (%25) diffüzyon kısıtlılığı izlenmiştir. Bu bulgular, metotreksat kaynaklı subakut ensefalopatinin tipik görüntüleme özellikleriyle örtüşmektedir. Özellikle T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarda saptanan hipersinyal alanlar, beyaz cevherde reversibl demiyelinizan süreçleri düşündürmektedir. Xiao ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde en yaygın radyolojik bulgu beyaz cevher tutulumu olup, diffüzyon bozuklukları daha nadir görülmüştür (64). Bizim serimizde diffüzyon kısıtlılığı saptanan iki hastada profilaktik DMAH tedavisi uygulanmış; bu yaklaşım literatürde yaygın olarak yer almasa da olası mikrovasküler katılımın klinik yönetim açısından dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Ensefalopati olgularının 6'sına (%75) EEG çekilmiş, bu olguların yalnızca birinde nonspesifik anormal elektriksel aktivite izlenmiştir. Geriye kalan 5 (%62,5) hastada EEG'nin tamamen normal sınırlarda olması, metotreksat ensefalopatisinde EEG'nin tanıdaki duyarlılığının sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bhojwani ve arkadaşlarının çalışmasında da tanı esas olarak klinik semptomlar ve MRG ile konmuş, EEG değerlendirmesi ikincil planda kalmıştır(44). Bizim çalışmamızda 5 hastada (%62,5) nöbet gelişimi nedeniyle antiepileptik tedavi başlanmış, diğer semptomlar arasında bilinç bulanıklığı, yürüyüş bozukluğu ve baş ağrısı yer almıştır. Tüm olgular semptomatik tedavi ile izlenmiş ve metotreksat tedavisine devam edilmiş; hiçbirinde kalıcı nörolojik sekel gelişmemiştir. Bu durum, klinik olarak doğru zamanda tanı

konulması ve destekleyici tedaviyle sürecin yönetilmesinin metotreksat ensefalopatilerinde prognozu olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, tüm ALL hastalarının %2,1'inde (n=6) PRES geliştiği saptanmıştır. Bu olguların tamamı tedavinin indüksiyon döneminde tanı almıştır. Bu dönemde kullanılan metotreksat ve vinkristin tedavisi PRES patogenezinde etkili olduğu düşünülmekte ve literatürle desteklenmektedir. metotreksat, endotel hücrelerde doğrudan toksik etki yaparak kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve vazojenik ödem gelişimine neden olmaktadır. Vinkristin ise hem endotel hasarı hem de dolaylı hipertansiyon artışı yoluyla PRES riskini artırmaktadır (41). Çalışmamızda görülen oran, literatürdeki geniş serili çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Örneğin, Anastasopoulou ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada PRES insidansı %3,8 olarak bildirilmiş ve en sık indüksiyon döneminde ortaya çıktığı belirtilmiştir (41). Baytan ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %4,8, Özcan'ın çalışmasında ise %4,2 saptanmıştır (5,58). Çalışmamızdaki tüm PRES olgularında klinik başlangıç nöbet ile olmuş ve tamamında eşlik eden hipertansiyon saptanmıştır. Bu, PRES'in patogenezinde serebral otonöregülasyonun bozulmasının merkezi rol oynadığını desteklemektedir. Chen ve arkadaşları, çocukluk çağında PRES gelişen hastaların %85'inde hipertansiyon bulunduğunu ve çocukların otonöregülasyon sınırlarının erişkinlere kıyasla daha dar olduğunu bildirmiştir (42). Özcan'ın çalışmasındaki PRES olgularında ise %85,7 oranında hipertansiyon tespit edilmiştir.

Literatürde, özellikle kemoterapiye bağlı endotel hasarı veya immünsüpresif tedaviler gibi alternatif patomekanizmaların öne çıktığı durumlarda normotansif hastalarda da PRES gelişebileceği bildirilmiştir (65). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında %68,4 oranında (65), Tang ve arkadaşlarının çalışmasında ise PRES olgularının %36,4'ünde hipertansiyon gözlenmemiştir. Görüntüleme verilerimizde, PRES olgularının 5'inde (%83,3) oksipital veya parieto-oksipital bölgede subkortikal beyaz cevher düzeyinde T2A/FLAIR hiperintens sinyaller saptanmış, bu da PRES'e özgü tipik MRG bulgularını yansıtmaktadır (42).

Çalışmamızdaki PRES olgulardan birinin (%16,7), MRG'sinde yaygın beyin ödemi saptanmış ve spesifik beyin ödemi tedavisi uygulanmıştır. Bu durum, bazı

olgularda PRES'in ağır klinik tablo ile seyredabildiğini göstermektedir. Takip sürecinde hiçbir PRES hastasında kalıcı nörolojik sekel izlenmemiştir. Bu bulgu, PRES'in çoğu zaman reversibl seyrettiğini ve zamanında müdahale ile tam iyileşme sağlanabildiğini göstermektedir (42,43). Ancak literatürde, özellikle PRES tekrarlayan olgularda epilepsi ve rezidüel MRG lezyonlarının daha sık geliştiği bildirilmektedir (43). Bu nedenle, ilgili hastaların uzun dönem nörolojik izlemi önerilmelidir. Çalışmamız süresi boyunca hastalarımızın uzun dönem izlenememiş olması çalışmamızın kısıtlılığını göstermektedir.

