



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YENİ TANI AKUT LÖSEMİLERDE HASTALIK VE
İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ
KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gözde MİSKUTULAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2024



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**YENİ TANI AKUT LÖSEMİLERDE HASTALIK VE
İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ
KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gözde MİSKUTULAR

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ali FETTAH**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, tezimin her aşamasında bütün bilgi ve birikimlerini sabırla benimle paylaşan, çalışma hayatım boyunca hekimliğini örnek alacağım, çok değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ali FETTAH'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlere kıymetli bilgi ve tecrübelerini aktaran, iyi bir çocuk hekimi olmamız için canla başla çalışan değerli hocalarım ve uzmanlarıma,

Tezimin tüm aşamalarında bana destek olan, kendilerini tanıdığım için şanslı hissettiğim Uzm. Dr. Fatma Tuba YILDIRIM ve Uzm. Dr. Volkan KÖSE'ye,

Pediatric eğitiminin tüm zorluklarını birlikte göğüslediğimiz, her an birbirimize destek olduğumuz, yeri geldiğinde ailemizden çok birbirimizi gördüğümüz çok kıymetli eşkıdemlerim ve çalışma arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri ve özverileri olan, sevgilerini ve merhametlerini benden esirgemeyen, her kararında arkamda, her an yanımda olduklarını bildiğim canım annem Ayşe MİSKUTULAR ve canım babam Aziz İbrahim MİSKUTULAR'a,

Bir kız kardeşe sahip olma şansını bana yaşatan, dert ortağım canım kardeşim Gizem MİSKUTULAR'a,

Minnetle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gözde MİSKUTULAR

Ankara, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AKUT LÖSEMİLER	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.5. Sınıflandırma.....	6
2.1.5.1. Morfolojik sınıflama	6
2.1.5.2. İmmünojenotipik sınıflama.....	8
2.1.5.3. Sitogenetik ve moleküler sınıflama.....	10
2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular.....	11
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	12
2.1.8. Tanı	15
2.1.9. Ayırıcı Tanı	17
2.1.10. Prognostik Faktörler ve Risk Sınıflaması	18
2.2. TEDAVİ.....	23
2.2.1. Akut Lenfoblastik Lösemide Tedavi.....	23
2.2.2.1. Remisyon indüksiyonu.....	23
2.2.2.2. Konsolidasyon.....	24
2.2.2.3. İdame.....	24
2.2.2.4. Merkezi sinir sistemi koruyucu tedavi	24
2.2.2.5. Hematopoietik kök hücre nakli	25
2.2.2. Akut Myeloid Lösemide Tedavi	25
2.3. KOMPLİKASYONLAR.....	26
2.3.1. Tümör Lizis Sendromu	27

2.3.2. Mediastinal Kitleler ve Vena Cava Süperior Sendromu	27
2.3.3. Koagülopati	28
2.3.4. Hiperlökositoz/Lökostaz	29
2.3.5. Nörolojik Komplikasyonlar	30
2.3.6. Enfeksiyonlar	31
2.3.7. Tiflit	32
2.3.8. Oral Mukozit	33
2.3.9. Pankreatit.....	33
2.3.10. Hepatotoksisite	33
2.3.11. Adrenal Yetmezlik	34
2.3.12. Diğer Komplikasyonlar	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE TÜRÜ	36
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE HASTA SEÇİMİ.....	36
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri	36
3.2.2. Dahil Edilmeme Kriterleri	36
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	37
3.4. ETİK ONAY	46
3.5. İSTATİKSEL ANALİZ	46
4. BULGULAR	47
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	47
4.2. HASTALARIN SOYGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ	49
4.3. HASTALARIN BAŞVURU ŞİKAYETLERİ VE ÖZELLİKLERİ.....	50
4.4. HASTALARIN TANI ANINDAKİ FİZİK MUAYENE BULGULARI	52
4.5. HASTALARIN TANI ANINDAKİ LABORATUVAR DEĞERLERİ	54
4.6. HASTALARIN TANI ANINDAKİ RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME BULGULARI.....	61
4.7. HASTALARIN TANI ANINDAKİ KEMİK İLİĞİ ASPİRASYON YAYMALARI, KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ, BEYİN OMURİLİK SIVISI İNCELEMELERİ VE OFTALMOLOJİK MUAYENE BULGULARI.....	63
4.8. HASTALARIN MORFOLOJİK VE SİTOGENETİK SINIFLAMA, İMMÜN FENOTİPLEME ÖZELLİKLERİ VE RİSK GRUPLARI DAĞILIMI	65
4.9. HASTALARIN MORFOLOJİK VE SİTOGENETİK SINIFLAMA, İMMÜN FENOTİPLEME ÖZELLİKLERİ VE RİSK GRUPLARI DAĞILIMI	68
4.10. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ ENFEKSİYON KOMPLİKASYONLARI	70

4.11. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ ESNASINDA GÖRÜLEN ENFEKSİYON Komplikasyonlarına Ait Klinik Belirti ve Bulgular.....	73
4.12. HASTALARDA KATETER VARLIĞI VE KATETER İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR.....	75
4.13. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLARI	76
4.14. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ ENDOKRİNOLOJİK KOMPLİKASYONLARI.....	77
4.15. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ GASTROENTEROLOJİK KOMPLİKASYONLARI	80
4.16. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ NEFROLOJİK KOMPLİKASYONLARI	82
4.17. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ ALLERJİK KOMPLİKASYONLARI	82
4.18. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ UYUM BOZUKLUKLARI	84
4.19. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ SONUNDA TEDAVİYE YANITLARININ VE REMİSYON DURUMLARININ DEĞERLENDİRMESİ....	84
4.20. HASTALARA TANI ANI VE İNDÜKSİYON TEDAVİSİ ESNASINDA YAPILAN TRANSFÜZYONLARIN ÖZELLİKLERİ.....	86
5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇLAR	127
KAYNAKLAR	139
EKLER.....	153
Ek-1. Etik Onam Formu.....	153

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABS	: Mutlak Blast Sayısı
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AL	: Akut Lösemi
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ANC	: Mutlak Nötrofil Sayısı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
CD	: Cluster Of Designation
CR	: Tam Remisyon
CRP	: C-Reaktif Protein
CTCAE	: Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri
DBK	: Demir Bağlama Kapasitesi
DEB	: Diepoksibütan
DM	: Diyabetes Mellitus
EBV	: Epstein-Barr Virüs
EEG	: Elektroensefalogram
EFS	: Olaysız Sağkalım
EKO	: Ekokardiyografi
ES	: Eritrosit Süspansiyon
FAB	: French-American-British
FCM	: Akım Sitometri
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
GGT	: Gama-Glutamil Transferaz

Gİ	: Gastrointestinal
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HHA	: Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal
HLH	: Hemofagositik Lenfhistiyositoz
HRG	: Yüksek Risk Grubu
HTLV-1	: İnsan T-Hücresi Lenfotropik Virüsü 1
Ifi	: İnvaziv Fungal Enfeksiyon
IG	: Immunglobulin
INR	: International Normalized Ratio
IV	: İntravenöz
İKK	: İntrakraniyal Kanama
JMML	: Juvenil Miyelomonositik Lösemi
Kİ	: Kemik İliği
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LP	: Lomber Ponksiyon
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MPAL	: Karışık Fenotipik Akut Lösemiler
MRD	: Minimal Kalıntı Hastalık
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG	: Orta Risk Grubu
MTX	: Metotreksat
NAC	: N-Asetil Sistein
NCI	: Ulusal Kanser Enstitüsü
NGS	: Yeni Nesil Dizileme Analizi
NK	: Natural Killer
PAAG	: Postero-Anterior Akciğer Grafisi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyon
PFO	: Patent Foramen Ovale
PGR	: Prednizona İyi Yanıt

PPR	: Prednizona Kötü Yanıt
PRES	: Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu
PT	: Protrombin Zamanı
PTH	: Parathormon
RT	: Radyoterapi
SIADH	: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınım Sendromu
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromunu
SRG	: Standart Risk Grubu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVK	: Santral Venöz Kateter
SVT	: Sinüs Ven Trombozu
SYVP	: Solunum Yolu Viral Panel
TCR	: T Hücre Reseptörü
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TLP	: Travmatik Lomber Ponksiyon
TLS	: Tümör Lizis Sendromu
TS	: Trombosit Süspansiyonu
USG	: Ultrasonografi
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VCSS	: Vena Cava Superior Sendromu
WBC	: Beyaz Küre Sayısı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
YDIP	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
6-MP	: 6-Merkaptopürin

TABLÖLAR

Tablo 1. Lösemi etiyolojisinde insidans artışına neden olan faktörler	5
Tablo 2. Akut miyeloid lösemiye yatkınlık sağlayan edinilmiş durumlar	6
Tablo 3. Akut lenfoblastik lösemilerin FAB sınıflamasına göre morfolojik özellikleri.....	7
Tablo 4. Akut miyeloid lösemilerin FAB sınıflamasına göre morfolojik özellikleri ..	7
Tablo 5. Akut lenfoblastik lösemide immünolojik alt tipler ve klinik özellikleri	9
Tablo 6. Akut miyeloid lösemide immünolojik alt tipler	9
Tablo 7. Lösemi ilişkili belirtiler, klinik ve laboratuvar bulgular	14
Tablo 8. Çocukluk çağı lösemi tanısında gerekli temel incelemeler.....	15
Tablo 9. Çocukluk çağı akut lösemisinde ayırıcı tanılar	18
Tablo 10. Akut lenfoblastik lösemi risk gruplaması	20
Tablo 11. Akut lenfoblastik lösemilerde prognostik faktörler	22
Tablo 12. Akut myeloblastik lösemi hastalarının risk grubu dağılımı	41
Tablo 13. TURK-ALL 2023 protokolü indüksiyon tedavisi	42
Tablo 14. AML-BFM 2019 1. ve 2. İndüksiyon Tedavi Protokolleri	42
Tablo 15. NCI CTCAE sürüm 5.0 hepatobiliyer toksisite derecelendirmesi	45
Tablo 16. Hastaların demografik özellikleri.....	48
Tablo 17. Hastaların soygeçmiş özellikleri	50
Tablo 18. Hastaların başvuru şikayetleri ve özellikleri	51
Tablo 19. Hastaların tanı anındaki fizik muayene bulguları	53
Tablo 20. Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı ve periferik yayma özellikleri....	55
Tablo 21. Hastaların tanı anındaki koagülasyon parametreleri	56
Tablo 22. Hastaların tanı anındaki kan gruplarının dağılımı.....	56
Tablo 23. Hastaların tanı anındaki biyokimyasal parametrelerinin dağılımı	58
Tablo 24. Hastaların tanı anında nutrisyonel, hormonal ve vitamin parametrelerinin dağılımı	60
Tablo 25. Hastaların tanı anındaki radyolojik görüntüleme bulguları	62
Tablo 26. Hastaların tanı anındaki kemik iliği aspirasyon yayma ve biyopsi bulgularına, BOS bulgularına ve oftalmolojik bulguları.....	64

Tablo 27. Hastaların morfolojik, sitogenetik sınıflama, immün fenotipleme, risk gruplarına ilişkin verilerin dağılımı	66
Tablo 28. Hastaların tanı anında ve takipte yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacına ilişkin verilerin dağılımı	67
Tablo 29. İndüksiyon tedavisi sonrası laboratuvar ve klinik tümör lizis sendromu ilişkili biyokimyasal parametreler.....	69
Tablo 30. İndüksiyon tedavisi ilişkili enfeksiyon komplikasyonları.....	72
Tablo 31. İndüksiyon tedavisi esnasında görülen enfeksiyon komplikasyonlarına ait klinik bulgular	74
Tablo 32. Hastalarda kateter varlığına ve kateter ilişkili görülen komplikasyonlara ait özelliklerin dağılımı	76
Tablo 33. İndüksiyon tedavisi ilişkili nörolojik komplikasyonları	77
Tablo 34. Hastaların indüksiyon tedavisi ilişkili endokrinolojik komplikasyonlarına ait özelliklerinin dağılımı ve bu özelliklerinin karşılaştırılması	79
Tablo 35. İndüksiyon tedavisi ilişkili gastroenterolojik komplikasyonlar	81
Tablo 36. İndüksiyon tedavisi ilişkili nefrolojik komplikasyonlar	82
Tablo 37. İndüksiyon tedavisi ilişkili allerjik komplikasyonlar	83
Tablo 38. Hastaların indüksiyon tedavisi sonunda tedaviye yanıtları ve remisyon durumları	85
Tablo 39. Hastalara tanı anı ve indüksiyon tedavisi esnasında yapılan transfüzyonlara ait özelliklerin dağılımı ve bu özelliklerinin karşılaştırılması.....	88

ŞEKİLLER

Şekil 1. Akut lenfoblastik lösemi hastalarının risk grubu dağılımı 40



ÖZET

Amaç: Akut lösemiler çocukluk çağının en sık görülen malignitesidir. Geçmişten günümüze tanı ve tedavi açısından birçok gelişme sağlanmış olmakla birlikte morbidite ve mortalitenin en sık nedeni tanı ve tedavi esnasında görülen komplikasyonlardır. Yeni tanı akut lösemi hastalarında erken dönem komplikasyonların tanınması ve tedavi edilmesi hastaların prognozu açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmamız yeni tanı akut lösemi hastalarındaki risk faktörleriyle hastalık ve indüksiyon tedavisi ilişkili erken komplikasyonların doğru ve etkin şekilde tanınıp tedavi edilerek hastalığın seyrinde sağ kalım oranına olan etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde Kasım 2022 - Mart 2024 tarihleri arasında akut lösemi tanısı alan ve takip edilen 1ay - 18 yaş arası 45 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların; tanı yaşı, cinsiyeti, ve prenatal özellikleri, ailelerinin demografik özellikleri, başvuru şikayetleri, tanı anındaki fizik muayene bulguları, tanı anındaki laboratuvar tetkikleri ve periferik yayma bulguları, görüntüleme tetkikleri, tanı anındaki hastalık ilişkili komplikasyonlar (metabolik bozukluklar, lökostaz, koagülopati, mediasten tutulumu, santral sinir sistemi tutulumu, göz tutulumu, kemik tutulumu), kemik iliği incelemesi, immün fenotip ve sitogenetik testler, tanı anında risk grubu, tedavi protokolü, indüksiyon tedavisi ilişkili komplikasyonlar (tümör lizis sendromu, akut böbrek hasarı, febril nötropeni ve ilişkili enfeksiyonlar, kültür üremeleri, tedavi süresince yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, oral mukozit, tiflit, tromboz, katater ilişkili komplikasyonlar, konvülzyon, nöropati, uygunsuz antidiüretik hormon salınım sendromu (SIADH), steroid kullanımı ilişkili hiperglisemi, adrenal yetmezlik, transaminaz yüksekliği, hipertansiyon, ilaç alerjisi, transfüzyon ihtiyacı ve ilişkili komplikasyonlar, davranış ve uyum bozuklukları ve yönetimi), indüksiyon tedavisi sonrası kemik iliği değerlendirmesi ve minimal kalıntı hastalık (MRD) sonuçları, akut lenfoblastik lösemi hastalarında 8.gün steroid yanıtı, 15. gün kemik iliği incelemesi ve MRD sonuçları, indüksiyon tedavisi ilişkili exitus durumu retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 45 olgunun 25'i (%55,6) erkek 20'si (%44,4) kızdı. Hastaların ortalama yaşı $86,9 \pm 62,1$ aydı. Başvuru şikayetlerinde en sık halsizlik (%55,6), ateş (%46,7) ve kas-eklem ağrısı (%33,3) gözlemlendi. Tanı öncesi şikayetlerinin ortalama $26,8 \pm 22,0$ gün önce başladığı görüldü. Tanı esnasındaki fizik muayene bulgularında en sık hepatomegali (%66,7), splenomegali (%60), lenfadenopati (%57,8), solukluk (%55,6), peteşi-purpura-ekimoz (%55,6), ateş (%44,4) ve kemik hassasiyeti (%31,1) saptandı. Hastaların başvuru anındaki beyaz küre sayısı ortalama $15370 (1350-895140)/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Yedi (%15,6) hastanın başvuru anında beyaz küre sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'in üzerinde olduğu görüldü. Sadece akut myeloid lösemi (AML) tanılı bir (%2,2) hastaya lökostataz nedeniyle lökoferez uygulandı. Hastaların başvuru anında hemoglobin değeri ortalama $7,5 (3,7-14,7)$ gr/dl, trombosit sayısı ortalama $54000 (50-486000)/\text{mm}^3$ idi. Altı (%13,3) hastada tanı anında koagülasyon bozukluğu, iki (%5,6) akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı hastada yaygın damar içi pıhtılaşma (YDIP) izlendi. Tanı anında ALL tanılı dokuz (%20) hastada ürik asit, üç (%6,7) hastada kan üre azotu (BUN) ve üç (%6,7) hastada da kreatinin yüksekliği vardı. Toplam 36 (%80) hastada laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği saptandı. On bir (%24,4) hastada tanı anındaki postero-anterior akciğer grafisi (PAAG) incelemelerinde mediasten genişlemesi mevcuttu. On bir hastanın 9'u (%25) ALL, 2'si (%22,2) AML tanılı idi. . Sadece T-ALL tanılı bir (%2,2) hastada mediasten basısı mevcuttu. Hastaların %60'ında (n=27) hepatomegali, %66,7'sinde (n=30) splenomegali saptandı. Yirmisekiz (%70) hastanın kemik grafisinde toplamda 45 patolojik görünüm mevcuttu. Sekiz (%17,8) akut lösemi tanılı hastada toplamda 12 oftalmolojik bulgu görüldü. Hastalarda en sık %15,6 (n=7) ile retinal kanama saptandı. Hastaların %73,3'ü (n=33) santral sinir sistemi (SSS) 1, %8,9'u (n=4) SSS 2 ve %17,8'i (n=8) SSS 3 olarak kabul edildi. Kraniyal görüntüleme yapılan ALL tanılı hastaların ikisinde (%13,3), AML tanılı hastaların birinde (%33,3) lösemik tutulum saptandı. 45 hastanın 36'sı (%80) ALL, 9'u (%20) AML olarak değerlendirildi. ALL tanılı hastaların 29'unun (%80,6) B-ALL, 7'sinin (%19,4) T-ALL olduğu görüldü. Morfolojik olarak ALL hastalarında en sık (%52,8) pre B-ALL, AML hastalarında en sık (%33,3) AML-M2 ve AML-M5 saptandı. ALL hastalarının %63,9'u (n=23) orta risk grubu (MRG), %36,1'i (n=13) yüksek risk grubu (HRG) olarak değerlendirildi. AML hastalarının %66,7'si (n=6)

HRG, %22,2'si (n=2) MRG ve %11,1'i (n=1) standart risk grubu (SRG) olarak değerlendirildi. Tanı anında on iki (%26,7), takipte iki (%4,4) hastada yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ihtiyacı gelişti. İndüksiyon tedavisi sırasında hastaların yedisinde (%15,6) hiperürisemi, yedisinde (%15,6) hiperfosfatemi, altısında (%13,3) hipokalsemi ve dördünde (%8,9) hiperpotasemi geliştiği görüldü. Yedi (%15,6) hastada LDH değeri >1000 U/L idi. Çalışmamızda yedi (%19,4) ALL ve üç (%33,3) AML tanılı olmak üzere toplamda 10 (%22,2) hastada indüksiyon tedavisi ilişkili laboratuvara dayalı tümör lizis sendromu (TLS), T-ALL tanılı iki (%4,4) hastada klinik TLS geliştiği gözlemlendi. Hastaların %71,1'inde (n=32); ALL hastalarının %63,9'unda (n=23) ve AML hastalarının tümünde indüksiyon tedavisi esnasında febril nötropeni gelişti. hastaların 16'sında (%35,6) bir, yedisinde (%15,6) iki, dokuzunda (%20) üç ve üzeri febril nötropenik atak gelişti. hastaların 17'sinde (%37,8) kan kültüründe, 14'ünde (%31,1) kateter kültüründe üreme saptandı; kültürlerden en sık *Staphylococcus epidermidis* izole edildi. Toplamda 11 (%24,4) hastada gram pozitif, 7 (%15,6) hastada gram negatif ve 3 (%6,7) hastada fungal kültür üremesi gözlemlendi. İndüksiyon tedavisi sırasında hastalarda en sık (%40) üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) görüldü. ALL tanılı beş (%11,1) hastada ise invaziv fungal enfeksiyon saptandı; bir (%2,2) hastada septik şok görüldü. Beş (%11,1) hastada tiflit saptandı. Hastalara ortalama 2 (1-27) günde santral venöz kateter (SVK), 35 (1-50) günde port kateter takıldığı görüldü. İndüksiyon tedavisi ilişkili olarak ALL tanılı hastaların 20'sinde (%55,6) nöropati, ikisinde (%5,6) hem nöropati hem de miyopati gözlemlendi; bir (%2,2) hastada konvülzyon gelişti. ALL tanılı iki (%4,4) hastada SIADH geliştiği saptandı. 15 (%33,3) hastada geçici hiperglisemi gözlemlendi; iki (%13,3) hastada insülin tedavisi uygulandı. ALL tanılı 15 (%60) hastada kortizol düşüklüğü gözlemlendi; iki (%5,6) hastada adrenal yetmezlik ilişkili klinik bulgu geliştiği görüldü. Hastaların 38'inde (%84) transaminaz yüksekliği saptandı. Transaminaz yüksekliğinin ortalama 9 (1-63) günde başladığı görüldü. İndüksiyon tedavisinin toplamda 16 (%35,6) hastada ciddi hepatobilyer toksisiteye neden olduğu görüldü. ALL hastalarının 19'unda (%52,8) hipertansiyon geliştiği, hipertansiyonun ortalama 4 (1-35) günde başladığı görüldü. Sekiz (%17,8) hastada indüksiyon tedavisi ilişkili ilaç alerjisi geliştiği gözlemlendi. ALL hastalarında alerjik reaksiyon gelişmesine en sık neden olan ilaç %50 (n=3) oranında L-asparajinaz idi.

Toplamda 22 (%48,9) hastada uyum bozukluğu geliştiği görüldü. Tanı ve indüksiyon tedavisi boyunca hastalara ortanca dört (1-13) kez toplamda 230 kez eritrosit süspansiyonu (ES) uygulandı. ES transfüzyonu yapılan ortalama hemoglobin değeri $7,3 \pm 0,9$ gr/dl (min: 3,6 gr/dl, max: 9,4 gr/dl) idi. 38 (%84,4) hastaya ortanca altı (1-23) kez, toplamda 290 ünite trombosit süspansiyonu (TS) verildi. TS transfüzyonu gerektiren trombosit düzeyi ortalama $26879 \pm 13811 / \text{mm}^3$ (min: 1000/ mm^3 , max: 89000/ mm^3) idi. 26 (%57,8) hastaya ortanca iki (1-14) kez taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonu verildi. TDP transfüzyonu gerektiren fibrinojen düzeyi en düşük 65 mg/dl, en yüksek 131 mg/dl olmak üzere ortalama 87 ± 16 mg/dl olarak saptandı. 16 (%35,6) hastaya ortanca iki (1-6) kez kriyopresipitat transfüzyonu verildi. Kriyopresipitat transfüzyonu gerektiren fibrinojen düzeyi ortalama $84,4 \pm 15,4$ mg/dl olarak saptandı. Akut lösemi hastalarının %4,4'ünde (n=2) transfüzyon ilişkili reaksiyon geliştiği görüldü. ALL hastalarında 8. gün periferik kanda mutlak blast sayısına göre hastalarda %88,9 (n=32) oranında prednizona iyi yanıt (PGR) görüldü. ALL hastalarında 15. günde kemik iliği 28 (%77,8) hastada M2; 15. gün MRD %63,9 (n=23) oranında $< \%0,1$ ve 33. gün MRD %83 (n=29) oranında $< \%0,01$ idi. AML hastalarında hem 1. hem 2. indüksiyon sonunda değerlendirilen MRD dört (%44,6) hastada $\leq \%0,1$ idi. İndüksiyon tedavisi sonunda akut lösemi tanılı hastaların %93,2'si (n=41); ALL tanılı hastaların %97,2'si (n=35) ve AML tanılı hastaların %77,8'si (n=7), remisyonda olarak değerlendirildi. ALL tanılı bir (%2,2) hasta indüksiyon tedavisi bitiminde invaziv fungal enfeksiyon (IFI) nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Akut lösemi hastalarında riske dayalı tedavi planlaması prognozu ve sağkalımı önemli ölçüde artırmıştır. Ancak bu yoğun tedavi rejimleri hastalarda birçok komplikasyona da sebep olmaktadır. Çalışmamızda akut lösemi hastalarının indüksiyon sonu remisyon oranı oldukça yüksektir; sadece bir hasta ek hastalık ve enfeksiyon sebebiyle kaybedilmiştir. Akut lösemi hastalarında uygulanan tedavi protokolleri birçok merkezde ortaktır. Hastaların prognozu ve sağkalımını iyileştirmedeki amaç, tanı anından itibaren ortaya çıkabilecek komplikasyonları öngörerek erken ve etkin şekilde müdahale etmek olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi, Çocuk, İndüksiyon, Komplikasyon

ABSTRACT

Aim: Acute leukemias are the most common malignancies in childhood. Despite significant advancements in diagnosis and treatment over the years, morbidity and mortality are predominantly driven by complications that occur during diagnosis and therapy. Early recognition and management of complications in newly diagnosed acute leukemia patients are pivotal for improving prognosis. This study aims to evaluate the impact of accurately and effectively identifying and managing early complications associated with the disease and induction therapy, alongside analyzing risk factors, on survival outcomes in newly diagnosed pediatric acute leukemia patients.

Materials and Methods: In our study, 45 patients aged 1 month to 18 years who were diagnosed and followed up with acute leukemia at the Ankara Etlik City Hospital Pediatric Hematology and Oncology Clinic between November 2022 and March 2024 were retrospectively evaluated. Data collected included the patients' age at diagnosis, gender, prenatal characteristics, and demographic features of their families. Clinical information encompassed presenting complaints, physical examination findings, laboratory results, peripheral blood smear findings, imaging studies, and disease-related complications at diagnosis (e.g., metabolic disorders, leukostasis, coagulopathy, mediastinal involvement, central nervous system involvement, ocular involvement, and skeletal involvement). Diagnostic investigations such as bone marrow examination, immunophenotyping, and cytogenetic testing were reviewed, along with risk stratification at diagnosis and treatment protocols. Complications related to induction therapy, including tumor lysis syndrome, acute kidney injury, febrile neutropenia and associated infections, culture-proven infections, intensive care unit (ICU) admission requirements and duration, oral mucositis, typhlitis, thrombosis, catheter-related complications, seizures, neuropathy, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), steroid-induced hyperglycemia, adrenal insufficiency, elevated transaminases, hypertension, drug allergies, transfusion requirements and associated complications, as well as behavioral and adjustment disorders and their management,

were analyzed. Post-induction bone marrow evaluations and minimal residual disease (MRD) results were assessed. Additionally, for patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), steroid response on day 8, bone marrow examination on day 15, and MRD results were recorded. Finally, induction therapy-related mortality was also analyzed.

Results: Among the patients, 25 (55.6%) were male, and 20 (44.4%) were female, with a mean age of 86.9 ± 62.1 months. The most common presenting symptoms were fatigue (55.6%), fever (46.7%), and musculoskeletal pain (33.3%). The mean duration of symptoms prior to diagnosis was 26.8 ± 22.0 days. On physical examination at diagnosis, hepatomegaly (66.7%), splenomegaly (60%), lymphadenopathy (57.8%), pallor (55.6%), petechiae-purpura-ecchymosis (55.6%), fever (44.4%), and bone tenderness (31.1%) were the most frequently observed findings. The median white blood cell (WBC) count at presentation was $15,370/\text{mm}^3$ (range: $1,350\text{--}895,140/\text{mm}^3$). Seven patients (15.6%) had WBC counts $>100,000/\text{mm}^3$, and leukapheresis was performed in one patient (2.2%) with acute myeloid leukemia (AML) due to leukostasis. The median hemoglobin level was 7.5 g/dL (range: 3.7–14.7 g/dL), and the median platelet count was $54,000/\text{mm}^3$ (range: $50\text{--}486,000/\text{mm}^3$). Coagulation disorders were observed in 6 patients (13.3%) at diagnosis, including disseminated intravascular coagulation (DIC) in 2 patients (5.6%) with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Hyperuricemia was found in 9 (20%) ALL patients, while elevated blood urea nitrogen (BUN) and creatinine levels were observed in 3 (6.7%) patients each. Lactate dehydrogenase (LDH) levels were elevated in 36 patients (80%). Mediastinal widening was identified on chest X-ray in 11 patients (24.4%), 9 (25%) of whom had ALL, and 2 (22.2%) had AML. Only 1 patient (2.2%) with T-ALL had mediastinal compression. Hepatomegaly and splenomegaly were present in 27 (60%) and 30 (66.7%) patients, respectively. Bone radiographs showed 45 pathological findings in 28 patients (70%). Twelve ophthalmologic findings were identified in 8 patients (17.8%), with retinal hemorrhage being the most common (15.6%). Central nervous system (CNS) status was classified as CNS-1 in 33 patients (73.3%), CNS-2 in 4 patients (8.9%), and CNS-3 in 8 patients (17.8%). Leukemic CNS involvement was detected in cranial imaging of 2 ALL patients (13.3%) and 1 AML patient (33.3%). Of the 45 patients,

36 (80%) were diagnosed with ALL, and 9 (20%) with AML. Among ALL patients, 29 (80.6%) had B-ALL, and 7 (19.4%) had T-ALL. Pre-B-ALL was the most common subtype of ALL (52.8%), while AML-M2 and AML-M5 were the most common subtypes of AML (33.3% each). ALL patients were stratified into intermediate-risk (63.9%) and high-risk (36.1%) groups. AML patients were stratified as high-risk (66.7%), intermediate-risk (22.2%), and standard-risk (11.1%). At diagnosis, 12 patients (26.7%) required intensive care unit (ICU) admission, with an additional 2 (4.4%) requiring ICU during follow-up. During induction therapy, hyperuricemia and hyperphosphatemia were observed in 7 patients each (15.6%), hypocalcemia in 6 (13.3%), and hyperkalemia in 4 (8.9%). Tumor lysis syndrome (TLS) was identified in 10 patients (22.2%), including laboratory TLS in 7 ALL (19.4%) and 3 AML (33.3%) patients, and clinical TLS in 2 T-ALL patients (4.4%). Febrile neutropenia occurred in 32 patients (71.1%), including 23 ALL (63.9%) and all AML patients. Among these, 16 patients (35.6%) experienced one febrile neutropenic episode, 7 (15.6%) had two, and 9 (20%) had three or more episodes. Blood cultures were positive in 17 patients (37.8%), catheter cultures in 14 (31.1%), and *Staphylococcus epidermidis* was the most commonly isolated pathogen. Positive cultures included gram-positive bacteria (24.4%), gram-negative bacteria (15.6%), and fungi (6.7%). Upper respiratory tract infections (40%) were the most common infections during induction therapy, with invasive fungal infections in 5 ALL patients (11.1%) and septic shock in 1 patient (2.2%). Neurological complications included neuropathy in 20 ALL patients (55.6%) and both neuropathy and myopathy in 2 patients (5.6%), with convulsions in 1 patient (2.2%). SIADH was observed in 2 ALL patients (4.4%). Hyperglycemia occurred in 15 patients (33.3%), with insulin therapy required in 2 (13.3%). Transient cortisol deficiency was observed in 15 ALL patients (60%), and adrenal insufficiency was clinically evident in 2 (5.6%). Elevated transaminases were noted in 38 patients (84%), with hepatobiliary toxicity observed in 16 patients (35.6%). Hypertension developed in 19 ALL patients (52.8%), with a median onset of 4 days (range: 1–35). Drug allergies occurred in 8 patients (17.8%), most commonly related to L-asparaginase (50%). Adjustment disorders were observed in 22 patients (48.9%). Patients received a median of 4 erythrocyte transfusions (range: 1–13), with a mean hemoglobin trigger of 7.3 ± 0.9 g/dL. Platelet

transfusions were administered to 38 patients (84.4%), with a median of 6 units (range: 1–23) and a mean platelet trigger of $26,879 \pm 13,811/\text{mm}^3$. Fresh frozen plasma (FFP) transfusions were given to 26 patients (57.8%), with a mean fibrinogen trigger of 87 ± 16 mg/dL. Cryoprecipitate transfusions were given to 16 patients (35.6%), with a mean fibrinogen trigger of 84.4 ± 15.4 mg/dL. Transfusion-related reactions occurred in 2 patients (4.4%). Good prednisone response (PGR) was observed in 32 ALL patients (88.9%) based on peripheral blast count on day 8. At day 15, bone marrow status was M2 in 28 ALL patients (77.8%), with MRD $<0.1\%$ in 23 (63.9%). At day 33, MRD $<0.01\%$ was observed in 29 patients (83%). Among AML patients, MRD $\leq 0.1\%$ was observed in 4 patients (44.4%) after both induction cycles. At the end of induction therapy, 93.2% (n=41) of all patients achieved remission, including 97.2% (n=35) of ALL and 77.8% (n=7) of AML patients. One ALL patient (2.2%) succumbed to invasive fungal infection at the end of induction therapy.

Conclusions: Risk-adapted treatment strategies have significantly improved prognosis and survival rates in patients with acute leukemia. However, these intensive therapeutic regimens are associated with a wide range of complications. In our study, the remission rate at the end of induction therapy was remarkably high, with only one patient succumbing to complications related to comorbidities and infections. Treatment protocols for acute leukemia are largely standardized across centers. The primary goal in improving prognosis and survival is to anticipate potential complications from the time of diagnosis and to implement early and effective interventions.

Keywords: Acute Leukemia, Child, Complication, Induction

1. GİRİŞ

Çocukluk çağı kanserleri nadir görülmekle birlikte 15 yaş altı ölümlerin önemli sebepleri arasındadır. Lösemiler çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %30-40'ını oluşturur ve normal ilik fonksiyonunun bozulmasına yol açan anormal hematopoietik hücrelerin klonal proliferasyonundan kaynaklanır (1). Çocuklarda akut lösemi ALL ve AML olmak üzere 2 temel alt tipe ayrılır (2). Hem ALL hem de AML'nin tedavi ve prognozu birbirinden farklıdır (3).

Akut lösemnin klinik belirtileri kemik iliğinin veya ekstramedüller alanların blastlar tarafından infiltrasyonu sonucu ortaya çıkar (4). Ateş, halsizlik, yorgunluk, kemik ve eklem ağrısı, kanamaya eğilim en sık gözlenen semptomlardır (5). Hastalar tanı sırasında standart, orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Tedavide, değişken prognoza sahip risk gruplarının belirlenmesi ve hastalara göre uyarlanmasıyla oluşturulan çoklu kemoterapi ajanları kullanılır (6).

Lösemili çocuklardaki erken tedavi başarısızlığının en sık nedeni, hastalık ve tedavinin erken döneminde görülen akut komplikasyonlarla ilişkili ölümlerdir (7). Tedavi rejimlerindeki gelişmelerle kür oranı %90'a kadar yükselmiştir, ancak yoğun ilaç kullanımı nedeniyle birçok sistemi etkileyen akut komplikasyonlar görülmeye devam etmektedir (8). Hastalık ilişkili komplikasyonlar genellikle tanıdan itibaren ilk haftalarda, tedavi ilişkili komplikasyonlar sıklıkla ilk aylarda görülür. Hastalık ilişkili komplikasyonlarda metabolik bozukluklar, mediastinal yapıların kompresyonu, koagülopati, lökostat /hipervizkozite ve nörolojik bozukluklar görülürken, tedavi ilişkili komplikasyonlarda tümör lizis sendromu, febril nötropeni ve ilişkili enfeksiyonlar, oral mukozit, tifilit, tromboz, katater ilişkili komplikasyonlar, konvülzyon, nöropati, uygunsuz antidiüretik hormon salınım sendromu (SIADH), steroid kullanımı ilişkili hiperglisemi, adrenal yetmezlik, transaminaz yüksekliği, hipertansiyon, ilaç alerjisi, transfüzyon sıklığı ve ilişkili reaksiyonlar, davranış ve uyum bozuklukları görülebilmektedir (7). Komplikasyonları önlemek için risk faktörleri de göz önünde bulundurularak mümkün olan en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır (6).

Yeni tanı akut lösemi hastalarında erken dönemde görülen komplikasyonların tanınması ve tedavi edilmesinin hastaların prognozu açısından büyük önem taşıdığı bilinmektedir. Çalışmamızda hastanemizde akut lösemi tanısı alan Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde takip edilen hastaların tanı ve indüksiyon tedavisi sürecine ait dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamız, hastaların mevcut hastalık ve indüksiyon tedavisi ilişkili komplikasyonlarını erken ve doğru şekilde tanımayı, etkin bir şekilde tedavi etmeyi ve sağ kalım oranına olan etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT LÖSEMİLER

2.1.1. Tanım

Lösemi anormal hematopoietik hücrelerin klonal çoğalmasından kaynaklanır. Kemik iliğinin lösemik infiltrasyonu sonucu normal kemik iliği fonksiyonu bozulur (1). Ateş, halsizlik, solukluk ve deri/mukoza kanamaları gibi kemik iliğinin blastlarla infiltrasyonuna bağlı kemik iliği yetmezliğini gösteren çeşitli belirtilerle prezente olur (9).