Çalışmamızdaki PRES olgularından 2'sinde (%33,3) hiponatremi saptanmış olup, bu bulgu literatürde PRES'in patofizyolojisiyle ilişkilendirilen potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (42,43,66). Düşük sodyum seviyeleri, serebral hücreler arası osmotik dengeyi bozarak suyun endotel hücrelerinden ekstrasvazasyonunu artırabilir ve bu durum vazojenik ödemin gelişimini kolaylaştırabilir. Özellikle aquaporin-4 kanal ekspresyonunun bu süreçte oynadığı rol, su geçirgenliğinin artışı ile PRES'in tipik MRG bulgularına zemin hazırlayabilir. Aulakh ve arkadaşları hiponatremi ile PRES gelişimi arasındaki korelasyonu olgu bazında göstermiş ve bu durumu doğrudan bir predispozan faktör olarak tanımlamıştır (66). Hiponatremi saptanan vakalarımız, PRES'in yalnızca hipertansiyon değil, çoklu fizyopatolojik süreçlerle şekillenen heterojen bir klinik spektrum olduğunu desteklemektedir. Tedavi sürecinde tüm hastalara antiepileptik ve antihipertansif tedavi başlanmış, bir olguda ise ek olarak beyin ödemi tedavisi uygulanmıştır. Yoğun bakım desteği tüm hastalara sağlanmıştır. Bu durum, PRES'in erken dönemde tanınıp multidisipliner yaklaşımla yönetilmesinin önemini göstermektedir.

Çalışmamızda 4 hastada (%1,4) idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon geliştiği saptanmış olup, bu oran nörolojik komplikasyon olgularının %6,1'ini oluşturmaktadır. Söz konusu oran Özcan'ın serisinde %1,8 olarak raporlanmış ve benzer sıklıkta olduğu görülmüştür (58). Vartzelis ve arkadaşlarının İngiltere'de çocukluk çağı ALL hastalarında yaptığı bir çalışmada ise bu oran %4,3 olarak raporlanmıştır (55). Özellikle Vartzelis'in çalışmasında bazı hastalara profilaktik manyetik rezonans görüntüleme ve BOS basınç ölçümü yapılmış olması, tanı konma oranını artırmış olabilir. Buna karşılık çalışmamız, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon tanısının

klirik semptomlara dayalı olarak konduğu bir örneklem sunmakta ve daha d    k oranın tanısal pratikle ilişkili olabileceğini d    nd  rmektedir. Bununla birlikte, her iki çalışma da çocukluk  ağı ALL hastalarında idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonun nadir ancak önemli bir nörolojik komplikasyon olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızdaki tüm idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olguları ba  ağrısı ile ba vurmu , iki hastada buna eşlik eden çift görme semptomu bildirilmiştir. Fundoskopik değerlendirmede 3 hastada (%75) papil ödemi saptanırken, 1 olgunun (%25) muayenesi normal saptanmıştır. Tüm olgularda kraniyal MRG incelemesi normal sınırlarda değerlendirilmiş; tanı, lomber ponksiyonda artmış BOS basıncı ile doğrulanmıştır. Tüm hastaların (%100) tedavisine asetozolamid eklenmiştir. Bu bulgular, literatürde bildirilen idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon vakaları ile paralellik göstermektedir. Vartzelis ve arkadaşlarının serisinde de 207 ALL hastasından 9’unda (%4,3) idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon geliştiği; bu hastaların önemli bir kısmında ba  ağrısı ve papil ödemi saptandığı belirtilmiştir (55). Yine Nurgat ve arkadaşlarının çalışmasında idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olgularında, papil ödemi ve ba  ağrısı ön planda semptomlar olarak bildirilmiş, asetazolamid tedavisi ile semptomatik iyileşme sağlanmıştır (54)

Çalışmamızda idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon tanısı alan üç hastada medikal tedaviye yanıt alınırken, bir olguda (%25) inatçı ba  ağrısı ve d    meyen BOS basıncı nedeniyle cerrahi müdahale uygulanarak ventriküloperitoneal şant yerleştirilmiştir. Bu  zel durum, çocukluk  ağı ALL’ye sekonder gelişen idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olgularında cerrahi tedavi gereksiniminin nadir ve dirençli olgularda görülmesi nedeniyle literatür açısından dikkat çekicidir. Vartzelis ve arkadaşlarının serisinde asetazolamid tedavisine rağmen iki olguda (%22,2)  ant uygulandığı bildirilmiştir (55).  ahin ve arkadaşlarının yaptığı güncel bir çalışmada bu oran %9 saptanmıştır (67). Ancak bu çalışmada idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon vaka sayısı da fazladır (n=43). Bu bağlamda, çalışmamızda cerrahi müdahale gerektiren idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olgusunun varlığı, mevcut literatürle uyumlu olmakla birlikte nadirliğini korumakta; bu yönüyle hem klinik yaklaşıma dair farkındalığı artırmakta hem de literatüre özgün katkı sağlamaktadır. ALL tedavi

sürecinde şiddetli baş ağrısı yakınması olan hastalarda görüntüleme bulguları normal ise idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon mutlaka akla gelmelidir.