2.1.2. Tarihçe

Lösemnin klinik bulgularına ilişkin tanımlama ilk olarak 1827 yılında Velpau tarafından yapılmıştır. Tanısal gelişmeler ancak 1839 ile 1845 yılları arasında başlamıştır. Lösemi ilk kez 1845 yılında Carigie ve Bennett tarafından yaşayan hastada tanımlanmış, bunu 1846 yılında Virchow izlemiştir. 1847 yılında Virchow hastalığı “*leukemia*” olarak adlandırmıştır. İyi tanımlanmış ilk akut lösemi vakası Friedreich'e (1857) atfedilse de 1889'da “*acute leukemia*” tanımını ilk kullanan Ebstein olmuştur. 1913 yılında Türk hematolog Hasan Reşad Sığındı ve Schilling-Torgau ise ilk monositik lösemiye tanımlamışlardır (10, 11).

2.1.3. Epidemiyoloji

Lösemi çocukluk çağında en sık görülen malignitedir ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %30 - 40'ını oluşturur. Akut lösemi (AL) insidansı ve hastaların hayatta kalma oranı histolojik alt tipe ve yaşa bağlı olarak değişmektedir (6). ALL çocuk ve ergenlerde en sık görülen malign hastalıktır ve yeni tanı AL hastalarının dörtte üçünü oluşturur. AML ise yetişkinlerde en sık görülen AL tipidir. ALL için ABD'de insidans 15 yaşın altındaki her 100.000 çocukta 3-4'tür (6, 12). Erkek cinsiyette daha sık görülür (12). ALL'nin Türkiye'deki yıllık insidansı ise

100.000'de 1,5'dir ve erkek cinsiyette 1,2 oranında daha sık görülür (13). ALL 2-5 yaşları arası pik yapar (14). Çocukluk çağı AML'de ise görülme oranı yaşamın ilk yılında pik yapar, ardından 4 yaşına kadar düzenli olarak düşer ve çocukluk çağı boyunca nispeten sabit kalır. Kız ve erkek cinsiyet arasında insidans farkı yoktur (15).

2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

Akut lösemi çocuklarda en sık görülen kanserdir, ancak çoğu vakada hastalığın nedenleri bilinmemektedir. Bilinen nedenler arasında Down sendromu, Nörofibromatozis, Fanconi anemisi, Ataksi telenjiektazi, Bloom sendromu, Nijmegen kırılma sendromu gibi doğuştan genetik sendromlar; pestisit maruziyeti, iyonize radyasyon, maternal sigara-alkol kullanımı gibi çevresel faktörler ve çocukluk çağı enfeksiyonları yer alır (16, 17).

Hem lösemi hem de diğer kanser türleri aynı biyolojik özelliği yani klonaliteyi paylaşır. Malign hematolojik bir hastalığın gelişmesi genellikle hematopoietik progenitörlerde hücre çoğalması, farklılaşması ve/veya hayatta kalması için kritik bir gendeki mutasyonla ilişkilidir. Çoğu lösemi mutasyonu edinseldir ve bir lenfoid hücre progenitöründe meydana gelir. Daha az sıklıkta mutasyona uğramış genler kalıtsaldır (lösemilerin %1-5'i) ve trizomi 21 gibi bir kromozomal anormalliğe dayanır (18).

Yapılan genetik çalışmalara göre tek yumurta ikizlerinin lösemiye yakalanma riski eğer ikizlerden birine 7 yaşından önce tanı konmuşsa genel nüfusa göre iki kat daha fazladır. Lösemili çocukların kardeşlerinin lösemiye yakalanma riski kardeşlerinde hastalık olmayan çocuklara göre daha yüksektir. Ayrıca birinci veya ikinci derece akrabalarda hematopoietik malignitelere ilişkin pozitif bir aile öyküsü de çocukluk çağında ALL riskinde hafif bir artışla ilişkilendirilmiştir (15). Yenidoğan kordon kanı örneklerinin taranmasıyla yenidoğanların %1'inde TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) füzyon genine sahip şüpheli lösemik klon saptanmıştır ve bu füzyon geni taşıyan hastalarda çocukluk çağında ALL sıklığının 100 kat arttığı saptanmıştır (19). Guthrie kağıtları üzerinde çalışılan t(12;21) TEL-AML1, t(8;21)

AML1-ETO, inv (16) CBFB- MYH11 gibi birkaç yaygın translokasyon, ileride lösemi geliştiren çocuklarda mutasyonların doğumda yenidoğan kan örneklerinde aslında mevcut olduğunu göstermiştir; bu mutasyonların yalnızca bir kısmının lösemiye sebep olduğu bilinmektedir (16).

Lösemi ile ilişkili mutasyonlar hastalığa neden olması için tek başlarına yeterli değildir. Greaves tarafından tanımlanan “çift vuruş” hipotezine göre intrauterin dönemde kazanılan gizli prelösemik klon postnatal dönemde kazanılan ikinci bir vuruş ile lösemiye neden olur. Bu bağlamda sık karşılaşılan enfeksiyon ajanları ile gecikmiş karşılaşma anormal immün yanıt ve ALL gelişimine yol açmaktadır (16). Çocukluk çağı lösemisi ve yaygın çocukluk çağı enfeksiyonlarının bağışıklık sisteminin en az geliştiği yaş grubu olan 2 ile 5 yaş arasındaki çocuklarda en sık görülmesi, bu yaş grubunda artmış lösemi oranının muhtemelen enfeksiyonlara karşı anormal bir bağışıklık yanıtı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Epstein-Barr virüsü (EBV) ve insan T-hücresi lenfotropik virüsü 1 (HTLV-1) gibi virüsler ALL için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (15, 18). Lösemi etiolojisinde insidans artışında etkili olan faktörler ve AML’ye yatkınlığa neden olan edinilmiş durumlar Tablo 1 ve 2’de gösterilmiştir (14, 20).

Tablo 1. Lösemi etiolojisinde insidans artışına neden olan faktörler (14)

Genetik faktörler	Çevresel faktörler
Down sendromu Bloom sendromu Fanconi anemisi Konjenital agamaglobulinemi Poland sendromu Shwachman-Diamond sendromu Ataksi telenjipektazi LiFraumeni sendromu Nörofibromatozis Diamond-Blackfan anemisi Kostmann hastalığı	İyonize radyasyon Kimyasallar İlaçlar Enfeksiyonlar

Tablo 2. Akut miyeloid lösemiye yatkınlık sağlayan edinilmiş durumlar (20)

Akut myeloid lösemiye yatkınlık sağlayan edinilmiş durumlar
Miyelodisplastik sendrom (MDS)
Aplastik anemi
Miyeloproliferatif sendrom
Edinilmiş amegakaryositik trombositopeni
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

2.1.5. Sınıflandırma

Çocuklarda akut löseminin ALL ve AML olmak üzere iki ana alt türü vardır. ALL daha yaygın olarak görülür. Kronik lösemiler ise yetişkinlerde çocuklara göre daha sık görülür. Akut lösemilere göre daha yavaş büyüme eğilimindedirler. Kronik lösemiler iki ana tipe ayrılır: kronik miyeloid lösemi (KML) ve kronik lenfositik lösemi (KLL). Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) ise akut veya kronik sınıflamasına girmeyen ve en sık dört yaşın altındaki çocuklarda görülen bir lösemi türüdür. JMML miyeloid hücrelerden kaynaklanır, ancak AML kadar hızlı veya KML kadar yavaş büyümektedir (1).

Çocukluk çağı lösemisinin tanı ve tedavisinde ilk basamak lösemik hücrelerin tanımlanmasına dayanır. ALL ve AML'nin prognozu ve tedavisi çok farklıdır. Bu nedenle bu iki akut löseminin birbirinden ayırmak önemlidir (3). Akut lösemilerin tanısı morfolojik, sitogenetik ve immünofenotipik incelemeler ile konulur. Olgunlaşma bozukluğu lenfosit evresindeyse hastalığa ALL, miyeloid evresindeyse hastalığa AML adı verilir. Akım sitometri ile immünofenotipleme yapılan hastaların büyük çoğunluğunda ALL, AML'den ayırt edilebilmektedir (1).

2.1.5.1. Morfolojik sınıflama

Morfolojik sınıflama French-American-British (FAB) Çalışma Grubu tarafından ilk olarak 1976 yılında yayınlanan ve 1989 yılında modifiye edilen lösemik hücrelerin boyut, nükleus, nükleolus, sitoplazmik boyanma ve sitoplazmik elemanlarının mikroskopik incelemesine dayalı kriterlerle oluşturulmuştur. ALL

hücreleri FAB kriterlerine göre üç morfolojik alt tipe ayrılır. L1 morfolojisine sahip lenfoblastlar %80-85 oranında en yaygın görülen alt tiptir ve daha iyi bir prognozla ilişkilidir. L2 alt tipi vakaların %15'ini oluşturmaktadır. ALL'li hastaların sadece %1-2'si L3 morfolojisine sahiptir (1). ALL ve AML'lerin FAB sınıflamasına göre morfolojik özellikleri Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir (21).

Tablo 3. Akut lenfoblastik lösemilerin FAB sınıflamasına göre morfolojik özellikleri (21)

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

Tablo 4. Akut myeloid lösemilerin FAB sınıflamasına göre morfolojik özellikleri (21)

AML alt tipi	Morfolojik özellikleri
M0	Az diferansiye AML, blastlar myeloid seri antijenlerini içerir.
M1	Diferansiyasyon göstermeyen AML; son derece immatür myeloblastlar baskın.
M2	Diferansiyasyon gösteren AML; myeloblast ve promyeloblastlar baskın.
M3	Akut promyelositik lösemi; çok sayıda hipergranüler promyelositler, sitoplazma birden fazla auer çubuk içerir.
M4	Akut myelomonositik lösemi; myelositik ve monositik diferansiyasyon belirgin
M5	Akut monositik lösemi; monoblastlar ve promonositler baskın.
M6	Akut eritrolösemi; multinükleer megaloblastoid eritroblastlar baskın, (Di Guglielmo hastalığı).
M7	Akut megakaryositik lösemi; myelofibroz ile ilişkili, trizomi 21'de sık

Akut lösemilerin FAB'a göre morfolojik sınıflandırması immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler özelliklerin değerlendirilmesi açısından yetersiz kalmıştır. Işık mikroskopisi, immünofenotipleme ve sitogenetik lösemi alt tiplerin tanımlanması için gerekli testlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) lösemi sınıflandırması sitogenetik ve moleküler özelliklere dayanmaktadır (14).

2.1.5.2. İmmünofenotipik sınıflama

Bir antikor paneli kullanılarak yapılan immünofenotipleme miyeloid veya lenfoid, B veya T lenfoid vb. blastların kökenini belirlemek için kullanılır (14). *Cluster of designation* (CD) başta hematopoietik ve lenfoid hücreler olmak üzere hücre yüzey moleküllerinin tanımlanması ve araştırılmasına yönelik kullanılan bir sistemdir. CD molekülleri ligandlar, reseptörler, adezyon ve migrasyon molekülleri ya da sitokinler olabilir. CD belirteçleri akut lösemileri sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılır. Akut lösemilerdeki CD belirteçlerinin ekspresyon şekilleri büyük ölçüde B, T ve miyeloid serilerin farklılaşma ve olgunlaşmasının normal aşamalarına karşılık gelir ve lösemiler ile lenfomaların immünolojik sınıflandırması için bir temel oluşturur (3). Bu sınıflandırmaya göre ALL temel olarak B hücreli ve T hücreli olarak 2 sınıfa ayrılır. ALL'nin %80-85'i öncü B hücrelerinden, %15'i T hücrelerinden ve %1-2'si olgun B hücrelerinden gelişir (1). WHO'nun lösemi sınıflandırmasının 2016 ve 2022 yıllarındaki son revizyonlarında tüm çocukluk çağı lösemi vakalarının yaklaşık %2'sini oluşturan belirsiz kökenli akut lösemiler; karışık fenotipik akut lösemiler (MPAL) ve akut farklılaşmamış lösemi kategorilerine entegre edilmiştir. MPAL tedavisi hem ALL hem de AML bazlı rejimlerin kullanılmasıyla tartışmalı olmuştur. Ancak yapılan son çalışmalarda genel olarak MPAL hastalarının ALL ile benzer tedavi rejimlerine daha iyi yanıt verdiği görülmüştür (14, 22). ALL ve AML'de immünolojik alt tipler Tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir (23, 24).

Tablo 5. ALL’de immünolojik alt tipler ve klinik özellikleri (23)

Alt tip	Tipik markerlar	Görülme oranı	Klinik özellik
Öncü B hücreli	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg±, ylgμ-, HLA-DR+		
• Pro B	CD10-	%5	Yüksek lökosit sayısı, tanıda MSS lösemisi, psödoploidi, kötü prognosis
• Erken pre B	CD10+	%63	1-9 yaş grubu, düşük lökosit sayısı, hiperploidi
• Pre B	CD10±, sIg+	%16	Yüksek lökosit sayısı, psödoploidi, siyah ırk
B hücreli	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg+, ylgμ+, sIgk+ veya sIgl+	%3	Erkek predominansı, tanıda MSS lösemisi, abdominal kitle, renal tutulum
T hücreli	CD7+, sCI3+		
• T hücreli	CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-, TdT ±	%12	Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstra medüller hastalık
• Pre T hücreli	CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR±, TdT+	%1	Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstramedüller hastalık, kötü prognosis

sCD3: Sitoplazmik CD3, sIg: Sitoplazmik immünglobulin, yIg: Yüzey immünglobulin, TdT: Terminal deoxynucleotidyl transferase, HLA: Human Leucocyte Antigen. MSS: Merkezi sinir sistemi.

Tablo 6. AML’de immünolojik alt tipler (24)

Alt tip	CD34	CD117	CD13	CD33	CD14	CD15	CD41	CD61
M0	+/-	+/-	+	+	-	+	-	-
M1-2	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M3	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M4	+	+/-	+	+	+	+	-	-
M5	-	+/-	+	+	+	+	-	-
M6	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M7	+/-	+/-	+	+	-	-	+	+

CD: Cluster of designatio

2.1.5.3. Sitogenetik ve moleküler sınıflama

Lösemide gözlenen sitogenetik ve moleküler anormallikler tanısall ve prognostik öneme sahiptir ve tedavinin sınıflandırılması üzerinde etkisi vardır (14). Lösemilerdeki genetik değişiklikleri araştırmak için kemik iliği örneğinde konvansiyonel sitogenetik, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testleri kullanılır. B hücreli ALL'de en sık görülen sitogenetik anormallikler; %25 oranında hiperdiploidi, %25 oranında t(12;21), %5 oranında MLL, %4 oranında t(9;22), %1-5 oranında ise hipodiploidi olarak sıralanır. ALL'de hiperdiploidi varlığı, ETV6-RUNX1 füzyon geni t (12;21), trizomi 4 ve 10'un eş zamanlı varlığı gibi bazı kromozomal anormallikler iyi bir prognozla ilişkilidir. Olgun B hücreli ALL'de t(8;14), infant lösemisinde t(4;11) ve Philadelphia kromozomunu (Ph) oluşturan t(9;22) translokasyonu gibi ALL'deki spesifik kromozomal translokasyonlar ve hipodiploidi kötü prognoz ile ilişkilidir. Olgun B hücreli ALL, erken B kökenli alt gruplarına göre daha kötü prognoza sahiptir (1). BCR-ABL füzyon geni t(9;22) pediatrik ALL vakalarının yalnızca %3'ünde görülür. Pediatrik ALL'deki t(9;22) genellikle ileri yaş, daha yüksek lökosit sayısı ve tanı sırasında sık SSS tutulumu ile ilişkilidir. E2A-HLF (eski adıyla TCF3-HLF) füzyon geni t(17;19) yeni tanı hastaların yaklaşık %1'inde görülür ve hiperkalsemi, YDIP ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Kromozom 11q23'teki KMT2A (eskiden; MLL) geni yeniden düzenlenmeleri infantil ALL vakalarının %80'ini, büyük çocuklardaki ALL vakalarının %3'ünü etkilemektedir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Tek bir kromozomda en az dört RUNX1 kopyası olarak tanımlanan kromozom 21'in intrakromozomal amplifikasyonu (iAMP21) pediatrik B-ALL hastalarının yaklaşık %2'sinde bulunur. Bu hastalar yoğun kemoterapi rejimleri ile tedavi edildiğinde prognozun daha iyi olduğu görülmüştür. T hücreli ALL vakalarının %50'sinden fazlasında normal T hücresi gelişimini düzenleyen bir transmembran reseptörü kodlayan gen olan NOTCH1'i içeren aktive edici mutasyonlar vardır (14).

Çocukluk çağı AML'nin moleküler özellikleri yetişkin AML'den farklıdır. GATA2, FLT3 ve CBC'deki mutasyonların yanı sıra NRAS, KRAS ve WT1'deki tekrarlayan mutasyonlar pediatrik AML'de yaygın görülür. AML hastalarının %15'inde FAB M2 ile ilişkili bir t (8;21) (q22;q22) bulunur ve RUNX1-RUNX1T1

füzyon geni oluşturur. RUNX1-RUNX1T1 sıklıkla uzun süreli remisyon ile ilişkilidir. AML vakalarının %15'inde görülen inv(16) ve t(16;16) kemik iliğinde anormal eozinofillerle birlikte miyelomonositik farklılaşma ve iyi prognozla ilişkilidir. FLT3-ITD mutasyonu pediatrik AML hastalarının %15-30'unda tespit edilmiştir. Bu mutasyon tanı sırasında yüksek lökosit sayısı ve sitogenetik olarak normal AML'nin yanı sıra artmış blast oranı ile ilişkili olması nedeniyle hastaların prognozu daha kötüdür (14, 20).

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Hastalarda genellikle kemik iliğinin lösemik blastlarla infiltrasyonunu ve hastalığın ekstramedüller yayılımının boyutunu yansıtan belirti ve semptomlar görülür. Belirtilerin süresi günlerden aylara kadar değişebilir ve çoğu çocukta belirtiler 3 ile 4 hafta sonra ortaya çıkar. Löseminin kemik iliğinde çoğalması normal kan hücrelerinin üretiminin azalmasına ve bunlarla ilişkili semptom ve belirtilerin görülmesine neden olur. Ateş, halsizlik, yorgunluk, kemik ve eklem ağrısı, kanamaya eğilim en sık gözlenen semptomlardır. Löseminin en sık infiltre ettiği ekstramedüller organlar karaciğer, dalak ve lenf düğümleridir; bu sebeple başvuru esnasında hastaların birçoğunda fizik muayenede hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati saptanır. Lösemik hücreler daha az sıklıkla orbita, testis, tonsil ve adenoid dokuları infiltre eder. Kemik ağrısı hastaların üçte birinde, özellikle uzun kemiklerde görülür ve küçük çocuklarda topallamaya veya yürüme güçlüğüne yol açabilir. Kemik ağrısı periosteumun lösemik tutulumunu, kemik enfarktüsünü veya kemik iliği boşluğunun lenfoblastlar tarafından genişletilmesini yansıtır. Kemik röntgenleri osteopeniyi, litik lezyonları, metafizyal radyolüsent bandları ve patolojik fraktürleri gösterebilir. Masif mediastinal lenfadenopatinin neden olduğu mediastinal kitle solunum sıkıntısı veya mediastinal lenf nodlarının büyümesine bağlı vena cava superiora bası yaparak vena cava superior sendromuna (VCSS) neden olabilir ve özellikle T-ALL hastalarında bu risk yüksektir. SSS tutulumu tanı anında nadir görülür. Genellikle kafa içi basınç artışı (baş ağrısı, kusma, papilödem) ve parankim tutulumu (konvülzyon, kraniyal sinir felçleri) belirti ve semptomları şeklinde ortaya çıkar. Lösemik infiltrasyona bağlı diş eti hiperplazisi AML hastalarında görülebilir. Kabarık ve kaşıntısız döküntü

benzeri lezyonlara yol açan kutanöz infiltrasyon (leukemia cutis) AML hastalarında ALL hastalarına göre daha sık görülür (2, 5, 25, 26).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Lösemiler sıklıkla tam kan sayımındaki anormal sonuçların ve periferik kan yaymasında blastların görülmesiyle teşhis edilir. Tanı sırasında anemi, trombositopeni, nötropeni ve lökopeni/lökositoz görülebilir. Çocukların yaklaşık yarısında beyaz küre sayısı (WBC) $>10.000/\text{mm}^3$, %20'sinde ise $>50.000/\text{mm}^3$ 'tür. Bununla birlikte lökosit sayısı normal veya düşük olabilir. Periferik kan yaymasında sıklıkla blast hücreleri görülürken, lökopenisi olan çocuklarda çok az sayıda blast saptanır veya hiç saptanmaz. Nötropeni yaygın bir bulgudur ve enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilidir. Sepsis, şiddetli pnömoni gibi ağır enfeksiyonlar akut lösemili bir çocukta yaşamı tehdit eden en önemli komplikasyonlardır. Sepsis riski nötropeninin şiddeti ile doğrudan ilişkilendirilebilir; bu nedenle lökopenisi olan hastalarda mutlak nötrofil sayısı değerlendirmesi oldukça önemlidir. Lökosit sayısının $>100.000/\text{mm}^3$ olması hiperlökositoz olarak tanımlanır ve lösemi hücrelerinin sayısındaki artış beyin, akciğer ve karaciğer gibi hayati organlara giden damarlarda oklüzyona, bu organlarda infarkta ve kanamaya yol açabilir (2, 26). Löseminin ilk belirti ve bulgularının çoğu normal kan hücrelerinin üretiminin azalmasıyla ilişkilidir. Hastaların yaklaşık %80'inde anemi (hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$) vardır; bu anemi genellikle normokromik ve normositiktir ve retikülosit sayısı düşüktür. Trombositopeni ise %75 oranında görülür. Özellikle yeni başlayan trombositopeninin ayırıcı tanısında akut lösemi akılda tutulmalıdır. Trombosit sayısı $20.000\text{-}30.000/\text{mm}^3$ 'ten az olan hastalarda spontan kanama meydana gelebilir, ancak ateş ve enfeksiyon olmadığında ciddi kanama nadirdir (5, 26).

Her hastada hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, blastlar saptanamayabilir. Bu nedenle lösemiye aplastik anemi veya miyelofibrozis gibi ciddi kemik iliği yetmezliği olan diğer hastalıklardan ayırt etmek gerekir. Aplastik anemili ve akut lösemili çocuklarda benzer seviyelerde şiddetli anemi, nötropeni veya trombositopeni ve sitopenilerin neden olduğu benzer klinik semptom ve bulgular olabilir (2).

Tanı anında sıklıkla başka anormal laboratuvar bulguları da gözlenir. Böbrek fonksiyonu böbrek parankiminin blastlar tarafından infiltrasyonu sonucu bozulabilir. Lösemi hücrelerinin parçalanması genellikle serumda ürik asit seviyelerinin artmasına neden olur ve bu da böbrek fonksiyonlarını daha da bozabilir. Çoğu hastada hızlı hücre döngüsü nedeniyle LDH seviyeleri yüksek saptanır. Serum potasyum düzeyi masif hücre lizisi olan çocuklarda, genellikle hiperürisemi ile birlikte yükselebilir. Hiperkalsemi kemiğin lösemik infiltrasyonundan veya anormal paratiroid hormonu benzeri bir maddenin üretiminden kaynaklanabilir. Hipokalsemi, hiperfosfatemide ve lenfoblastlar tarafından kalsiyum bağlayıcı fosfat salınımına ikincil olabilir. Lösemik infiltrasyona bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu, hepatomegalinin derecesine bakılmaksızın genellikle hafiftir. Pıhtılaşma anormallikleri görülebilir. Ancak YDIP olan az sayıda hasta dışında genellikle hastalığın bir özelliği değildir. Lösemi ön tanısı olan hastalarda tam kan sayımı ve periferik kan yayması haricinde serum sodyum, potasyum, klorür, bikarbonat, kreatinin, kalsiyum, fosfor ve ürik asit düzeyleri ile koagülasyon testleri mutlaka incelenmelidir (2, 5, 25, 26).

Başlangıçta SSS tutulumu akut lösemi tanılı hastaların %5'inden azında görülür. Beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde mikrolitrede beş veya daha fazla lökositin saptanması ve morfolojik olarak tanımlanabilir blast hücrelerinin varlığı SSS tutulumunun tanısı olarak kabul edilir. BOS bulgularına dayanarak, akut lösemide SSS tutulumu aşağıdaki gibi tanımlandı:

SSS-1: Tanı anında sitosantrifüjlenmiş BOS'ta blast hücresi yok ve <5 WBC/mm³

SSS-2: BOS'ta morfolojik olarak tanımlanabilir blast hücre varlığı ve <5 WBC/ mm³

SSS-3: BOS'ta blast hücre varlığı ve ≥ 5 WBC/ mm³,

Kraniyal sinir felci, meningeal tutulum veya hemorajik olmayan SSS kitlesi veya kloroma BOS bulgularına bakılmaksızın SSS-3 olarak sınıflandırılır. Semptomatik çocuklarda kafa içi basınç genellikle artar. BOS'ta protein yüksekliği

ve glukoz düşüklüğü yaygındır. Travmatik lomber ponksiyon (TLP) blastlı veya blastsız (TLP+ veya TLP-) >10 eritrosit/mm³ içeren BOS olarak tanımlanır. TLP+ durumunda, BOS WBC'sinin kandaki WBC'ye oranı; BOS'taki kırmızı kan hücresi sayısının (RBC) kandaki RBC'ye oranından büyüktür (26, 27). Lösemi ilişkili semptom ve bulgular Tablo 7'de, lösemi tanısında gerekli temel incelemeler Tablo 8'de gösterilmiştir (4, 28).

Tablo 7. Lösemi ilişkili belirtiler, klinik ve laboratuvar bulgular (4)

İnfiltrasyona bağlı kemik iliği yetmezliği	Diğer organların infiltrasyonu	Lökostaza bağlı	Konstitüsyonel belirtiler	Diğer
Anemi- halsizlik, solukluk Trombositopeni- kolay morarma, peteşi, ekimoz, mukozal kanamalar Nötropeni- enfeksiyonlar, sepsis	Lenfadenopati Hepatomegali Splenomegali Mediastinal kitleler (dispne, hipoksi, mental durum değişiklikleri, öksürük, dispne, göğüs ağrısı- özellikle T-ALL'de) Diş eti hipertrofisi (AML'de) Kemik ağrısı Deri (leukemia cutis) Yumuşak doku (kloromalar) Testis tutulumu (ağrısız testis/skrotal genişleme) MSS tutulumu (baş ağrısı, diplopi, kraniyal sinir felçleri (sıklıkla 6. ve 7. kraniyal sinirler) papilödem, bulantı, kusma)	MSS- inmler Akciğer- Pulmoner infiltratlar, hipoksemi	Ateş, terleme (yaygın) Kilo kaybı (nadiren)	İntrakranyal kanama, YDIP (uzamış PT, aPTT, düşük fibrinojen) Tümör lizis sendromu (akut böbrek yetmezliği, asidoz, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, serum LDH ve ürik asit düzeyinde yükselme)

ALL: Akut lenfoblastik lösemi AML: Akut myeloid lösemi MSS: Merkezi sinir sistemi. YDIP: Yaygın damar içi pıhtılaşma. PT: Protrombin zamanı. aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı. LDH: Laktat dehidrogenaz

Tablo 8. Çocukluk çağı lösemi tanısında gerekli temel incelemeler (28)

Kan Testleri	-Tam kan sayımı (trombositler, hemoglobin, kırmızı ve beyaz kan hücre sayısı) -LDH -Elektrolitler -Böbrek fonksiyonları (kreatinin, üre, ürik asit) -Karaciğer fonksiyon testleri -Koagülasyon parametreleri -Viral seroloji (EBV, varisella zoster virüsü, sitomegalovirüs, kızamık)
Kemik İliği İncelemeleri	-Kemik iliği aspirasyonu -Morfoloji -İmmünofenotipleme -Sitogenetik ve DNA içeriği; özellikle hipodiploid kromozom anormallikleri -Moleküler genetik; t(4;11) ve t(9;22) translokasyonları ve RUNX1 amplifikasyonu dahil olmak üzere
Santral Sinir Sistemi İncelemeleri	-BOS örneği (hücre sayımı, sitospin hazırlama, protein, glukoz düzeyi, kültür) -Kraniyal görüntüleme (BT / MRG)
Kardiyolojik Tarama	Ekokardiyografi
Tanısal Görüntüleme	-Göğüs radyografisi -Kemik radyografisi -Abdominal ultrasonografi (karaciğer, dalak, böbrek boyutları açısından)

DNA: Deoksiribonükleik asit. BOS: Beyin omurilik sıvısı. BT: Bilgisayarlı tomografi. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

2.1.8. Tanı

Akut lösemili hastaların %20'sinde tanı anında dolaşımda blast bulunmadığından ve periferik kandaki blastların morfolojisi kemik iliğindeki blastlardan (Kİ) farklı olabileceğinden Kİ incelenmesi lösemi tanısı için esastır (29). Kİ örnekleri genellikle aspirasyon yoluyla alınır ve seçilmiş vakalarda biyopsi ile desteklenir. Normalde Kİ hipersellülerdir ve homojen bir lösemik hücre popülasyonu ile karakterizedir. Bazen Kİ'deki blast yoğunluğu, Kİ fibrozisi, enfarktüsü veya nekrozuna bağlı olarak tanı anında Kİ aspirasyonu ile ürün elde etmek zor olabilir. Bu gibi durumlarda Kİ biyopsisi yapılması gerekir; aspirasyonun başarısız olması

halinde biyopsi örneğinin sitolojik incelemesi tanıya yardımcı olur (26). Löseminin tanısı ve sınıflandırılması Romanowsky (Wright, Wright-Giemsa veya May-Grünwald-Giemsa) ile boyanmış periferik kan ve kemik iliği örneklerinin havayla kurutulmuş yaymalarının ve/veya biyopsilerden elde edilen doku preparatlarının morfolojik analizi ile başlar. Periferik kandan alınan yaymaları analiz etmek için sıklıkla kullanılan Wright boyası granülleri zayıf boyadığı ve olgunlaşmamış hücrelerin uygun şekilde ayırt edilmesine izin vermediği için kemik iliği analizi için yeterli değildir. Hematoksilen-eozin boyaması ilik selüleritesinin, miyeloid ve eritroid hücre oranının, megakaryosit sayısının ve blastlar, lenfoma hücreleri, metastatik tümörler veya granümatöz inflamasyon gibi anormal infiltratların varlığının genel bir değerlendirmesini sağlar. Akım sitometrik analiz için yeterli aspirat materyali yoksa monoklonal antikorlar [örneğin; miyeloperoksidaz, lizozim, terminal deoksिनükleotidil transferaz (TdT), CD3 veya CD79a için spesifik antikorlar] kullanılarak yapılan immünohistokimyasal boyama tür belirlemede yardımcı olabilir (29).

Löseminin morfolojik tanısı temel olarak iki adımdan oluşur; lösemi tanısı ve lösemik klonu kökene ve farklılaşma derecesine göre sınıflandırılması. Lösemi tanısı koymak için genellikle periferik kan ve kemik iliği örneklerindeki bulguların korelasyonu gerekir. Periferik kan sayımı löseminin türüne bağlı olarak değişken şekilde anormaldir. Displastik özelliklerin varlığı tipik olarak AML ve MDS ile ilişkilidir (29). Kemik iliğinde %5'ten fazla blast varlığında lösemiden şüphelenmek gerekir (26). ALL için kemik iliğinde %25'ten fazla lenfoblast varlığı gereklidir. Eğer malign lenfoblastlar %25'ten daha az ise hastalık kemik iliği tutulumu olan lenfoblastik lenfoma olarak sınıflandırılır ve tedavi edilir. AML için, FAB sınıflandırmasında kemik iliğinde en az %30 miyeloblast, WHO sınıflandırmasında ise en az %20 miyeloblast varlığı gerekmektedir. Miyeloblastlar ilik hücrelerinin %20 veya 30'undan azını oluşturuyorsa, ayırıcı tanıda MDS, JMML ve bir miyeloproliferatif neoplazmin (KML gibi) hızlanmış fazı göz önünde bulundurulmalıdır (29).

Morfolojik incelemede lenfoblastlar genellikle küçüktür (küçük lenfositlerle aynı veya iki katı büyüklükte) ve seyrek soluk mavi bir sitoplazmaya, yuvarlak, yarık veya hafif basık bir çekirdeğe, ince veya hafif kaba ve kümelenmiş kromatine ve belirsiz nükleollere sahiptir. Miyeloblastlar tür ve farklılaşmaya bağlı olarak daha heterojen bir morfolojiye sahiptir. Genel olarak lenfoblastlardan daha büyüktürler. Yuvarlak veya basık çekirdeklere, ince kromatine, bir veya birkaç farklı nükleolusa, mavi veya mavi-gri sitoplazmaya ve değişken sayıda sitoplazmik granüle sahiptirler. Auer çubukları (kaynaşmış lizozomal granüllerden oluşan uzun kırmızı kristal çubuklar) malign miyeloblastlar için patognomoniktir. Lösemilerin tanı ve sınıflandırması morfolojik inceleme, immünofenotipik (akım sitometrik) analiz, sitogenetik ve moleküler bulguların entegrasyonunu gerektirir (26, 29). Periferik kan yayması ve kemik iliği sitomorfolojisinden başlayarak akut lösemiden şüphelenilen her vakada çok parametrelili akım sitometrisi ve metafaz sitogenetiği yapılması zorunludur. FISH ve ayrıca PCR analizi de eşlik etmelidir (23).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Öykü ve klinik belirtiler ile lösemiden şüphelenildiğinde kan sayımının değerlendirilmesi ve özellikle kan yaymasının mikroskopik değerlendirmesi birçok vakada hemen tanı konulmasını sağlar. Bununla birlikte, normal kan tablosu ve normal kan yayması lösemiye dışlamaz. Bu nedenle herhangi bir lösemi şüphesi varsa vakit kaybetmeden kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır. Geçmişte “romatizmal hastalık” tablosu olan birçok çocuk yanlışlıkla steroidlerle tedavi edilmiştir. Bu uygulamanın altta yatan tanıyı maskeleyiği, geçici remisyonlara ve ilaç direncine yol açtığı görülmüştür. Bu nedenle akut lösemi ayırıcı tanısındaki hastaları iyi tanımak gerekmektedir. Çocukluk çağı akut lösemisindeki ayırıcı tanılar Tablo 9’da gösterilmiştir (28).