Çalışmamızda, üç hastada (%1) hidrocefali geliştiği saptanmıştır. Bu olguların tamamında tanı, indüksiyon evresinde konulmuş; ikisinde konvülsiyon sonrası, birinde ise bilinç bulanıklığı gelişimini takiben çekilen MRG ile tanı sağlanmıştır. Üç hastadan ikisine (%66,6) beyin cerrahisi tarafından ventriküloperitoneal şant uygulanmış ve bu iki olguda kalıcı nörolojik sekel gelişmiştir. Bu veriler, Ramadanova ve arkadaşlarının intratekal kemoterapi sonrası gelişen non-rezorptif hidrocefali olgusunda tarifledikleri mekanizmalarla paralellik göstermektedir (68). Söz konusu çalışmada, metotreksat ve sitarabin gibi santral sinir sistemi yönelimli ilaçların meningeal dokularda toksik inflamasyon oluşturduğu, bunun da BOS reabsorpsiyon mekanizmalarında bozulmaya yol açarak hidrocefali gelişimine zemin hazırladığı bildirilmiştir (68). Özellikle erken tedavi evresinde uygulanan intratekal ajanlara bağlı olarak ventriküler sistemde dolaşımın bozulması ve emilim dokularının işlevsiz hale gelmesi, hidrocefali gelişiminin temel patofizyolojik dayanağını oluşturmaktadır (68). Bu durum, hidrocefali açısından yüksek riskli hastaların erken dönemde klinik ve radyolojik olarak yakından izlenmesinin önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda 1 olgu (%0,3) geçici iskemik atak olarak değerlendirildi. Hastanın üst ekstremitede güçsüzlük ve sağ yüz yarımını hareket ettirememesi semptomları mevcut olup hastanın fizik muayene bulgusunda sağ periferik fasial paralizi ve üst ekstremitede kas gücü kaybı mevcut olup MRG normal saptanmıştır. Hastaya steroid ve DMAH tedavisi başlanmış ve ertesi gün şikayetleri gerilemiştir. Söz konusu hastada MRG bulguları normal saptanmış, ancak steroid ve DMAH tedavisinin ardından nörolojik bulguların ertesi gün tamamen düzelmiş olması, geçici serebral hipoperfüzyona bağlı klinik bir iskemik epizodu düşündürmüştür. Literatürde, çocukluk çağı ALL hastalarında geçici iskemik atak çok nadir olduğu bildirilmiştir (69). ALL hastalarında iskemik inme insidansı düşük olmakla birlikte, bildirilen vakaların çoğu sinovenöz tromboz kaynaklıdır. Örneğin, İtalyan Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Derneği (AIEOP) protokollerine göre tedavi edilen 2.318 çocuk ALL hastasının retrospektif analizinde, iskemik inme prevalansı %0,47 olarak bulunmuş ve tüm vakaların sinovenöz trombozdan kaynaklandığı bildirilmiştir (69). Bu bağlamda,

çalışmamızdaki bu vaka, pediatrik ALL hastalarında MRG ile gösterilemeyen ancak geçici nörolojik bulgularla seyreden iskemik epizotların da göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca MRG bulgularının kişiden kişiye yorum farklılıkları gösterebileceği ve özellikle erken dönemde çekilen görüntülemelerde lezyonların saptanamamış olabileceği ihtimali de göz ardı edilmemelidir. Bu durum, benzer semptomlarla başvuran olguların tanısında yalnızca radyolojik verilerin değil, klinik değerlendirme ve tedaviye yanıtın da dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda, 65 nörolojik komplikasyon olgusunun 59'u (%90,8) için çocuk nöroloji konsültasyonu istenmiş olup, 5 olguda (%7,7) ise beyin ve sinir cerrahisi ekibi tarafından cerrahi müdahale gerçekleştirilmiştir. Bu bulgular, ALL hastalarında gelişen nörolojik komplikasyonların etkin yönetimi için multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda ALL tedavisi sürecinde 291 hastanın 55'inde (%18,9) nörolojik komplikasyon geliştiği ve bu olguların 8'inde (%2,7) kalıcı sekel bırakacak düzeyde nörolojik hasar izlendiği saptanmıştır. Bu sekellerin 3'ünde düşük ayak (%1), 3'ünde hidrosefali (%1) ve 2'sinde hemipleji (%0,7) şeklinde ortaya çıktığı görülmüştür. Bu tez çalışması, tek merkezli ve geniş örneklemli bir hasta grubunu kapsamaması, çocukluk çağı ALL tedavisi sürecinde ortaya çıkan nörolojik komplikasyonları detaylı ve sistematik biçimde incelemesi açısından önemli bir boşluğu doldurmaktadır. Komplikasyonların alt tipleri, ortaya çıkma dönemleri, klinik ve radyolojik özellikleri ile tedavi yaklaşımları ayrıntılı şekilde ele alınmış; özellikle vinkristine bağlı kraniyal nöropatiler, l-asparaginaz ilişkili serebrovasküler tromboz, metotreksat ensefalopatisi, PRES, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ve nadir olarak tanımlanan geçici iskemik atak gibi olguların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi, çalışmanın özgün ve dikkat çekici yönlerinden biri olmuştur. Nörolojik sekellerin klinik sonuçlara etkisinin vurgulanması, görüntüleme ve elektrofizyolojik yöntemlerin tanıdaki yerinin tartışılması ile bu alandaki klinik farkındalık artırılmıştır. Bununla birlikte, çalışmanın retrospektif doğası, bazı nörolojik komplikasyonların elektrofizyolojik ya da nörokognitif testlerle nesnel olarak sınıflandırılmamış olması ve uzun dönem izlem verilerinin eksikliği

metodolojik açıdan sınırlılıklar oluşturmaktadır. Yine de, nadir görülen komplikasyonlara dair verilerin sunulması, tanı ve tedavi süreçlerinde uzmanlıklar arası iş birliğinin ön plana çıkarılması ve nörolojik toksisitelerin izleminde dikkat edilmesi gereken noktaların vurgulanması açısından çalışma, literatüre anlamlı bir katkı sağlamaktadır. Gelecekte yapılacak prospektif ve daha uzun takip süreli çalışmalara ışık tutabilecek nitelikte olan bu tez, pediatrik hemato-onkoloji pratiğinde nörolojik komplikasyonların daha etkin yönetimi için değerli bir referans niteliğindedir.



6.SONUÇLAR

1. Kliniğimizde Ağustos 2020-Nisan 2024 yılları arasında tanı almış 1-18 yaş arasındaki 291 çocukluk çağı ALL hastası retrospektif olarak taranmıştır.

2. Hastaların 120'sinin (%41,2) kız, 171'inin (%58,8) erkek olduğu tespit edilmiş olup; hastalarının ortalama tanı yaşı $6,60 \pm 4,27$ olarak belirlenmiştir. Cinsiyet ile nörolojik komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda hasta popülasyonunun yüksek oranda (%81,1) 10 yaş ve altında olduğu görülüp literatürle uyumlu bulunmuştur.

3. Hastaların 233'ünün (%80,1) B ALL, 58'inin (%19,9) T ALL olduğu tespit edilmiş olup; risk gruplarına göre; 39 hastanın (%13,4) standart risk, 187 hastanın (%64,3) orta risk ve 65 hastanın (%22,3) yüksek riskte bulunduğu saptanmıştır.