Tablo 9. Çocukluk çağı akut lösemisinde ayırıcı tanılar (28)

Aplastik anemi ve diğer kemik ilik yetmezliği sendromları (örn. Fanconi hastalığı)	Lösemiden daha nadir; tanı kemik iliği aspirasyonu ve DEB testi ile
Romatizmal hastalık (örn. Still hastalığı, romatizmal ateş)	Nadir; tanı kemik iliği aspirasyonu ile
Osteomyelit	Tanı radyografi, iskelet sintigrafisi, kemik iliği aspirasyonu ile
Farklı malignitelerin kemik iliği yayılımı (örn. nöroblastom, rabdomyosarkom)	Tanı tümör belirteçleri, immünofenotipleme, kemik iliği aspirasyonu, immünohistokimya ile
Miyeloproliferatif / miyelodisplastik sendrom	Tanı kemik iliği aspirasyonu, kemik iliği sitogenetiği, hemoglobin F düzeyi ile
Viral ve diğer enfeksiyonlar (örn. enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs ve <i>Leishmania</i>)	Tanı spesifik seroloji, kemik iliği aspirasyonu ile
Lökomoid reaksiyon (örn. boğmaca, sepsis)	Tanı kemik iliği aspirasyonu ile
Çocukluk çağıının geçici eritroblastopenisi	Normal trombosit ve granülosit sayısı; tanı kemik iliği aspirasyonu ile
İdiyopatik trombositopenik purpura	Normal nötrofil ve kırmızı kan hücresi sayısı; tanı kemik iliği aspirasyonu ile

DEB: Diepoksibütan

2.1.10. Prognostik Faktörler ve Risk Sınıflaması

Lösemiden ölüm oranı son yirmi yılda dramatik bir düşüş göstermiştir. Özellikle ALL'de yaklaşık %90'lık olaysız sağkalım (EFS) oranıyla pediatrik onkolojide en tedavi edilebilir hastalıklardan biridir. Tarihsel olarak remisyon ilk indüksiyon kemoterapisinden sonra tek başına morfolojik analizle kemik iliğinde %5'ten az blast olması olarak tanımlanmıştır. Kemik iliği aspiratında %5 veya daha az blast varlığı ile tanımlanan tam remisyon (CR) elde edildiğinde kesin prognoz tam remisyonda geçirilen sürenin uzunluğuna bağlıdır. Tedaviye bağlı mortalite oranları yaş, anormal organ fonksiyonu ve yetersiz bakım durumu ile artar. Klinik

Çalışmaların retrospektif analizi birçok önemli prognostik faktörü ortaya çıkarmış ve bunlar daha sonra çocukları tedavi başarışlılığı risklerine göre farklı tedavi gruplarına ayırmak için prospektif olarak uygulanmıştır. Tanı sırasındaki çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Akut lösemide prognozu öngörmek ve tedaviyi düzenlemek için birçok faktör incelenmiştir. En iyi belirlenmiş prognostik faktörler karyotip ve yaştır. Tanı konulduğuunda hastalar Ulusal Kanseri Enstitüsü kriterlerine göre standart riskli ya da yüksek riskli olarak sınıflandırılır. Standart riskli hastalar 1-10 yaş arasındadır, lökosit sayısı $50.000/mm^3$ 'den azdır, B-hücresi kökenlidir ve SSS veya testis tutulumu yoktur. Tek bir uyumsuz kriter yüksek riskli hasta olarak kategorize edilmek için yeterlidir. BFM kriterlerine göre ise hastalar 1-6 yaş aralığındaysa, tanı anındaki lökosit sayısı $<20.000/mm^3$ ise standart risk grubunda, <1 yaş ya da ≥ 6 yaş, lökosit sayısı $\geq 20.000/mm^3$ ise orta risk grubunda değerlendirilir. T-hücresi hastalığı fenotipine sahip tüm çocuklar orta ve yüksek riskli hastalar olarak kabul edilir. Tedaviye erken yanıt ve sitogenetik daha sonra başlangıçtaki risk grubu kategorizasyonunu değeristirmek için kullanılır. Hastalar, t(9;22) ve/veya BCR/ABL, hipodiploidi ve indüksiyon başarışlılığı gibi özelliklerden herhangi birine sahipse (başlangıçtaki risk grubundan bağımsız olarak) ok yüksek riskli olarak sınıflandırılır. İnfantil ALL'de ise tedavi başarışlılığı riski çok yüksektir. Bu kısmen olumsuz, çok olgunlaşmamış pro B-ALL fenotipinin yüksek insidansından ve karışık soy lösemi (KMT2A) geninin yeniden düzenlenmelerinin varlığından kaynaklanmaktadır (4-6, 30, 31). T-ALL ocukluk ağı ALL vakalarının yaklaşık %12'sini oluşturur ve genellikle 6-8 yaş arası erkeklerde yüksek lökosit sayısı ile ortaya çıkar ve prognozu nispeten kötüdür. Bu ocuklar genellikle lokalize hastalığa (periferik lenfadenopati ile birlikte hepatosplenomegali) sahiptir, bazılarında n mediastinal kitle vardır ve hiperlökositoz görülme sıklığı yüksektir (28). ALL'li hastalarda risk grupları Tablo 10'da gösterilmiştir (32).

Tablo 10. Akut lenfoblastik lösemi risk gruplaması (32)

	Standart Risk Grubu (SRG) (Tüm kriterler uymalıdır)	Orta Risk Grubu (MRG) (SRG veya HRG grubu kriterlerine tam olarak uymayan hastalar)	Yüksek Risk Grubu (HRG) (En az bir kriter uymalıdır)
Tanı yaşı	≥1 yaş ya da <6 yaş	<1 yaş ya da ≥6 yaş	
Tanı anındaki beyaz küre sayısı (/mm³)	<20.000	≥20.000	
8. gün prednizolon yanıtı (periferik kanda blast sayısı/mm ³)	<1000	<1000	≥1000
15. gün MRD	<%0,01	%0,1 - %10	>%10
15.gün kemik iliği morfolojisi	M1* veya M2*	M1* veya M2*	M3*
33.gün kemik iliği morfolojisi	M1*	M1*	M2* veya M3*
Moleküler biyoloji	t(9;22) BCR-ABL negatif veya t(4;11) negatif	t(9;22) BCR-ABL negatif veya t(4;11) negatif	t(9;22) BCR-ABL pozitif veya t(4;11) pozitif ya da hipodiploidi (≤45 kromozom)

SRG: Standart risk grubu. MRG: Orta risk grubu. HRG: Yüksek risk grubu. MRD: Minimal rezidüel hastalık.

*M1: kemik iliğinde <%5 blast ve hematopoezin tam rejenerasyonu; M2: kemik iliğinde %5 - %25 blast ve/veya hematopoezin tam rejenerasyonu; M3: kemik iliğinde >%25 blast.

Akut myeloid lösemili çocuklarda t(15;17) (q22;q12), inv(16) (p13q22) ve t(8;21) (q22;q22) gibi kromozomal anormallikler iyi prognoz belirleyicileridir. inv(16) pozitif AML hastaları daha yüksek CR oranlarına, daha iyi EFS'ye sahiptir ve nüks sonrası tedaviye daha iyi yanıt verirler. Sitogenetiği normal olan hastalar ve yukarıda tanımlananlar dışında kromozomal translokasyonları olan hastalar orta prognoza sahiptir. KMT2A geni 11. kromozomda (11q23) bulunur ve AML'deki translokasyonlarda sıklıkla yer alır. İki yaşından önce AML tanısı konan çocukların %65'inde 11q23 translokasyonu vardır. KMT2A gen yeniden düzenlemelerinin prognozu inv(16) ve t(8;21) translokasyonları olanlara göre daha kötüdür. 11q23 bölgesi ile 10p11-13 bölgesi arasındaki translokasyon özellikle kötü prognoza yol

açan bir translokasyon örneğidir. Bu translokasyona sahip hastalarda ilk CR süresi daha kısadır ve diğer AML hastalarına kıyasla çok daha yüksek oranda MSS nüksü görülür. Monozomi 7 veya uzun kolunun (7q-) spesifik delesyonlarının varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Monozomi 5 ve del(5q) anomalileri pediatrik popülasyonda nadir görülmekle birlikte indüksiyon kemoterapisine daha az yanıt ve indüksiyona yanıt alınması halinde ilk CR süresinin kısalması ile kötü prognoza göstergesidir. Trizomi 8 mutasyonu hem izole olarak hem de kompleks karyotipik anormalliklerle birlikte görülür. Diğer sitogenetik anormalliklerle birlikte trizomi 8, tedaviye zayıf yanıt ve kötü EFS'ye neden olabilir. FLT3/ITD eksprese eden hastalarda remisyon indüksiyonu, AML'de şu anda %70-85 olan genel remisyon indüksiyon oranının aksine, %40 kadar düşük olduğu bildirilmiştir (33).

İnfanıl lösemiler çocukluk çağı ALL'sinin yaklaşık %4'ünü ve çocukluk çağı AML'sinin yaklaşık %10'unu oluşturan bebeklik çağında en sık görülen malignitelerdir. Bir yaşından önce tanı alırlar ve prognozları son derece kötüdür. Hastalarda remisyon sağlansa da genellikle kemik iliği veya ekstramedüller erken nüks sık gözlenir. Bu hastalar genellikle tanı anında yüksek WBC, masif organomegali, trombositopeni, SSS lösemisi gibi kötü prognostik faktörlere sahiptir. Hem AML hem de ALL olmak üzere bebeklerdeki lösemilerin çoğu, vakaların sırasıyla %50 ve %80'inde 11q23 ve çeşitli bileşenlerini etkileyen bir translokasyonla ilişkilidir. İnfanıl lösemiler ileri destekleyici bakımla birlikte çok yoğun tedavi gerektirir. Bu hastalarda 5 yıllık EFS oranı diğer lösemi tiplerine göre daha düşüktür (14, 28).

Moleküler ve hücre biyolojisi çalışmaları morfolojik veya karyotipik analizlerden çok daha yüksek bir hassasiyetle, “lösemiye özgü” DNA/RNA veya “lösemi ile ilişkili” antijenlerin tespitinin mümkün olduğu minimal kalıntı hastalık (MRD) kavramını tanımlamıştır. MRD analizi kemik iliğinde çok az miktarda lösemik blastın doğru bir şekilde tespit edilmesini sağlar. MRD'nin tüm lösemi alt tiplerinde güçlü bir prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir. MRD değerlendirmesi için kullanılan en yaygın iki yöntem akım sitometri ve PCR MRD'dir. Son yıllarda yeni nesil dizileme (NGS) analizi yöntemi MRD tekniği olarak kullanılmaya başlanmıştır. MRD'de akım sitometri ile anormal immünofenotipleri temsil eden

hücrelerin tespiti ve PCR ile de BCR-ABL, TEL/AML1 gibi füzyon transkriptleri ile klon spesifik immünoglobulin ve T hücre reseptörü (TCR) gen yeniden düzenlemeleri gibi lösemi ile ilişkili moleküler hedeflerin belirlenmesi amaçlanır. Akım sitometri rutin olarak kemik iliğinde %0,01 hassasiyette ölçülebilir lösemi hücresi saptanırken PCR tabanlı testler genellikle 10^4 - 10^5 normal hücrede bir lösemi hücresi tespit edilebilir. NGS MRD yöntemi ile de 10^6 hassasiyette blastik hücrelerin tespiti mümkündür. MRD düşük risk özellikleri gösteren hastalar da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında en güçlü prognostik faktördür ve her tedavi aşamasının sonunda (indüksiyon sonrası ve konsolidasyon sonrası) değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında MRD seviyelerinde istikrarlı bir düşüş iyi bir prognozla ilişkilendirilirken, sürekli yüksek seviyeler veya MRD pozitifliğinde artış genellikle klinik nüks ile ilişkilidir (6, 17, 33). Akut lenfoblastik lösemilerde prognostik faktörler Tablo 11’de gösterilmiştir (14, 28).

Tablo 11. Akut lenfoblastik lösemilerde prognostik faktörler (14, 28)

Faktör	İyi prognoz	Kötü prognoz
Yaş	1–10 yaş	< 1 yaş ve >10 yaş
Cinsiyet	Kız	Erkek
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	< 50.000	≥ 50.000
İlk 7 günlük prednizolon monoterapisine yanıt	İyi yanıt*	Kötü yanıt*
İndüksiyon tedavisine yanıt (14. günde kemik iliği)	M1**	M2, M3**
İmmünofenotip	Prekürsör B-hücreli	T- hücreli, matur B-hücreli
Kromozom sayısı	> 50 (hiperdiploidi)	≤ 45 (hipodiploidi)
DNA indeksi	≥ 1.16	< 1.16
Kromozomal translokasyonlar	t(12;21)	t(9;22), t(4;11)
MSS tutulumu	Yok	Var
Minimal rezidüel hastalık (33. gün yanıtı)	<%0,01	>% 0,1
5 yıllık olaysız sağkalım	> %80	%10-60

* Blast sayısının 1 hafta sonrasında periferik kanda < 1000/mm³ olması iyi yanıttır; ** M1, kemik iliğinde <%5 blast ve hematopoezin tam rejenerasyonu; M2, kemik iliğinde %5 - %25 blast ve/veya hematopoezin tam rejenerasyonu; M3, kemik iliğinde >%25 blast; MSS; Merkezi Sinir Sistemi. DNA: deoksiribonükleik asit

2.2. TEDAVİ

2.2.1. Akut Lenfoblastik Lösemide Tedavi

Çocuklarda ve ergenlerde ALL tedavisinde son yıllarda kaydedilen büyük gelişmeler ile bu hastalığın prognozunu dramatik bir şekilde iyileştirmiştir. Tedavi 1960'lara kadar tamamen palyatif iken şu anki mevcut tedavi protokolleri kürü amaçlamaktadır. Etkili ES ve TS desteği, geniş spektrumlu antibiyotikler, antifungal ve antiviral ilaçlar gibi destekleyici önlemlerin iyileştirilmesiyle birlikte yoğun bakım desteğinin artması ile giderek daha yoğun polikemoterapi protokolleri kullanılabilir hale gelmiştir. Tedavinin amacı lösemik hücre klonunun ortadan kaldırılması ve normal hematopoezin yeniden sağlanmasıdır. Toplam tedavi süresi yaklaşık 2 veya 3 yıldır. ALL tedavi rejimleri remisyon indüksiyonu, konsolidasyon, reintensifikasyon, SSS lösemisinin önlenmesi ve idame tedavisi gibi belirli tedavi unsurlarını içerir. Tedavinin yoğunluğu risk grubu tanımlamasına göre bireyselleştirilir. Ph-pozitif ALL (BCR-ABL1 pozitif) ve infantil ALL çocukluk çağı lösemilerinin çok küçük bir yüzdesini oluşturur; bu hastalar tedavinin erken dönemlerinde relaps gösterme eğilimindedir ve ayrı protokollerle tedavi edilir. ALL'li bir çocukta klinik durum stabilize edildikten sonra (metabolik değişikliklerin, enfeksiyonların, kanama komplikasyonlarının tedavisi gibi) remisyon indüksiyon polikemoterapisine gecikmeden başlanmalıdır (6, 14, 28).

2.2.1.1. Remisyon indüksiyonu

İndüksiyon kemoterapisi hastalık yükünü ortadan kaldırmayı ve CR elde etmek için normal hemopoezi geri kazanmayı amaçlar. Remisyon indüksiyonu üç veya dört ilaç (vinkristin, deksametazon/prednizon, asparaginaz, risk sınıflandırmasına bağlı olarak bir antrasiklin veya antrasiklin olmadan) ve intratekal kemoterapi ile sağlanır. Hastaların %95'inden fazlası 4-6 haftalık bu rejimden sonra tam remisyonla ulaşmaktadır. CR, ilik sellüleritesi <%5 blast ile normale döndüğünde, kan değerleri normal aralıkta olduğunda ve hastalığın tüm klinik belirti ve semptomları ortadan kalktığında genellikle 1 aylık tedaviden sonra elde edilir. Yoğun indüksiyon polikemoterapisi uzun vadeli sağkalımı artırabilir, ancak özellikle destekleyici bakım yetersiz ise mevcut hastalık ve tedavilerin toksisitesinden

kaynaklı komplikasyonlar, kısa vadeli morbidite ve mortalitede artışa neden olabilir (14, 17, 28, 34).

2.2.1.2. Konsolidasyon

İndüksiyon tedavisinden sonra, kalıntı lösemik hücreleri ortadan kaldırmak için konsolidasyon tedavisi başlar. Konsolidasyon, tedavi rejiminin ikinci adımıdır; genellikle sitarabin, yüksek doz metotreksat (MTX), vinkristin, asparaginaz, merkaptopürin ve glukokortikoidler ile 2 haftada bir, birkaç kısa ardışık kemoterapi küründen oluşur. Bu diziyi, indüksiyon tedavisi sırasında kullanılan ilaçların benzer bir kombinasyonunu içeren bir geç yoğunlaştırma fazı (reindüksiyon tedavisi) izler (17, 34).

2.2.1.3. İdame

Diğer çocukluk çağı malignitelerinin çoğundan farklı olarak çocukluk çağı ALL'si tedavinin uzun süre devam etmesini gerektirir. İdame tedavisinde günlük 6-merkaptopürin (6-MP) ve haftalık MTX standart bir kombinasyondur ve bazı idame tedavileri vinkristin ve steroid ile yoğunlaştırılır (17, 28, 34).

2.2.1.4. Merkezi sinir sistemi koruyucu tedavi

Merkezi sinir sistemi lösemisi tanı sırasında nadirdir, ancak sonraki SSS nüksünü önlemek için sistemik kemoterapi ile birlikte rutin SSS profilaksisi önerilmektedir. Fraksiyone profilaktik kraniyal ışınlama (12 Gy) uzun süredir standarttır. Ancak geç nörokognitif defisitler, endokrinopati, ikincil kanserler ve aşırı geç mortalite ile ilişkili olması nedeniyle başlangıçta çocuklarda ve daha sonra yetişkin hastalarda profilaktik kraniyal ışınlamadan kaçınılmaya başlanmıştır. Tedavi stratejileri artık tek başına MTX ile seri yoğun intratekal kemoterapiyi veya yüksek doz intravenöz MTX, sitarabin ve deksametazon/prednizon içermektedir (6, 17).

2.2.1.5. Hematopoietik kök hücre nakli

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu sağlıklı ve uygun bir donörü olan yüksek riskli hastalarda ve relaps ALL’de konsolidasyon için standart tedavi olmaya devam etmektedir (17).

2.2.2. Akut Myeloid Lösemide Tedavi

Akut myeloid lösemi hızla ilerleyen bir hastalıktır. AML için sağkalım oranı, ALL ile aynı ölçüde olmasa da önemli ölçüde iyileşmiştir. AML hastalarında relapssız sağkalım %60 civarındadır. Bu daha yoğun kemoterapi, kemik iliği nakillerinin uygun kullanımının belirlenmesi ve destekleyici bakımın iyileştirilmesi yoluyla elde edilmiştir. Uygun sitogenetik ve moleküler özelliklere sahip ve indüksiyondan sonra MRD-negatif olan hastalar 4 ile 5 kür kemoterapi ile tedavi edilir. Tedavi basamaklarını indüksiyon tedavisi (tam yanıt elde edebilmek için) ve konsolidasyon/ıdame (remisyonu derinleştirmek ve yanıt süresini en üst düzeye çıkarabilmek için) tedavileri oluşturur. Birçok hastada ilk iki kürde sitarabin, etoposid ve idarubisin kombinasyonu kullanılır. İndüksiyon tedavisinden sonra 14 ile 21. günlerde Kİ incelemesi yapılmalıdır. Kİ’deki blast oranı $\geq$ %5 ise ya ilk indüksiyon tekrarlanmalı ya da farklı dozlarda sitarabin içeren bir tedaviye geçilmelidir. Bir veya iki indüksiyon tedavisinden sonra tam remisyon elde edilirse konsolidasyon tedavisine başlanmalıdır. Konsolidasyon ve devamındaki tedavilerin temelini yüksek doz ve intratekal sitarabin oluşturmaktadır. İntratekal olarak uygulanan sitarabin için SSS profilaksisi gereklidir. İki indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon elde edilemedi ise refrakter hastalık tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır. Olumsuz sitogenetik ve moleküler özellikleri olan veya indüksiyon tedavisine kötü yanıt veren hastalar kemik iliği nakli gerektirir. AML hastaları allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu için en sık adaylardır. İlk remisyonunda allojenik kök hücre nakli kararı, hastalığın sitogenetik ve moleküler genetik özellikleri, indüksiyon tedavisine yanıt ve hasta-donör ve naklin özelliklerinden kaynaklanan risk/yarar oranına dayanmalıdır. Tahmini nüks riski $>$ %35-40 ise allojenik kök hücre transplantasyonu düşünülmelidir. AML’li çocukların tedavisinde destekleyici bakım son derece önemlidir, çünkü tedavi çok toksik ve miyelosupresif

olabilir ve uzun süre transfüzyon bağımlılığına ve ciddi nötropeniye yol açabilir (6, 35).