4. B ALL grubunda 1-5 yaş arası hastaların (%57,1) T ALL hastalarına(%25,9) oranla daha yüksek oranda saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($X^2=19,576$; $p<0,001$). Bu sonuç literatürle uyumlu bulunmuştur.

5. T ALL grubunda erkek hastaların (%75,9) B ALL hastalarına (%54,5) oranla daha yüksek oranda saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($X^2=8,740$; $p<0,001$). Bu sonuç literatürle uyumlu bulunmuştur.

6. B ALL hastalarının MSS tutulum oranının (%6) T ALL hastalarına göre (%13,8) daha düşük olduğu saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($X^2=4,027$; $p<0,05$). Bu sonuç literatürle uyumlu bulunmuştur.

7.Tüm ALL hastalarımızın (n=291) 55'inde (%18,9) nörolojik komplikasyon gelişmiştir. Bu oran güncel literatürle uyumlu saptanmıştır. 8 hastada iki, 1 hastada 3 nörolojik komplikasyon gelişmiş olup toplam olgu sayısı 65 saptanmıştır.

8. Literatür tarandığında eski çalışmalara oranla yeni yapılan çalışmalarda ALL hastalarında gelişen nörolojik komplikasyonların oranının arttığı görülmüştür, bu durum yeni gelişen tedavilerle sağkalımın arttığını ancak özellikle güncel

protokollerde MSS profilaksisinin kemik iliği dışı relapsı önlemek amacıyla daha agresif biçimde uygulanması, kemoterapi protokollerinde yüksek doz sistemik metotreksat ve üçlü intratekal tedavilerin yoğunlaşması da bu artışı destekleyen bir faktör olarak değerlendirilebilir.

9. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların çoğunluğunun (%52,7) orta risk grubu ALL hastaları olduğu tespit edilmiştir. Bu durum nörolojik komplikasyonlar açısından sadece yüksek risk grubu değil orta risk ve standart risk grubundaki hastaların da sıkı bir şekilde izlenmesi gerektiğini göstermektedir.

10. B ALL grubunun birden fazla nörolojik komplikasyon oranının T ALL grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir olup, istatistiksel olarak anlamlıdır. ($X^2=5,867$; $p<0,05$).

11. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların 21'inin (%38,2) kız, 34'ünün (%61,8) erkek olduğu tespit edilmiştir. Bu oran literatürle uyumludur ancak; cinsiyet ile nörolojik komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

12. Nörolojik komplikasyon gelişen hastaların 16'sının (%29,1) yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği olduğu saptanmıştır. Yüksek risk grubundaki hastaların ise 7'sinin (%46,7) yoğunbakım ihtiyacı olmuştur. Bu bulgu, nörolojik komplikasyonların sadece sıklık yönüyle değil, aynı zamanda şiddet ve yönetim zorluğu açısından da önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Yoğun bakım ihtiyacı, bu hasta grubunda hızlı ve multidisipliner müdahale gereksinimini vurgulayan kritik bir parametre olarak değerlendirilebilir.

13. B ALL hastalarında %17,2 T ALL hastalarında ise %25,9 oranında nörolojik komplikasyon gelişmiş olup; birden fazla nörolojik atak oranı da T ALL'de (%8,6) B ALL'ye (%2,1) göre daha fazladır ve bu fark anlamlı bulunmuştur ($X^2=5,867$; $p<0,05$).

14. T ALL alt tipinde hem hastalık biyolojisinin agresifliği hem de T ALL tipine özel tedavi yoğunluğunun yarattığı ikincil nörolojik toksisite yükü dikkate

alınarak, daha hassas bir izlem stratejisi ve toksisiteye yönelik erken müdahale algoritmaları oluşturulması önem arz etmektedir.

15. 291 ALL hastasının %6,8'inde nöropati, %4,4'ünde nöbet, %2,7'sinde serebrovasküler tromboz, %2,7'sinde ensefalopati, %2'sinde PRES, %1,3'ünde idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, %1'inde hidrosefali, %0,6'sında, intrakraniyal kanama, %0,3'ünde geçici iskemik atak olduğu görüldü.

16. Komplikasyon saptanan 65 olgunun %50,8'inde konvülsiyon, %30,7'sinde yürümekte zorlanma en sık saptanan klinik semptomlardır. Olguların 7'sinde (%10,8) baş ağrısı, 4'ünde (%6,2) ekstremitelerde ağrı, 2'sinde (%3,1) çift görme, 2'sinde (%3,1) bilinç bulanıklığı, 2'sinde (%3,1) alt/üst ekstremitelerde kuvvet kaybı, 2'sinde (%3,1) yüzün sağ tarafında hareketsizlik ve 1'inde (%1,5) göz kapağı düşüklüğü olduğu belirlenmiştir. 6 olguda (%9,2) 2 farklı semptom birlikte görülmüş olup, 1 (%1,5) olguda da 3 farklı semptom birlikte görülmüştür.

17. Nörolojik fizik muayenede olguların 22'sinde (%33,8) kas gücü azalması, 10'unda (%15,4) DTR alınamaması ve 10'unda (%15,4) konfüze bilinç saptanmış olup, bunlar en sık görülen fizik muayene bulgularıdır. Olguların 3'ünde (%4,6) papil ödemi, 1'inde (%1,5) ptosis ve 1'inde (%1,5) periferik fasial paralizi bulgusu bulunduğu belirlenmiştir.

18. Olguların gelişimi dönemlerine göre değerlendirildiğinde; 33 (%50,7) olgu indüksiyon döneminde, 18 (%27,6) olgu reindüksiyon döneminde, 8 (%12,3) olgu konsolidasyon döneminde ve 5 (%7,6) olgu da idame döneminde gelişmiştir. Bu durumda nörolojik komplikasyonlar %50,7 oranla en sık indüksiyon döneminde gerçekleşmiştir.

19. Nöropati olgularının %55'i indüksiyon döneminde, %35'i reindüksiyon döneminde gözlenmiş; hastaların %90'ı son 1 ay içinde vinkristin almıştır. Kliniğimizde kullanılan protokollerde hem indüksiyon hem de reindüksiyon döneminde hastalar, yoğun vinkristin tedavisi almaktadır, bu sonuç literatürü destekler nitelikte olup, vinkristinin kümülatif etkisi ile nöropati arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

20. Nöropati tanısı alan hastaların yalnızca %50'sine EMG çekilmiş ve EMG uygulanan hastaların %40'ında aksonal hasarlanma saptanmıştır.

21. EMG çekilebilen hastaların kısıtlı olması çalışmamızdan elde edilen bulguların objektif olarak doğrulanabilirliğini sınırlayan önemli bir metodolojik sınırlılık olarak değerlendirilmektedir. Küçük yaş grubundaki hastalarda iş birliği zorlukları, sedasyon ihtiyacı ve klinik önceliklerin değişkenliği gibi etkenler nedeniyle EMG uygulamasının sınırlı kalması anlaşılır bir durumdur; ancak bu kısıtlılık, nöropati tanısının çoğu zaman yalnızca klinik değerlendirmeye konulmasına neden olmuştur.

22. Nöropati olarak tanımlanan 2 olgudan birisinde ptozis, diğerinde fasiyal paralizisi gözlemlenmiş olup; bu olgular kraniyal nöropati olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular, literatürde vinkristine bağlı kraniyal sinir tutulumlarının nadir de olsa raporlandığını desteklemektedir. Bu nadir komplikasyonların tanımlanması ve erken fark edilmesi açısından tez çalışmamız literatürü desteklemektedir.

23. Serebrovasküler tromboz olgularının %75'i indüksiyon döneminde tanı almış olup, %75'i son bir hafta içerisinde L-asparaginaz tedavisi almıştır. Bu bulgu literatürde de tanımlanan Lasparaginazın trombojenik potansiyelini destekler niteliktedir. Özellikle L asparaginaz tedavisi sonrası ALL hastaları tromboz yönünden yakın takip edilmelidir.

24. Serebrovasküler tromboz olgularının %75'i konvülsiyon, %25'i baş ağrısı sonrasında çekilen MRG ile tanı almıştır. %62,5 serebrovasküler tromboz olgusunun nörolojik muayenesi normal saptanmıştır. Özellikle ALL tedavisinin indüksiyon fazında gelişen konvülsiyon ve baş ağrısı yakınmalarında nörolojik muayene bulgularına bakılmaksızın beyin MRG'nin gecikmeksizin yapılması gerektiği düşünülmektedir. Bu gereklilik sekellerin önlenmesi açısından önemlidir.

25. Serebrovasküler tromboz olgularının tamamına DMAH tedavisi başlanmıştır ancak 1olguya cerrahi olarak trombektomi yapılması gerekmiştir. Bu vaka, literatürde nadiren bildirilen cerrahi müdahale gereksinimine dikkat çekmekle birlikte, çocukluk çağı ALL'de nörovasküler komplikasyonların bireysel ve dinamik değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamız bu yönüyle, tanı ve

tedavi sürecinde multidisipliner yaklaşımın gerekliliğini vurgularken literatüre özgün katkı sunmaktadır.

26. Serebrovasküler tromboz olgularını önleyebilmek için profilaktik ürün desteği (TDP) gereksinimi konusunda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Çalışmamız bu konu özelinde Lasparaginaz tedavisi öncesinde TDP desteği konusunda dosya verilerine ulaşamadığından yetersizdir.

27. Ensefalopati tanısı hastaların %62,5'ine reindüksiyon evresinde konulmuş olup, tüm hastaların (%100) çoklu metotreksat maruziyeti öyküsü mevcut olup, ayrıca 5 hasta (%62,5) son 10 gün içinde intratekal metotreksat almıştır. Bu bulgu, metotreksat'e bağlı nörotoksisite riskinin reindüksiyon evresinde arttığını ve bu evrede klinik uyanıklığın artırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

28. Ensefalopati olgularının tamamına MRG ile tanı konulmuş olup, %75'ine EEG çekilmiş, bu olguların yalnızca birinde nonspesifik anormal elektriksel aktivite izlenmiştir. Geriye kalan 5 (%62,5) hastada EEG'nin tamamen normal sınırlarda olması, metotreksat ensefalopatisinde EEG'nin tanıdaki duyarlılığının sınırlı olduğunu ortaya koymaktadır.

29. Çalışmamız ensefalopatinin, nadir fakat heterojen klinik ve radyolojik bulgularla seyreden bir komplikasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle semptom temelli yaklaşım ve nörogörüntüleme ile erken tanı konulmasının, gereksiz tedavi kesintilerini önleyerek tedavi sürekliliğini desteklediği ve literatüre bu bağlamda katkı sunduğu düşünülmektedir.

30. Çalışmamızdaki PRES olgularının tamamı tedavinin indüksiyon döneminde tanı almıştır. Bu dönemde kullanılan metotreksat ve vinkristin tedavisi PRES patogenezinde etkili olduğu düşünülmekte ve literatürle desteklenmektedir.

31. Tüm PRES olguları konvülsiyon geçirmiş olup tamamında eşlik eden hipertansiyon saptanmıştır. Bu sonuç literatürü destekler nitelikte olup; PRES'in patogenezinde serebral otonöregülasyonun bozulmasının merkezi rol oynadığını göstermektedir.

32. Çalışmamızdaki PRES olgularının tamamı sekelsiz iyileşmiştir ancak literatürde PRES olgularında uzun dönemde epilepsi sıklığının arttığı belirtilmiş olup bu olguların uzun dönem izlenmesi gerekmektedir. Çalışmamız süresi boyunca hastalarımızın uzun dönem izlenememiş olması çalışmamızın kısıtlılığını göstermektedir.