2.3. KOMPLİKASYONLAR

Çocukluk çağı lösemili hastalar arasındaki erken tedavi başarısızlığının en yaygın nedeni löseminin kendisinin veya ilk tedavi esnasındaki akut komplikasyonlarından kaynaklanan ölümdür. Çocuklarda ALL tedavisinin artan yoğunluğuna rağmen destekleyici bakımdaki gelişmeler akut komplikasyonlardan ölüm oranını son yıllarda %1'in altına düşürmüştür ve bu gelişmelerin olaysız sağkalım üzerinde önemli bir etkisi olmuştur. AML tedavisiyle ilişkili toksik ölüm oranı da zaman içinde azalmıştır, ancak ALL'ye göre hala yüksek oranlardadır (7).

Akut komplikasyonlar erken ve tedaviye bağlı komplikasyonları içerir. Geç komplikasyonlar ise son kemoterapi dozundan sonra ortaya çıkan komplikasyonlardır. Erken komplikasyonlar genellikle löseminin kendisinden kaynaklanırken, tedaviye bağlı ve geç komplikasyonlar lösemi tedavisinin toksisitesini yansıtır. En sık görülen erken komplikasyonlar arasında metabolik bozukluklar [TLS, hiperkalsemi-oldukça nadir], merkezi hava yollarının sıkışması, pıhtılaşma bozuklukları, hiperviskozite/lökostaz ve nörolojik işlev bozukluğu yer alır. Tedaviye bağlı komplikasyonlar ise hematolojik (tromboz), endokrin (hiperglisemi), gastrointestinal (Gİ) (mukozit, tiflit, pankreatit), hepatik (hepatit), iskelet (osteonekroz) ve nörolojik (ensefalopati, miyopati) bozukluklardır. Erken komplikasyonların görülme sıklığı hasta faktörlerine (yaş, beslenme durumu, eşlik eden organ fonksiyon bozukluğu ve genetik etkiler), hastalık faktörlerine (lösemi hücre yükü, tümör kitlesi, lösemi tipi, lösemi hücre bölünme hızı ve hücre ölümü) ve tedavi faktörlerine (başlangıç tedavisinin yoğunluğu ve kullanılan ilaçlar) bağlıdır. Tedaviyle ilişkili komplikasyonlar ise öncelikle kullanılan tedavi rejiminden ve hastanın farmakogenetiğinden etkilenir (7).

2.3.1. Tümör Lizis Sendromu

Tümör lizis sendromu malign hücrelerin spontan veya kemoterapi kaynaklı yıkılması sonucu hücre içi içeriğin kan dolaşımına salınmasından kaynaklanan metabolik sorunlar ve organlarda fonksiyon bozukluğuyla karakterizedir. Sıklıkla lösemik hücre ölümü ve hücre lizisine ikincil olarak kemoterapinin başlamasından 12-72 saat sonra görülür. TLS'nin klinik belirtileri arasında bulantı, kusma, letarji, ödem, aşırı sıvı yüklenmesi, kardiyak disritmiler, nöbetler, kas krampları, tetani, senkop, mental durum değişikliği ve/veya elektrolit anormalliklerine bağlı ölüm yer alabilir. TLS laboratuvar ve klinik olmak üzere ikiye ayrılır. Laboratuvar TLS (LTLS) kemoterapiden önceki üç gün içinde veya kemoterapiyi takip eden yedi güne kadar hiperürisemi (UA >8 mg/dl), hiperfosfatemi (P >6.5mg/dl), hiperkalemi (K >6meq/L) ve hipokalsemi (Ca <7mg/dl) gibi elektrolit bozukluklarından iki ya da daha fazlasının birlikte görülmesi veya bu elektrolit değerlerinde başlangıçtan itibaren %25'lik bir değişiklik olması durumudur. Klinik TLS ise LTLS ile birlikte TLS ilişkili akut böbrek hasarı, konvülzyon, kardiyak aritmiler/ölüm gibi klinik komplikasyonlardan bir veya daha fazlasının görülmesidir. Yüksek lökosit ve LDH değerleri, mediastinal kitle veya obstrüktif üropati varlığı ve yüksek çoğalma/bölünme hızı olan lösemi alt tipleri TLS açısından risklidir. Agresif hidrasyon ve diürez intravasküler hacmi iyileştirmek, renal perfüzyonu korumak ve idrar akışını artırmak için TLS'nin ana tedavileridir. Hiperürisemi için agresif intravenöz (IV) hidrasyona ek olarak allopurinol (ksantin oksidaz inhibitörü) ve gerekli durumlarda rasburikaz (rekombinant urat oksidaz) kullanılabilir. Hiperkalemi ve hipokalsemi varlığında kardiyak aritmiler, konvülzyon açısından dikkatli olunmalıdır. Hemodiyaliz hayatı tehdit eden hiperkalemi veya hiperürisemi durumunda potasyum ve ürik asidin hızlı bir şekilde temizlenmesi için tercih edilen bir yöntemdir (7, 36, 37).

2.3.2. Mediastinal Kitleler ve Vena Cava Süperior Sendromu

Anterior mediastinal kitleler T hücreli ALL'nin karakteristik özelliğidir. Mediastinal genişlemenin neden olduğu bu kitleler trakea ve/veya mediastinal damarların ve kalbin sıkışmasına neden olarak VCSS'ye ve kardiyorespiratuar

bozukluğa yol açabilir. Superior vena kava baş, kollar ve üst gövdeden kalbe kan taşır ve vücudun venöz dönüşünün üçte birini sağlar. Bu damarın sıkışması vücudun üst kısmında venöz basıncın artmasına neden olarak baş, boyun ve kollarda ödeme sonuçlanır. Sıklıkla siyanoz, pletora ve yüzeysel damarların belirginleşmesi, tromboz, serebral ödem ve/veya azalmış venöz dönüşü bağlı hemodinamik instabiliteye yol açar. Klinik bulgular arasında nefes darlığı, öksürük, stridor, solunum sıkıntısı, ortopne, dispne, göğüs ağrısı, senkop, ses kısıklığı ve disfaji yer alır. VCSS olan hasta yatar pozisyonda klinik olarak kötüleşebilir. O yüzden oturur pozisyonda takip edilmesi önerilir. Yeni tanı konmuş akut lösemili hastaların muayenesinin bir parçası olarak mediastinal kitle varlığını değerlendirmek için arka-ön ve yan göğüs grafileri mutlaka çekilmelidir (36).

2.3.3. Koagülopati

Koagülopati genel olarak hematolojik malignitelerin özellikle de akut lösemilerin son derece yaygın komplikasyonudur. Pediatrik popülasyonda yetişkinlere oranla koagülopati ve/veya YDIP görülme oranı çok daha düşüktür. Ancak AML’de daha sık görülür. Kanama ve koagülopati spektrumu tekrarlayan minör kanama, majör kraniyal kanama, YDIP ve majör trombozu içerir. Lösemi ilişkili klinik olarak anlamlı koagülopatisi olan hastalarda PT ve aPPT’de uzama, trombositopeni ve D-dimer’de yükselme gözlenir. YDIP altta yatan hastalıklardan kaynaklanan paradoksal bir kanama ve tromboz sürecidir. Akut lösemide kanamanın sık görüldüğü yerler arasında cilt, göz, burun, diş eti, gastrointestinal sistem ve intrakraniyal alan yer alır. AML her tür hematolojik malignitesi olan hastalar arasında en yüksek intrakraniyal kanama insidansına sahiptir. Tedavinin bir parçası olarak L-asparaginaz alan ALL hastalarında da kanama veya tromboz riski yüksek olabilir (5). Akut lösemilerle ilişkili tromboz klasik olarak derin ven trombozu/pulmoner emboli şeklinde olabileceği gibi sinüs ven trombozu (SVT), arteriyel tromboz veya eş zamanlı YDIP ile birlikte bunlardan herhangi biri şeklinde de görülebilir. Tromboz için risk faktörleri arasında altta yatan lösemi yükü, SVK varlığı, kemoterapiye bağlı pıhtılaşma bozuklukları ve/veya protrombotik kalıtsal risk faktörleri yer alır. Tromboz sıklıkla SVK’da (genellikle üst ekstremitelerde) ve serebral venöz sinüslerde

görülmektedir. Katater ilişkili trombozlar tipik olarak üst ekstremitelerde ağrı veya şişme ve SVK disfonksiyonu ile SVT'de ise baş ağrısı, nöbet ve/veya akut nörolojik değişikliklerle kendini gösterir. ALL hastalarında tromboz en sık asparajinaz ve glukokortikoidlerin kullanıldığı indüksiyon tedavisi sırasında görülür (5, 36).

2.3.4. Hiperlökositoz/Lökostaz

Hiperlökositoz lökosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ten fazla olması olarak tanımlanır. Hiperlökositozdan kaynaklanan semptomlar ve komplikasyonlar lösemik blastların vasküler sistemde birikmesi sonucu lökostaza ikincil olarak ortaya çıkar ve kan viskozitesinin artmasına, mikrovasküler tıkanıklığa ve/veya doku hipoksisine neden olur. Laboratuvar kriterleri belirlenmiş olsa da lökosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ten fazla olan her hastada klinik görülmez. Hiperlökositoz ALL'de AML'den daha yaygın görülür. Ancak myeloblastlar daha büyük ve adeziv oldukları için hiperviskozite ve lökostaz daha düşük lökosit sayılarında görülebilir. AML hastalarında bir yaşından küçük bebekler, M1, M4 veya M5 FAB alt tipleri, 11q23'te kromozomal yeniden düzenlenmeler, inv(16) veya FLT3-ITD'ye sahip olmak; ALL hastalarında ise infantil ALL, mediastinal kitlesi olan T-hücreli ALL, t(4:11), t(1:19) ve t(9:22) translokasyonların varlığı hiperlökositoz ile ilişkilendirilmiştir. Hiperlökositozlu hastalarda görülen yüksek erken morbidite ve mortalite oranları intrakraniyal kanama, pulmoner lökostaz sendromu (göğüs röntgeninde infiltratlar, takipne ve hipoksi), şiddetli TLS ve/veya YDIP ile ilişkilidir. Bu nedenle lökosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan çocuklar solunum sıkıntısı, hipoksemi, yaygın interstisyel veya alveolar infiltratlar, bilinç bulanıklığı, baş ağrısı, baş dönmesi, görme alanı değişiklikleri, nöbetler, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi belirtileri, miyokardiyal iskemi, priapizm, akut ekstremitte iskemisi, bağırsak infarktları ve renal ven trombozu gibi hiperlökositoz ve lökostaz belirtileri açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Hastalarda göz dibi muayenesi tanıda yardımcıdır. Lökoferaz lökositlerin periferik dolaşımdan ve plazmadan hızla uzaklaştırıldığı, eritrositlerin ve trombositlerin ise kapalı devre hücre aferezi yoluyla hastaya geri verildiği hayat kurtarıcı bir prosedürdür. Ancak metabolik sorunları (örn. hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hiperürisemi) düzeltmez. Lökoferazın asemptomatik hiperlökositozda

kullanımı tartışmalıdır ve pediatrik lösemide lökostatın önlenmesi için profilaktik kullanımı konusunda genel bir fikir birliği yoktur (5, 20, 36).

2.3.5. Nörolojik Komplikasyonlar

Akut lösemili hastalar ya löseminin kendisinden ya da tedavi için gereken ilaçlardan kaynaklanan SSS komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır. Bunlar arasında arteriyel/venöz tromboz, intrakraniyal kanama (İKK), SSS lösemisi (genellikle hiperlökositoz ortamında), SSS'yi etkileyen kemoterapi ile ilişkili toksisiteler, kraniyal ışınlama ve lösemi ile ilişkili koagülopatiler veya enfeksiyon yer alır. İKK'lı hastalar tipik olarak mental durum değişikliği, akut motor ve/veya konuşma bozuklukları, baş ağrısı, kusma ve/veya nöbetlerle başvurur. Folat sentezini inhibe eden bir antimetabolit olan MTX SSS'de folat homeostazının bozulması ve/veya sitotoksik ajanlardan kaynaklanan doğrudan nöronal hasar ile lösemili hastalarda nörotoksositeye neden olabilir. Hastalar geçici inme benzeri hemiparezi ve/veya güçsüzlük, ensefalopati, nöbetler, afazi ve duygudurum bozukluğu ile başvurabilir. Tipik olarak IV veya intratekal olarak MTX aldıktan 2-14 gün sonra gelişir. AML'li hastalara yaygın olarak yüksek sistemik dozlarda veya intratekal tedavi olarak kullanılan bir pirimidin nükleozid analogu olan sitarabin ile tedaviden 2-5 gün sonra dizatri, nistagmus, ataksi, konfüzyon ve/veya somnolansın görüldüğü serebellar disfonksiyon ile karakterize akut bir ensefalopati görülebilir (36, 38).

Lösemi tedavisinde posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) da görülebilir. Bu geri dönüşümlü nörolojik komplikasyon geçici baş ağrısı, konfüzyon, nöbetler ve görme bozuklukları ile karakterizedir. Tanıda kontrastlı ve difüzyon ağırlıklı MRG görüntüleme önemli yer tutar. Tanı elektroensefalogram (EEG) bulguları, tedavinin ilk aylarında ortaya çıkması ve arteriyel hipertansiyon varlığı ile desteklenebilir. Bu komplikasyon en sık, yüksek doz steroidin uygulandığı indüksiyon tedavisi sırasında ortaya çıkar. Ancak vinkristin, intratekal MTX, sitarabin ve asparajinaz dahil olmak üzere diğer kemoterapötik ilaçlarla da görülebilir (36).

Konvülzyonlar akut lenfoblastik lösemili çocukların yaklaşık %10'unda görülür. Nöbetler hem izole bir semptom olarak hem SSS'nin diğer çeşitli toksik etkileriyle birlikte (örn. İKK veya tromboz, PRES ve MTX ile ilişkili inme benzeri sendrom), hem de enfeksiyonlara ve elektrolit (örn. vinkristine bağlı SIADH'a ikincil hiponatremi) ve metabolik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkabilir (36, 38).

Hastalarda periferik motor veya duysal sinirlerin inflamasyonu veya dejenerasyonu ile karakterize periferik nöropati geri dönüşümlü yaygın bir komplikasyondur ve genellikle vinkristinden kaynaklanır. Derin tendon reflekslerinin kaybı, hafif parestezi, uyuşma veya ağrı, yürüme bozukluğu, ince motor görevlerini yerine getirememesi gibi klinik bulgular görülür (36, 38). Vinkristin özellikle büyük çocuklarda parestezi veya parolitik ileus ile nörotoksisiteye neden olabilir (28).

2.3.6. Enfeksiyonlar

Akut lösemi tanısı olan çocuklarda sıklıkla enfeksiyon bulgularına rastlanır. Ancak sadece %15'inde enfeksiyon ciddi boyuttadır ve çoğu antibiyotik tedavisine yanıt verir. Lösemi tedavisi hem deri ve mukozal bariyerler gibi doğuştan gelen bağışıklığı, hem de patojene özgü B ve T hücre yanıtı gibi adaptif bağışıklığı etkiler. Lösemik infiltratlar veya kemoterapötik ajanlar mukoza zarlarının veya gastrointestinal (Gİ) sistemin özellikle oral mukoza ve perirektal dokuların ülserasyonuna yol açarak lokal bakterilerin penetrasyonuna ve apse oluşumuna izin verebilir ve sepsis ile sonuçlanabilir. Mukoza zarı ve Gİ sistem ülserasyonu en sık MTX ile ilişkilidir. Lösemili çocuklarda görülen enfeksiyonların çoğunluğu bakteriyeldir. En sık görülenler bakteriyemi, solunum yolu enfeksiyonları ve Gİ enfeksiyonlardır. Enfeksiyon riski tedavisinin evresine göre değişir; indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarında nötropeninin süresi ve derinliği idame aşamasına göre daha şiddetlidir. Hastalarda indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri esnasında genellikle kendi floralarından veya hastane ortamından kaynaklanan bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar daha sık görülür, idame sırasında genellikle ayaktan tedavi edildikleri için toplum kaynaklı patojenler ve özellikle de virüslerden kaynaklı enfeksiyonlar sık görülür. Hastalara Pneumocystis jiroveci enfeksiyonu için mutlaka profilaksi başlanmalıdır. Profilakside genellikle trimetoprim-sülfametoksazol

kullanılır. Lösemi tedavisi boyunca sıklıkla gözlenen ve etkin şekilde müdahale edilmesi gereken bir komplikasyon olan febril nötropeni; $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ tek bir oral ateş veya 1 saatten fazla devam eden veya 24 saatlik bir süre içinde iki kez meydana gelen $\geq 38^{\circ}\text{C}$ bir oral ateş ile mutlak nötrofil sayısı (ANC) $< 500/\text{mm}^3$ veya takip eden 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen ANC $< 1000/\text{mm}^3$ şeklinde tanımlanır. Bu dönemde gram-negatif sepsis riski açısından hastalara psödomonal etkinliği de olan geniş spektrumlu ampirik tedavi hızlıca başlanmalıdır. Enfektif komplikasyonlar AML'lerde ALL'lerden daha sık görülür. AML'li hastalarda tedavinin ilerleyen dönemlerindeki mortalitenin en yaygın nedeni enfeksiyonlardır. AML tedavisinde yüksek oranda miyelotoksik kemoterapi kullanılması nedeniyle çocukların %70 kadarı her AML tedavisi sırasında bakteriyel enfeksiyon geçirmektedir. Uzun süreli ($>7-10$ gün) ve derin (ANC $<100/\text{mm}^3$) nötropenisi olan hastalar IFI gelişimi açısından risk altındadır. IFI hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Bu nedenle persistan ateşi olan nötropenik hastalara ampirik/pre-emptif antifungal tedavi başlanmalıdır (20, 39-41).

2.3.7. Tiflit

Nötropenik enterokolit olarak da bilinen tiflit akut lösemili hastaların %10'unda görülen karın ağrısı, ateş ve nötropeni ile karakterize önemli bir Gİ komplikasyondur. Abdominal distansiyon, diyare, bulantı, kusma ve Gİ kanama görülebilir. Semptomlar tipik olarak nötrofil düzeyinin yükselmesiyle ile hızla düzelir. AML'li hastalarda ALL'li hastalara kıyasla daha sık görülür. Tiflitin patogeneğinde kemoterapi, eşlik eden immünosupresyon, mukozit, bağırsaklara vasküler kan akışının bozulması ve/veya bağırsak duvarı ödemi, mukozal ülserasyon ve nekroza yol açan bakteriyel aşırı çoğalma ve translokasyon gibi faktörler yer alır. Tiflit en sık çekum ve transvers kolonu etkiler. Ancak kolonun diğer bölgeleri ve rektum da tutulabilir. Klinik olarak veya bağırsak duvarı ödeminin ve ileri aşamalarda pnömatoz ve/veya abdominal serbest havanın görüntülenmesi [abdominal ultrasonografi (USG) veya BT ile] yoluyla teşhis edilebilir. Bakteriyemi ve sepsis tiflitin yaygın komplikasyonları arasındadır ve en olası etkenler Pseudomonas türleri, Escherichia coli, Clostridium türleri, Staphylococcus türleri, Streptococcus türleri ve

Enterococcus türleridir. Akut lösemili bir çocukta görülen tiflit konservatif tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Ancak erken tanı ve tedavi potansiyel mortaliteyi azaltmak için kritik önemini korumaktadır (36).