33. Çalışmamızdaki PRES olgularından 2'sinde (%33,3) hiponatremi saptanmış olup, bu bulgu literatürde PRES'in patofizyolojisiyle ilişkilendirilen potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. ALL hastalarına PRES gelişimini önleyebilmek adına özellikle indüksiyon tedavisi döneminde yakın elektrolit takibi ve gerekirse desteğinin yapılması gerekmektedir.

34. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olgularının tamamında baş ağrısı, %50'sine eşlik eden çift görme semptomu mevcuttur. Tüm olguların MRG'si normal saptanmış ve tanı BOS Basıncının yüksek ölçülmesiyle konulmuştur. Tüm olguların tedavisine asetozolamid eklenmiştir. ALL tedavi sürecinde şiddetli baş ağrısı yakınması olan hastalarda görüntüleme bulguları normal ise idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon mutlaka akla gelmeli ve tedaviye erken başlanmalıdır.

35. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olgularının birisi (%25), dirençli seyretmiş olup, bu hastaya beyin cerrahisi tarafından müdahale edilerek ventriküloperitoneal şant takılmıştır. Bu özel durum, çocukluk çağı ALL'ye sekonder gelişen idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon olgularında cerrahi tedavi gereksiniminin nadir ve dirençli olgularda görülmesi nedeniyle literatür açısından dikkat çekicidir; bu yönüyle çalışmamız hem klinik yaklaşıma dair farkındalığı artırmakta hem de literatüre özgün katkı sağlamaktadır.

36. Geçici iskemik atak olarak değerlendirilen bir olgu (%0,3) pediatrik ALL hastalarında MRG ile gösterilemeyen ancak geçici nörolojik bulgularla seyreden iskemik epizotların da göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, benzer semptomlarla başvuran olguların tanısında yalnızca radyolojik verilerin değil, klinik değerlendirme ve tedaviye yanıtın da dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

37. Akut lenfoblastik lösemi hastalarının nörolojik komplikasyonları yönetilirken multidisipliner çalışılmış olup; 65 olgudan 56'sı (%86,1) çocuk nörolojiye konsülte edilmiş ve önerileri alınmış olup, 9'u (%13,8) konsülte edilmemiştir.

38. Bu tez çalışması, çocukluk çağı ALL hastalarında gelişen nörolojik komplikasyonları klinik, radyolojik ve tedavi yaklaşımları açısından çok yönlü değerlendirerek, alana özgün katkılar sunmuş; özellikle nadir görülen komplikasyonların detaylı analiziyle literatürdeki boşlukları doldurmuştur. Bununla birlikte, çalışmanın retrospektif tasarımı, tüm hastalarda elektrofizyolojik ve nörokognitif değerlendirmelerin yapılamamış olması ve uzun dönem izlem verilerinin yetersizliği gibi metodolojik sınırlılıklar, bazı sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamaktadır. Bu durum, gelecekte yapılacak prospektif ve çok merkezli çalışmalara duyulan gereksinimi ortaya koymaktadır.

KAYNAKÇA

1. Keleş H. Tedavisi tamamlanmış remisyondaki çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi hastalarının tedavi ilişkili nörolojik komplikasyonlarının değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık]. Gaziantep Üniversitesi; 2021.
2. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, vd. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. J Clin Oncol. 20 Eylül 2015;33(27):2938-48.
3. Wu NL, Krull KR, Cushing-Haugen KL, Ullrich NJ, Kadan-Lottick NS, Lee SJ, vd. Long-term Neurocognitive and Quality of Life Outcomes in Survivors of Pediatric Hematopoietic Cell Transplant. J Cancer Surviv. Haziran 2022;16(3):696-704.
4. Khan RB, Hudson MM, Ledet DS, Morris EB, Pui CH, Howard SC, vd. Neurologic morbidity and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective cross-sectional study. J Cancer Surviv. Aralık 2014;8(4):688-96.
5. Baytan B, Evim MS, Güler S, Güneş AM, Okan M. Acute Central Nervous System Complications in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric Neurology. 01 Ekim 2015;53(4):312-8.
6. Örs FH. 01.01.2009-01.01.2020 tarihleri arasında ondokuz mayıs üniversitesi tıp fakültesi çocuk hematoloji kliniğinde akut lenfoblastik lösemi tanısı alan hastaların takibinde gelişen nörolojik semptom ve komplikasyonların retrospektif olarak incelenmesi [Tıpta Uzmanlık]. Ondokuz Mayıs Üniversitesi; 2021.
7. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. Lancet Oncol. Mart 2008;9(3):257-68.
8. Yümlü K. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. Kocatepe Tıp Dergisi [İnternet]. 01 Nisan 2015 [a.yer 08 Nisan 2025];16(1). Erişim adresi: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.18229/ktd.89419>
9. Derneği. TH. Çocuk ve Ergenlerde Akut Lenfoblastik Lösemide Tanı ve İzlem Ölçütleri. İçinde: Ulusal Tedavi Kılavuzu. 2011. s. 81-95.
10. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. New England Journal of Medicine. 15 Ekim 2015;373(16):1541-52.
11. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2014;64(2):83-103.

12. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet. 22 Mart 2008;371(9617):1030-43.
13. Mejía,Fajardo,Flores A Aguilar H JM,Gutiérrez A. Environmental factors determining the presence of acute lymphoblastic leukemia in children. Gac Med Mex. 2007;143(1):31-6.
14. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 10 Eylül 2020;105(11):2524-39.
15. Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk Çağında Akut Lenfoblastik Lösemi. aktd. 31 Aralık 2018;27(4):483-99.
16. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (PDQ®): Patient Version. İçinde: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [a.yer 10 Nisan 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65947/>
17. (PDF) Symptoms of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Red Flags to Recognize Leukemia in Daily Practice. ResearchGate [Internet]. 22 Ekim 2024 [a.yer 14 Nisan 2025]; Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/38068394_Symptoms_of_Childhood_Acute_Lymphoblastic_Leukemia_Red_Flags_to_Recognize_Leukemia_in_Daily_Practice
18. Lustosa de Sousa DW, de Almeida Ferreira FV, Cavalcante Félix FH, de Oliveira Lopes MV. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 01 Temmuz 2015;37(4):223-9.
19. Jaime-Pérez JC, García-Arellano G, Herrera-Garza JL, Marfil-Rivera LJ, Gómez-Almaguer D. Revisiting the complete blood count and clinical findings at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: 10-year experience at a single center. Hematology, Transfusion and Cell Therapy. 01 Ocak 2019;41(1):57-61.
20. Guzelkucuk Z, Yılmaz E, Isik M, Sivri M, Yaralı HN. Kemik ve eklem ağrısı ile başvuran akut lenfoblastik lösemili çocuk hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi. Med J SDU. 30 Aralık 2021;28(4):607-11.
21. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 04 Nisan 2020;395(10230):1146-62.
22. Bernard SC, Abdelsamad EH, Johnson PA, Chapman DL, Parvathaneni M. Pediatric Leukemia: Diagnosis to Treatment – A Review [Internet]. Harrisburg University of Science and Technology; 2020. Erişim adresi: https://digitalcommons.harrisburgu.edu/biotechnology_faculty-works/1/

23. Pillai PM, Carroll WL. Acute Lymphoblastic Leukemia. İçinde: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 7. bs Amsterdam: Elsevier; 2022. s. 413-38.
24. Stutterheim J, Schrappe M, Biondi A, Conter V, Leoni V. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Standard Clinical Practice Document. European Society for Paediatric Oncology (SIOP Europe) & ERN PaedCan; 2023.
25. DM C. ALL IC-BFM 2009 Treatment Protocol. TRIAL STEERING COMMITTEE.; 2009.
26. Larson RA. Managing CNS disease in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 02 Ocak 2018;59(1):3-13.
27. Thastrup M, Duguid A, Mirian C, Schmiegelow K, Halsey C. Central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia: challenges and solutions. *Leukemia*. 2022;36(12):2751-68.
28. Wu SY, Short NJ, Nasr L, Dabaja BS, Fang PQ. Central Nervous System Prophylaxis and Treatment in Acute Leukemias. *Curr Treat Options Oncol*. Aralık 2022;23(12):1829-44.
29. Pui CH, Evans WE. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 12 Ocak 2006;354(2):166-78.
30. Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev*. Aralık 2019;38(4):595-610.
31. Rel AI. Childhood ALL 1st relapse guidance. 2019;
32. Cruz-Chávez DA, López-Pérez BJ, Solórzano-Gómez E, Venta-Sobero JA, Flores-Villegas LV, Toledo-Lozano CG, vd. Neurological Involvement in Pediatric Patients with Acute Leukemia: A Retrospective Cohort. *Children (Basel)*. 23 Ağustos 2022;9(9):1268.
33. Kranjčec I, Rajačić N, Janjić T, Kukuruzović M, Jadrijević-Cvrlje F, Pavlović M, vd. Acute Neurotoxicity in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma: A 10-Year Single-Centre Experience. *Children*. Ocak 2025;12(1):31.
34. Parasole R, Petruzzello F, Menna G, Mangione A, Cianciulli E, Buffardi S, vd. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk Lymphoma*. Haziran 2010;51(6):1063-71.
35. Banerjee J, Niinimäki R, Lähtenmäki P, Hed Myrberg I, Arola M, Riikonen P, vd. The spectrum of acute central nervous system symptoms during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(2):e27999.

36. Aydin Köker S, Gözmen S, Demirağ B, Ünalp A, Karapinar TH, Oymak Y, vd. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience. *Neurol Sci.* 01 Eylül 2021;42(9):3681-6.
37. Krocza S, Stepien K, Witek-Motyl I, Klekawka T, Kapusta E, Biedron A, vd. Polyneuropathy in Acute Lymphoblastic Leukemia Long-Term Survivors: Clinical and Electrophysiological Characteristics With the Impact of Radiotherapy. *Front Pediatr.* 2020;8:526235.
38. Li T, Kandula T, Cohn RJ, Kiernan MC, Park SB, Farrar MA. Prospective assessment of vincristine-induced peripheral neuropathy in paediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Neurophysiology.* 01 Ekim 2023;154:157-68.
39. Adil MK, Ali Z, Arshad U, Fawad U. Vincristine induced neurotoxicity in children who underwent chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia and Wilms tumor. *Pak J Med Sci.* 2021;37(5):1331-4.
40. Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C, Thomas K, Hutchinson RJ, Wells EM, vd. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst.* Mart 2015;20(1):37-46.
41. Anastasopoulou S, Eriksson MA, Heyman M, Wang C, Niinimäki R, Mikkel S, vd. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with acute lymphoblastic leukemia: Clinical characteristics, risk factors, course, and outcome of disease. *Pediatr Blood Cancer.* Mayıs 2019;66(5):e27594.
42. Chen TH. Childhood Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Clinicoradiological Characteristics, Managements, and Outcome. *Front Pediatr.* 11 Eylül 2020;8:585.
43. Darwish AH. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children:: A Prospective Follow-up Study. *J Child Neurol.* 01 Ocak 2020;35(1):55-62.
44. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, vd. Methotrexate-Induced Neurotoxicity and Leukoencephalopathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 20 Mart 2014;32(9):949-59.
45. Levinsen M, Harila-Saari A, Grell K, Jonsson OG, Taskinen M, Abrahamsson J, vd. Efficacy and Toxicity of Intrathecal Liposomal Cytarabine in First-line Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* Kasım 2016;38(8):602.
46. Mateos MK, Marshall GM, Barbaro PM, Quinn MCJ, George C, Mayoh C, vd. Methotrexate-related central neurotoxicity: clinical characteristics, risk factors and genome-wide association study in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 11 Şubat 2021;107(3):635-43.