2.3.8. Oral Mukozit

Oral mukozit lösemi tedavisinin en yaygın yan etkilerinden biridir. Mukozit kemoterapi ve radyoterapi (RT) nedeniyle GI mukozal yüzeyin hasar görmesine ikincil olarak ortaya çıkar. Sınırlı, hafif ağrılı eritematöz mukozadan psödomembran oluşumuyla birlikte yaygın ağrılı ülserasyon alanlarına kadar bir süreklilik gösterir. Hastalarda ateş, ağrı, yutma güçlüğü, enfeksiyona yatkınlık, kemoterapi ve RT'nin verilmesinde gecikme, malnütrisyona sonuçlanan anoreksi ve nazogastrik tüple beslenme veya total parenteral beslenme ihtiyacı, hastaneye yatış süresinde artış ve genel yaşam kalitesinde azalma gibi zorlayıcı durumlara neden olur (41).

2.3.9. Pankreatit

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde önemli bir kemoterapötik ajan olan asparajinaz ile tedavi edilen hastaların %2-18'inde önemli bir morbidite nedeni olan akut pankreatit gelişir. Pankreatit tipik olarak asparajinaza maruziyetten sonraki 2 hafta içinde ortaya çıkar. Hastalar karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, sırt ağrısı, hipotansiyon, yüksek serum amilaz ve lipaz (normalin üst sınırının en az üç katı) ve/veya abdominal görüntülemelerde pankreatitin karakteristik bulgularını içeren bir dizi semptomla başvurur. Asparajinaz ile ilişkili pankreatitin geç komplikasyonları arasında pankreatik psödokist gelişimi, insüline bağımlı diyabet ve kronik/nükseden pankreatit veya karın ağrısı yer alır. Asparajinaz ile ilişkili pankreatitin doğrudan mortalitesi düşüktür. Ancak asparajinaz tedavisinin kesilmesine neden olarak nüks riskini artırabilir (36, 38).

2.3.10. Hepatotoksisite

Hem ALL hem de AML'li çocuklarda tedavi esnasında transaminaz yüksekliği veya hiperbilirubinemi görülebilir. Löseminin tedavisiyle hepatopatinin

bir hafta içinde düzelmesi beklenir. Özellikle belirgin sarılığı olan hastalarda viral hepatit açısından dikkatli olmak gerekir. Hastalardaki hepatotoksisite sıklıkla kemoterapi ve lösemi tedavisi sırasında kullanılan ilaçlardan kaynaklanır. AML’de sitarabin, etoposid ve idarubisin ile ALL’de ise yüksek doz MTX ve 6-MP ile transaminazlarda öngörülebilir artışlar gözlenir. Ancak hastalar nadiren semptomatiktir ve bu geçici karaciğer enflamasyonu genellikle kalıcı karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açmaz. Hepatotoksisitenin tedavisi destek tedavidir (7).

2.3.11. Adrenal Yetmezlik

Akut lenfoblastik lösemide ardışık 28 gün boyunca glukokortikoid ile tedavi edilen hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra adrenal yetmezlik görülebilir. İnsidans glukokortikoid tedavisinin dozuna, süresine ve ilacın kesilme periyoduna bağlıdır. Adrenal yetmezlik genellikle enfeksiyon, kemoterapiye bağlı toksisite veya ameliyat gibi metabolik stres dönemlerinde ortaya çıkar. Hastalarda halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, karın ağrısı, ishal, hipotermi veya hipertermi, hipotansiyon, mental durum değişikliği gibi semptomların varlığında adrenal yetmezlik açısından dikkatli olmak gerekir. Laboratuvar bulgularında hiponatremi, hipoglisemi, hiperkalemi, metabolik asidoz ve prerenal azotemi saptanabilir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) aks fonksiyonunun iyileşmesi günlerden aylara kadar sürebileceğinden, oral kortikosteroidlerle idame tedavisi bireyselleştirilmelidir (7).

2.3.12. Diğer Komplikasyonlar

Hem asparajinaz hem de glukokortikosteroidler hiperglisemi ve geçici hipertrigliseridemiye neden olabilir. Asparajinaz aynı zamanda hastalarda alerjik reaksiyona en sık sebep olan ajandır (38).

Akut lösemi hastalarında hiponatremi çoğunlukla kemoterapi ile birlikte IV yolla aşırı hipotonik sıvı verilmesinden kaynaklanır. Ancak arka hipofiz bezinden aşırı anti diüretik hormon sürekli salınımı ile karakterize edilen SIADH’dan da kaynaklanabilir. Bu hormon renal su retansiyonuna ve bunun sonucunda serum

hipoosmolaritesine neden olur ve ALL tedavisinde yaygın olarak kullanılan vinkristin tedavisinin bilinen bir komplikasyonudur. Adrenokortikal yetmezlik de sekonder SIADH'ye yol açabilir. Uyuşukluk, halsizlik, baş ağrısı, oligüri ve kilo alımı SIADH'nin erken belirtileridir ve konfüzyon, nöbetler, koma ve ölüme kadar ilerleyebilir. İdrar çıkışı, idrar sodyum ve idrar osmolalitesinin değerlendirilmesiyle dilüsyonel hiponatremiden ayırt edilmelidir (7).

Osteonekroz ağırlık taşıyan eklemlerin harabiyetiyle birlikte glukokortikoid (özellikle yüksek doz deksametazon) tedavisinin bir yan etkisidir. Çoğunlukla 10 yaşından büyük kız hastaları etkiler. Tanıdan 20 yıl sonrasına kadar tedavinin tüm aşamalarında kemik mineral yoğunluğunda azalma ve osteoporoz gözlenmiştir. Bu durum kas-iskelet sistemi ağrısı, kompresyon kırıkları, kifoz ve lordoza yol açmaktadır (42).

Arteriyel hipertansiyon özellikle antilösemik tedavinin ilk aylarında yaygındır. Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının üç veya daha fazla kez cinsiyet, yaş ve boy için 95. persentilde veya daha yüksek olması şeklinde tanımlanır. Yüksek doz MTX'in ciddi nefrotoksisiteye sebep olduğu bilinmektedir (38).

Akut myeloid lösemi tedavisinin temel taşı olan antrasiklinler akut ve geç kardiyotoksisite ile ilişkilidir ve bu etki kümülatiftir. Hastalar her kürün başlangıcında ekokardiyografi ile izlenmelidir (20, 28).

Santral venöz kateter lösemi tedavisi alan hastalarda kemoterapi ve destekleyici ilaçların infüzyonlarına ve transfüzyonlarına verimli, uygun maliyetli ve güvenli bir şekilde uygulanmasına olanak tanır. Kalıcı bir SVK'dan kaynaklanan enfeksiyon ve oklüzyon SVK'ların en sık görülen iki önemli komplikasyonudur (41).

Çocukluk çağı lösemisi tedavisinden sonra hastalar kardiyak komplikasyonlar, nörobilişsel sorunlar, endokrin ve metabolik bozukluklar, obezite ve ikincil maligniteler dahil olmak üzere tedavinin birçok uzun süreli etkisi açısından risk altındadır. Yakın izlem ve takip gerektirirler (14).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE TÜRÜ

Çalışmamız hastanemizde akut lösemi tanısı alan hastaların Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'ndeki takiplerinde mevcut hastalık ve indüksiyon tedavisi ilişkili komplikasyonların, erken ve doğru şekilde tanınıp etkin bir şekilde tedavi edilerek sağ kalım oranına olan etkisini araştırmayı amaçlayan tanımlayıcı bir çalışmadır.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE HASTA SEÇİMİ

Çalışmamızda Ankara Etlik Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde Kasım 2022 - Mart 2024 tarihleri arasında akut lösemi tanısı alan ve takip edilen 1ay - 18 yaş arası 45 hasta değerlendirilmiştir.

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

- Akut lösemi tanısı alan ve indüksiyon tedavisi boyunca hastanemizde takip edilen hastalar
- 1 ay-18 yaş aralığında olan hastalar

3.2.2. Dahil Edilmeme Kriterleri

- Solid tümörü olan hastalar
- Belirtilen tarih aralığında tanı almayan akut lösemi hastaları
- Tanı ve indüksiyon tedavisi sırasında sevk edilen hastalar
- Yenidoğan ve 18 yaşından büyük hastalar

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Hasta bilgileri hastane bilgi işletim sisteminden ve hasta dosyalarından retrospektif olarak incelenerek hasta değerlendirme formuna kaydedildi. Hastaların; tanı yaşı (ay olarak), cinsiyeti, milliyeti, doğum haftası, doğum ağırlığı, küvözde kalma öyküsü, eşlik eden ek hastalıkları, anne yaşı, annenin mesleği, annenin eğitim durumu, baba yaşı, babanın mesleği, babanın eğitim durumu, kardeş sayısı, ailede malignite öyküsü, tanı öncesi enfeksiyon öyküsü, başvuru şikayetleri, başvuru şikayetlerinin tanıdan ne zaman önce başladığı, tanı anındaki fizik muayene bulguları, kan grubu, tanı anındaki laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, biyokimyasal, nutrisyonel ve vitamin parametreleri) ve periferik yayma bulguları, görüntüleme tetkikleri (PAAG, USG, MRG, kemik survey), tanı anındaki hastalık ilişkili komplikasyonlar (metabolik bozukluklar, lökostat, koagülopati, mediasten tutulumu, santral sinir sistemi tutulumu, göz tutulumu, kemik tutulumu), tanı anında yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı, yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, kemik iliği incelemesi, immün fenotip (B-ALL, T-ALL, AML), sitogenetik testler, tanı anında risk grubu (SRG, MRG, HRG), tedavi protokolü (TURK-ALL, AML-BFM 2019), indüksiyon tedavisi ilişkili komplikasyonlar (tümör lizis sendromu, akut böbrek hasarı, febril nötropeni ve ilişkili enfeksiyonlar, kültür üremeleri, tedavi süresince yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı ve yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, oral mukozit, tiflit, tromboz, katater ilişkili komplikasyonlar, konvülzyon, nöropati, SIADH, steroid kullanımı ilişkili hiperglisemi, adrenal yetmezlik, transaminaz yüksekliği, hipertansiyon, ilaç alerjisi, transfüzyon ihtiyacı ve ilişkili komplikasyonlar, davranış ve afektif bozukluklar ve yönetimi), indüksiyon tedavisi sonrası kemik iliği değerlendirmesi ve MRD sonuçları, ALL hastalarında 8.gün steroid yanıtı (PGR/PPR), ALL hastalarında 15. Gün kemik iliği incelemesi ve MRD sonuçları, indüksiyon tedavisi ilişkili exitus durumu hasta değerlendirme formuna kaydedildi.

Hastalar, demografik özellikleri incelenirken postnatal öykülerine göre, 37. gebelik haftasından önce doğduysa prematür doğum; 2500 gramın altında doğduysa düşük doğum ağırlıklı olarak WHO'nun tanımlamaları doğrultusunda gruplandı (43).

Hastaların tanı anındaki şikayet ve fizik muayene bulguları lösemik blastların infiltre ettiği kemik iliği ve ekstramedüller organlardaki etkilenimlere göre belirlenip gruplandı. Fizik muayene esnasında nefes darlığı, halsizlik, bilinç bulanıklığı vb. bulgularla birlikte pulse oksimetre ile bakılan oksijen saturasyonunun $<92\%$ olması hipoksi olarak kabul edildi. Tanı anında hipotansiyon, hipoglisemi, hiponatremi, bilinç düzeyinde değişiklik gibi bulguları olan hastalar adrenal yetmezlik açısından değerlendirildi.

Çalışmamızda kullanılan hemogram tetkiki 'Sysmex XN-1000S', biyokimya ve hormon tetkikleri 'Roche Cobas 702' ve koagülasyon testi 'Roche Cobas T71' cihazları ile çalışıldı. Akım sitometri incelemelerinde 'BD FACS Lyric' cihazı kullanıldı.

Başvuru anındaki laboratuvar tetkik incelemelerinde yaşa göre anemi değerlendirmesi yapılırken hemoglobin değeri; 3-6 ay arası için 9,5 gr/dl, 6 ay-2 yaş arası için 10,5 gr/dl, 2-12 yaş arası için 11,5 gr/dl, >12 yaş kızlar için 12 gr/dl, >12 yaş erkekler için 13 gr/dl sınır olarak kabul edildi. Herhangi bir yaşta hemoglobinin ≤ 7 gr/dl olması derin anemi olarak değerlendirildi. Hastalarda beyaz küre sayısının $>100.000/\text{mm}^3$ olması hiperlökositoz olarak değerlendirildi. Trombositopeni için sınır $100.000/\text{mm}^3$ olarak belirlendi. Mutlak nötrofil sayısının <1 yaş için $<1000/\text{mm}^3$, >1 yaş için $<1500/\text{mm}^3$ olması nötropeni; mutlak lenfosit sayısının <1 yaş için $<3000/\text{mm}^3$, >1 yaş için $<1500/\text{mm}^3$ olması lenfopeni olarak değerlendirildi. Koagülopati değerlendirmesinde tüm yaş gruplarında PT için 10,6 sn, aPTT için 32,2 sn ve International Normalized Ratio (INR) için 1,27 değeri üst sınır olarak kabul edildi. Hastaların tanı anında bakılan PT, INR ve aPTT değerlerindeki anormallik koagülopati olarak, koagülopatiyeye ek olarak trombosit ve fibrinojen düşüklüğü, d-dimer yüksekliği ile kanama/tromboz bulgularının olması YDIP olarak kabul edildi (5). Lipid panel parametrelerinden total kolesterolün >200 mg/dl, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) >130 mg/dl, trigliseridin ilk 9 yaşta >100 mg/dl, 9 yaş sonrası >130 mg/dl, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) <40 mg/dl olması dislipidemi olarak kabul edildi (44). Hastaların 25-OH vitamin D3 düzeyleri; <12 µg/L ise eksiklik, 12-20 µg/L arasındaki ise yetersizlik, >20 µg/L ise normal olarak değerlendirildi (45). Vitamin B12 düzeyinin <200 ng/L olması eksiklik olarak kabul edildi (46). Hastaların tanı anındaki diğer laboratuvar

parametreleri Etlik Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı referans değerlerine göre değerlendirildi. Hastalar tanı anında hemofagositik lenfositler (HLH) tanı kriterleri açısından ayrıntılı incelendi. HLH ile uyumlu moleküler tanı (gösterilmiş genetik defekt) veya bu hastalık için tanımlanmış 8 kriterden en az 5'inin varlığı HLH olarak kabul edildi. Bu kriterler şöyledir: a. ateş $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, b. splenomegali, c. ≥ 2 sitopeni (hemoglobin <9 g/dL, trombosit $<100.000/\text{mm}^3$, mutlak nötrofil sayısı $<1000/\text{mm}^3$ [4haftanın altındaki infantlarda hemoglobin <10 g/dL]), d. hipertrigliseridemi (açlıkta >265 mg/dL) ve/veya hipofibrinojenemi (<150 mg/dL), e. Kemik iliğinde veya dalakta veya lenf düğümlerinde veya karaciğerde hemofagositoz, f. naturel killer (NK) hücre aktivitesi düşüklüğü veya yokluğu, g. ferritin >500 ng/mL, h. çözünür CD25 yüksekliği (47).

Hastalara tanı anında iki yönlü akciğer grafisi, abdominal USG ve ekokardiyografi tetkikleri uygulandı. Kemik ağrısıyla başvuran hastalara osteopeni, radyolüsen metafizyal band, osteolitik, fibrotik, kistik lezyonlar ve kırık gibi lösemik tutulumları değerlendirmek açısından kemik survey grafisi çekildi. Skrotal tutulum şüphesi olan hastalara skrotal USG yapıldı. Retinal lösemik infiltrasyon, retinal hemoraji, papil ödem varlığını araştırmak amacıyla oftalmolojik muayene göz hastalıkları kliniği tarafından yapıldı. Tanı anındaki belirti ve bulgulara, göz dibi incelemesine ve BOS bulgularına göre SSS tutulumu şüphesi olan, hiperlökositoz nedeniyle LP yapılamayan, TLP+ olan hastalara kraniyal MRG çekildi. SSS durumu şu şekilde değerlendirildi:

SSS-1: Tanı anında sitosantrifüjenmiş BOS'ta blast hücresi yok ve <5 WBC/ mm^3

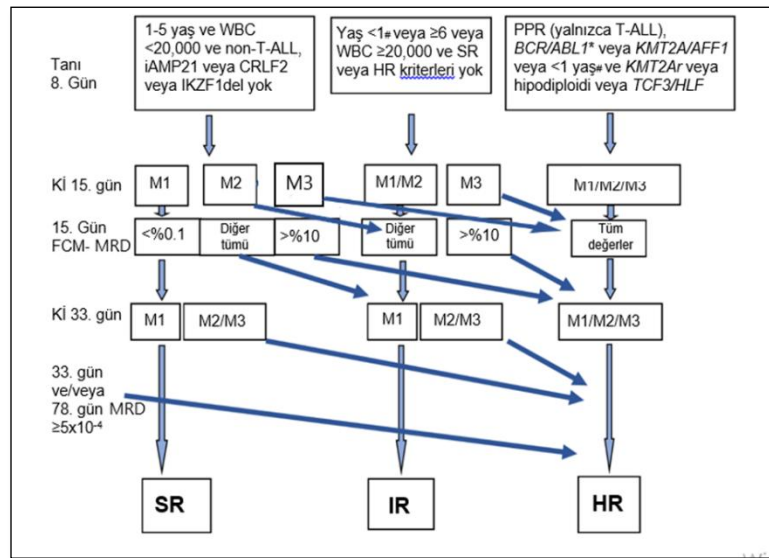
SSS-2: BOS'ta morfolojik olarak tanımlanabilir blast hücre varlığı ve <5 WBC/ mm^3

SSS-3: BOS'ta blast hücre varlığı ve ≥ 5 WBC/ mm^3 veya kraniyal MRG ve/veya BT'de MSS kitlesi ya da net leptomeningeal infiltrasyon veya ekstraserebral durumlar neden olmadıysa kraniyal sinir palsilerinin varlığı

Hastalarda lösemi tanısı ve immün fenotiplendirme için yapılan akım sitometrik incelemesinde TdT, MPO, CD19, CD10, CD34, cyCD79a, CD117, cyCD3, sCD3, CD14, CD11b, HLA-DR, CD15, CD11a, CD33, CD13, CD9, CD81, CD123, CD22, CD66c, CD20, CD38, CD73, CD58, cyIgM, CD45, CD3, CD56, CD45RA, CD7, CD99, CD123, CD11c, CD64, CD4, CD16, CD2, Anti Glycophorin A, CD61, CD36, CD71, CD44, CD300e yüzey antijenleri kullanıldı.