47. Sandoval C, Kutscher M, Jayabose S, Tenner M. Neurotoxicity of Intrathecal Methotrexate: MR Imaging Findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. Ekim 2003;24(9):1887-90.
48. Ochs JJ, Bowman WP, Pui CH, Abromowitch M, Mason C, Simone JV. Seizures in childhood lymphoblastic leukaemia patients. *Lancet*. 22 Aralık 1984;2(8417-8418):1422-4.
49. Li R, Tang JH, Zhang BB, Shi XY, Dai YY, Qu R. Clinical Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia With Epilepsy Seizures. *Front Neurol*. 10 Mayıs 2022;13:824268.
50. Kieslich M, Porto L, Lanfermann H, Jacobi G, Schwabe D, Böhles H. Cerebrovascular complications of L-asparaginase in the therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. Haziran 2003;25(6):484-7.
51. Zuurbier SM, Lauw MN, Coutinho JM, Majoie CBLM, Holt B van der, Cornelissen JJ, vd. Clinical Course of Cerebral Venous Thrombosis in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 01 Temmuz 2015;24(7):1679-84.
52. Goyal G, Bhatt VR. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. *Future Oncol*. 2015;11(17):2459-70.
53. Rakez R, Boufrikha W, Lakhal S, Boughammoura A, Laatiri MA. The diagnostic dilemma of idiopathic intracranial hypertension in a child with acute lymphoblastic leukemia: COVID-19 or cytosine arabinoside? *BMC Neurol*. 02 Mayıs 2022;22(1):163.
54. Nurgat ZA, Alzahrani H, Lawrence M, Mannan A, Ashour M, Rasheed W, vd. Intracranial hypertension secondary to high dose cytosine arabinoside - A case study. *J Infect Chemother*. Mayıs 2017;23(5):319-22.
55. Vartzelis G, Lancaster D, Fallon P. Intracranial hypertension in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. Mart 2009;52(3):418-20.
56. Xin N, Fen Z, Li C, Yan X, Runming J. Intracranial Hemorrhage Following Oral Low-Dose Methotrexate After Multiple Toxicities Caused by High-Dose Methotrexate in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Pharmacol*. 19 Eylül 2019;10:1072.
57. Intusoma U, Nakorn CN, Chotsampancharoen T. Intracranial Hemorrhage in Childhood Acute Leukemia: Incidence, Characteristics, and Contributing Factors. *Pediatr Neurol*. Ekim 2019;99:23-30.
58. Özcan AS. Akut lenfoblastik lösemi tanısı ile ALL IC BFM 2009 protokolü alan çocuklarda hastalık ve tedavi ilişkili nörolojik toksisitenin değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [Ankara]: T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA ŞEHİR HASTANESİ; 2021.
59. Liu X, Zou Y, Zhang L, Guo Y, Chen Y, Yang W, vd. A Novel Risk Defining System for Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia From CCCG-ALL-2015 Group. *Front Oncol*

[Internet]. 28 Şubat 2022 [a.yer 21 Mayıs 2025];12. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.841179/full>

60. Gupta S, Teachey DT, Chen Z, Rabin KR, Dunsmore KP, Larsen EC, vd. Sex-Based Disparities in Outcome in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Report. *Cancer*. 01 Mayıs 2022;128(9):1863-70.

61. Dudeja S, Gupta S, Sharma S, Jain A, Sharma S, Jain P, vd. Incidence of vincristine induced neurotoxicity in children with acute lymphoblastic leukemia and its correlation with nutritional deficiencies. *Pediatr Hematol Oncol*. Eylül 2019;36(6):344-51.

62. Jeenia FT, Sojib FA, Rahman S, Ara T, Khan R, Tanin JU. Neuroprotective Effect of Vitamin B6 and Vitamin B12 against Vincristine- Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter Trial | Auctores [Internet]. 2022 [a.yer 22 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.auctoresonline.org/article/neuroprotective-effect-of-vitamin-B6-and-vitamin-b12-against-vincristine-induced-peripheral-neuropathy-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-multicenter-trial>

63. Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, Dix D, Price VE, Wang H, vd. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. *Blood*. 10 Aralık 2009;114(25):5146-51.

64. Xiao X, Chu SJ, Tang JH, Zhang LY, Zhang BB. Leukoencephalopathy in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy: a retrospective monocenter study. *Translational Cancer Research* [Internet]. 28 Şubat 2023 [a.yer 25 Nisan 2025];12(2). Erişim adresi: <https://tcr.amegroups.org/article/view/71372>

65. Kim SJ, Im SA, Lee JW, Chung NG, Cho B, Kim HK, vd. Predisposing factors of posterior reversible encephalopathy syndrome in acute childhood leukemia. *Pediatr Neurol*. Aralık 2012;47(6):436-42.

66. Aulakh P, Fatakhov E, Koch CF, Kapil S. Posterior reversible encephalopathy syndrome with documented hyponatraemia. *BMJ Case Rep*. 31 Temmuz 2013;2013:bcr2013009311.

67. Sönmez Şahin Ş, Yüksel Karatoprak E, İçağasıoğlu DF. Idiopathic intracranial hypertension in children: Etiological features and treatment modalities. *Ümraniye Pediatri Dergisi*. 2024;4(3):108.

68. Ramadanova K, Hoff H, Gökbuğet N, Reuner U, Hamann S, Ehninger G, vd. Toxic non-resorptive internal hydrocephalus as a result of haemorrhagic ventriculitis during induction chemotherapy of Bcr-Abl positive acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Hematol*. Şubat 2010;89(2):221-3.

69. Santoro N, Giordano P, Del Vecchio GC, Guido G, Rizzari C, Varotto S, vd. Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *J Pediatr Hematol Oncol.* Mart 2005;27(3):153-7.