Hastalarda genetik değişiklikleri araştırmak için kemik iliği örneğinde kromozom analizi, FISH ve PCR testleri çalışıldı. ALL hastalarında FISH yöntemi ile t(1;19;7), t(1;19), IGH, trizomi/monozomi 17, IKZF1, BCL6, t(11;19), t(9;11), t(4;11), t(8;14), t(9;22), t(12;21), CDKN2A, DLEU, MLL, MYC, trizomi/monozomi 10; PCR yöntemi ile de t(1;19), t(12;21), t(9;22), t(4;11) tetkikleri çalışıldı. AML hastalarında FISH yöntemi ile FLT3-ITD, trizomi/monozomi 8, trizomi/monozomi 7, t(8;21), t(12;21), TP53, inv(16), 17p13, t(15;17), 7q31, 5q del, DEK/NUP 214, 11q22.3 del(ATM); PCR yöntemi ile de WT-1 ekspresyonu, t(8;21), NPM1, t(15;17), inv(16), t(1;19), t(9;22), t(4;11) tetkikleri uygulandı.

Kemik iliği aspirasyon yaymalarının değerlendirilmesi sonucu akut lösemi tanısı alan hastalar morfolojik, immünofenotipik, sitogenetik olarak sınıflandırıldı ve risk grupları belirlendi. ALL ve AML hastaları için risk gruplaması Şekil 1 ve Tablo 12’de verilmiştir.



Şekil 1. Akut lenfoblastik lösemi hastalarının risk grubu dağılımı (48)

Tablo 12. Akut myeloblastik lösemi hastalarının risk grubu dağılımı (49)

SRG	Aşağıdaki sitogenetik anormalliklere sahip hastalar: -Inv(16)(p13.1q22) -t(16;16)(p13;q22) -t(8;21)(q22;q22) -t(1;11)(q21;q23): -Normal karyotip ve NPM1 mutasyonu -Normal karyotip ve CEBPA (çift mutasyon)
MRG	De-novo AML tanısı almış, standart risk grubuna veya yüksek risk grubuna dahil olmayan tüm hastalar.
HRG	Aşağıdaki sitogenetik anormalliklere sahip hastalar: -Kromozom 12p anormallikleri / t(2;12) -Monozomi 5 / 5q- -WT1mut ve FLT3-ITD -Monozomi 7 (ancak olumlu prognostik MLL anormallikleri ile birlikte değil). -t(4;11)(q21;q23); MLL/AF4 -t(5;11)(q35.3;p15); NUP98/NSD1 -t(6;11)(q27;q23); MLL/AF6 -t(10;11)(p12;q23); MLL/AF10 -t(6;9)(p23;q34) -t(7;12)(q36;p13) -t(9;22)(q34;q11) -Kompleks karyotip (en az üç anormalliği içeren, bir yapısal anormalliği de kapsayan, ancak olumlu genetik özellikler veya MLL yeniden düzenlemeleri içermeyen karyotip) -inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) -t(16;21)(p11;q22); FUS/ERG -inv(16)(p13.3q24.3); CBFA2T3-GLIS2

ALL tanısı alan 36 hastaya TURK-ALL 2023 protokolü, AML tanısı alan 9 hastaya AML-BFM 2019 protokolü başlandı. TURK-ALL 2023 ve AML-BFM 2019 indüksiyon protokolleri Tablo 13 ve Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 13. TURK-ALL 2023 protokolü indüksiyon tedavisi (48)

TURK-ALL 2023 Protokol IA		
Prednizon/Prednizolon	60 mg/m ² /gün	1- 28. Gün
Vinkristin	1,5 mg/m ² /gün	8, 15, 22, 29. Gün (4 doz)
Daunorubisin	30 mg/m ² /gün	SRG: 8, 15. gün (2 doz) MRG ve HRG; 8, 15, 22, 29. gün (4 doz)
L- asparaginaz	5.000 IU/m ² /gün	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33. gün (8 doz)
İntratekal Metotreksat	Yaşa göre ayarlanmış dozlarda*	1, 12, 33. Gün [SSS 3 ise 18, 27. Gün ek doz]

* <1 yaş için 6 mg, ≥ 1 ile < 2 yaş için 8 mg, ≥ 2 ile < 3 yaş için 10 mg, ≥ 3 yaş için 12 mg

Tablo 14. AML-BFM 2019 1. ve 2. İndüksiyon Tedavi Protokolleri (49)

AML-BFM 2019 1. ve 2. İndüksiyon		
İndüksiyon-1 AIE	Sitarabin: 100 mg/m ² /gün; 24 saatlik infüzyon	1, 2. Gün
	Sitarabin: 100 mg/m ² ; 12 saatte bir	3, 4, 5, 6, 7, 8. gün
	İdarubisin: 12 mg/m ² /gün	3, 5, 7. gün
	Etoposid: 150 mg/m ² /gün	6, 7, 8. gün
	İntratekal sitarabin, metotreksat, prednizolon**	1, 8. gün; [SSS 3 ise 1, 8, 15. gün]
İndüksiyon-2 HAM*	Sitarabin: yüksek doz (3 gr/m ²); 12 saatte bir	1, 2, 3. gün
	Mitoksantron: 10 mg/m ² /gün	3, 4. gün
	İntratekal sitarabin ***	1. gün

*İnv(16): + olan düşük risk grubu hastalarda 2. İndüksiyonda HAM yerine AI (sitarabin ve idarubisin) tedavileri verilir **sırasıyla <1 yaş için 16 mg, 6mg, 4mg, ≥ 1 ile < 2 yaş için 20 mg 8mg, 6mg, ≥ 2 ile < 3 yaş için 26 mg, 10 mg, 8mg, ≥ 3 yaş için 30 mg, 12mg, 10mg *** <1 yaş için 20 mg, ≥ 1 ile < 2 yaş için 26 mg, ≥ 2 ile < 3 yaş için 34 mg, ≥ 3 yaş için 40 mg

Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda 7 gün prednizon ve bir doz intratekal metotreksat tedavilerinden sonra sekizinci gün periferik kandaki mutlak blast sayısına göre prednizon yanıtı değerlendirildi. Periferik kanda mutlak blast sayısı <1000/μL ise PGR, periferik kanda mutlak blast sayısı ≥1000/μL ise prednizona kötü yanıt (PPR) kabul edildi. On beşinci günde akım sitometriye (FCM) göre MRD ≥%10 blast hücresi tespit edilen hastalar HRG’de tedavi edildi. MRD

<%0.1 blast hücresi tespit edilen hastalarda ise aynı risk grubunda tedaviye devam edildi. Otuz üçüncü günde kemik iliği aspirasyonunda >%5 blast hücresi tespit edilen hastalar non-remisyon kabul edildi (48). Akut myeloid lösemi tanılı hastalarda birinci indüksiyon tedavisi sonrası <%5 blast olanlar remisyon olarak değerlendirildi. Birinci indüksiyon tedavisi sonrası $\geq$ %10 blast veya ikinci indüksiyon tedavisi sonrası $\geq$ %5 blast olan hastalar non-remisyon olarak değerlendirildi (49).

Hastalar kemoterapiden önceki üç gün içinde veya kemoterapiyi takip eden yedi güne kadar hiperürisemi (UA >8 mg/dl), hiperfosfatemi (P >6.5mg/ dl), hiperkalemi (K >6 meq/L) ve hipokalsemi (kalsiyum <7mg/dl) gibi elektrolit bozukluklarından iki ya da daha fazlasının birlikte görülmesi veya bu elektrolit değerlerinde başlangıçtan itibaren %25'lik bir değişiklik olması durumunda LTLS; LTLS ile birlikte TLS ilişkili akut böbrek hasarı, konvülsiyon, kardiyak aritmiler/ölüm gibi klinik komplikasyonlardan bir veya daha fazlasının bulunması halinde klinik TLS olarak kabul edildi (36, 37). Bazal kreatinin değerinin 1,5 kat artışı ve en az 6 saat boyunca idrar çıkışının 0,5cc/kg/saat'ten az olması akut böbrek hasarı olarak değerlendirildi (50). Derin anemi ile başvuran, hiperlökositoz/lökostaz bulguları olan, yüksek TLS riski olan veya TLS bulguları gelişen hastalar tanı esnasında yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

Hastalar takiplerinde $\geq 38^{\circ}\text{C}$ tek bir timpanik ateş veya 1 saatten fazla devam eden veya 24 saatlik bir süre içinde iki kez meydana gelen $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ timpanik ateş ile ANC <500/mm³ veya takip eden 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen ANC <1000/mm³ varlığında febril nötropeni olarak değerlendirildi (41). Vücut ısısının >38,5°C ya da <36°C olması, WBC sayısının yaşa göre normalin üzerinde ve altında veya immatür parçalı oranının >%10 olması (bu iki kriterden en az biri mutlaka olmalı), başka sebeplerle açıklanamayan taşikardi ya da bradikardi olması, takipne veya başka sebeplerle açıklanamayan mekanik ventilatör ihtiyacının gelişmesi gibi durumlardan en az ikisinin varlığı, sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu (SIRS) olarak kabul edildi. SIRS'ın olası veya doğrulanmış bir enfeksiyonla birlikteliği sepsis; sepsisin kardiyovasküler işlev bozukluğuyla birlikteliği septik şok olarak değerlendirildi (51).

ALL tanılı hastalarda indüksiyon tedavisi sonunda adrenal baskılanmayı değerlendirmek amacıyla sabah 08.00'da bazal kortizol ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyleri değerlendirildi. Altı aylıktan büyük infant ve çocuklarda sabah kortizol düzeyinin $<3 \mu\text{g/dl}$ olması adrenal yetersizlik olarak değerlendirildi. Sabah kortizol düzeyinin $>13 \mu\text{g/dl}$ olması halinde adrenal yetmezlik dışlandı. Kortizol düzeyleri $3-13 \mu\text{g/dl}$ aralığında olan hastalara çocuk endokrinoloji konsültasyonu ile HHA aksı değerlendirmek için $1 \mu\text{g}$ düşük doz kısa ACTH testi uygulandı. Test ile kortizol yanıtının $<16 \mu\text{g/dl}$ olması adrenal yetmezlik lehine değerlendirildi; $>22 \mu\text{g/dl}$ olması durumunda adrenal yetmezlik dışlandı. Adrenal yetmezlik kabul edilen hastalara hidrokortizon tedavisi başlandı. Tanı ve tedavi boyunca hipotansiyon, hipoglisemi, hiponatremi ve bilinç düzeyinde değişiklik görülen hastalar da adrenal yetmezlik açısından ayrıntılı değerlendirildi (52).

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında vinkristin ilişkili SIADH tanısı için şu kriterler kullanıldı: 1) plazma Na düzeyi $< 130 \text{ mEq}$, 2) idrar Na düzeyi $> 20 \text{ mEq/L}$ 3) serum osmolalitesi $<270 \text{ mOsm/L}$ 4) idrar osmolalitesi $>300 \text{ mOsm/L}$ ve 5) klinik olarak dehidratasyon veya ödem olmaması 6) normal böbrek fonksiyonu (48, 53).

Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) kanser tedavisi alan hastalarda organ toksisitesinin ciddiyetini tanımlamak amacıyla, Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) olarak bilinen standartlaştırılmış tanımlar yayınlamıştır. Hastalarda tedavi esnasında gelişen hepatobiliyer toksisite değerlendirmesinde, Kasım 2017'de yayınlanan ve Nisan 2018'de yürürlüğe giren NCI CTCAE sürüm 5.0 kullanılmıştır. Hastalarımız hepatobiliyer toksisite açısından bu kriterlere göre değerlendirildi. NCI CTCAE sürüm 5.0 hepatobiliyer toksisite derecelendirmesi Tablo 15'te gösterilmiştir (54).

Tablo 15. NCI CTCAE sürüm 5.0 hepatobiliyer toksisite derecelendirmesi (54)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ALP artışı	üst sınırın 2,5 katından fazla veya bazal değerin 2 ila 2,5 katından fazla	üst sınırın 2,5 ila 5 katından fazla veya bazal değerin 2,5 ila 5 katından fazla	üst sınırın 5 ila 20 katından fazla veya bazal değerin 5 ila 20 katından fazla	üst sınırın 20 katından fazla veya bazal değerin 20 katından fazla
ALT artışı	üst sınırın 3 katından fazla veya bazal değerin 1,5 ila 3 katından fazla	üst sınırın 3 ila 5 katından fazla veya bazal değerin 3 ila 5 katından fazla	üst sınırın 5 ila 20 katından fazla veya bazal değerin 5 ila 20 katından fazla	üst sınırın 20 katından fazla veya bazal değerin 20 katından fazla
AST artışı	üst sınırın 3 katından fazla veya bazal değerin 1,5 ila 3 katından fazla	üst sınırın 3 ila 5 katından fazla veya bazal değerin 3 ila 5 katından fazla	üst sınırın 5 ila 20 katından fazla veya bazal değerin 5 ila 20 katından fazla	üst sınırın 20 katından fazla veya bazal değerin 20 katından fazla
Serum bilirubin artışı	üst sınırın 1,5 katından fazla veya bazal değerin 1 ila 1,5 katından fazla	üst sınırın 1,5 ila 3 katından fazla veya bazal değerin 1,5 ila 3 katından fazla	üst sınırın 3 ila 10 katından fazla veya bazal değerin 3 ila 10 katından fazla	üst sınırın 10 katından fazla veya bazal değerin 10 katından fazla
GGT artışı	üst sınırın 2,5 katından fazla veya bazal değerin 2 ila 2,5 katından fazla	üst sınırın 2,5 ila 5 katından fazla veya bazal değerin 2,5 ila 5 katından fazla	üst sınırın 5 ila 20 katından fazla veya bazal değerin 5 ila 20 katından fazla	üst sınırın 20 katından fazla veya bazal değerin 20 katından fazla

ALP: Alkalen fosfataz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: gama-glutamil transferaz

Tedavi esnasında total bilirubin düzeyi <5 mg/dL iken direkt bilirubin düzeyinin >1 mg/dL olması; total bilirubin düzeyi >5 mg/dL iken direkt bilirubin düzeyinin total bilirubinin %20'sinden fazla olması durumunda veya abdominal USG ile görüntülemeye kolestaz ile uyumlu bulguların olması durumunda hastalar kolestaz olarak değerlendirildi (55).

Yüksek doz metotreksat ve yüksek doz sitarabin içeren rejimler, özellikle mukozalar üzerinde ciddi hasara neden olmaktadır. Febril nötropeni dönemlerinde hastalar, oral alamama, yutkunmada zorlanma, karın ağrısı, kusma, ishal, abdominal distansiyon vb. belirti ve bulgular varlığında oral mukozit ve tiflit açısından değerlendirildi (7).

Takiplerde sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının, üç veya daha fazla kez cinsiyet, yaş ve boy için 95. persentilde veya daha yüksek olması durumunda hastalar hipertansif olarak değerlendirilerek tedavi başlandı (38).

Hastalarda özellikle kemoterapötik ve antibiyoterapide kullanılan ilaçlar ile kan ürünü transfüzyonları sonrası dakikalar ve saatler içinde gelişen yaygın ürtiker, kaşıntı, kızarıklık, dudaklar/dil/uvula şişliği gibi cilt ve mukoza bulgularına ek olarak; solunum sıkıntısı, hışıltı/bronkospazm, stridor, hipoksemi gibi solunum bulguları veya hipotoni/kollaps, senkop, inkontinans gibi kan basıncında azalma veya uç organ disfonksiyonu bulguları veya kramp tarzı karın ağrısı, tekrarlayan kusma gibi inatçı GI semptomlarından en az birinin varlığı anafilaksi olarak değerlendirildi (56).

3.4. ETİK ONAY

Çalışmanın etik kurul onayı AEŞH-BADEK-2024-267. karar numarası ile Ankara Etlik Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme ve Etik Kurul’undan alınmıştır. Etik kurul onam formu Ek-1’dedir. Çalışmamız Helsinki bildirgesi kararlarına ve etik kurallara uygun şekilde yapılmıştır.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Kategorik verilerin tanımlanmasında sayı ve yüzde kullanılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal verilerin tanımlanmasında, normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan veriler ortanca ve çeyrekler arası açıklık (IQR) ile gösterilmiştir. Sayısal verilerin ikili karşılaştırmasında, normal dağılıma uyan sayısal veriler student-t testi, normal dağılıma uymayan sayısal veriler Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin birbirleri ile karşılaştırılmasında ki kare ve Fisher Exact testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizlerde “IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp” programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $86,9 \pm 62,1$ aydı. ALL tanısı olan 36 hastasının (%80) ortalama yaşı $84,3 \pm 60,3$ ay, AML tanısı olan dokuz (%20) hastanın ise $97,3 \pm 72,0$ ay olarak saptandı. Akut lösemi hastalarının üçü (%6,7) bir yaşından küçük, 20'si (%44,4) 1-6 yaş aralığında, yedisi (%15,6) 6-10 yaş aralığında, 15'i (%33,3) 10 yaşından büyüktü. ALL tanılı hastaların biri (%2,8) bir yaşından küçük, 18'i (%50) 1-6 yaş aralığında, altısı (%16,7) 6-10 yaş aralığında, 11'i (%30,5) 10 yaşından büyüktü. AML tanılı hastaların ikisi (%22,2) bir yaşından küçük, ikisi (%22,2) 1-6 yaş aralığında, biri (%11,1) 6-10 yaş aralığında ve dördü (%44,4) 10 yaşından büyüktü. ALL hastalarının 20'si (%55,6) ve AML hastalarının 5'i (%55,6) olmak üzere hastaların 25'i (%55,6) erkek; ALL hastalarının 16'sı (%44,4) ve AML hastalarının 4'ü (%44,4) olmak üzere toplamda 20 (%44,4) hasta kızdı. Erkek kız oranı 1,25 saptandı.

Akut lenfoblastik lösemi hastalarının 34'ü (%94,4) ve AML hastalarının altısı (%66,7) toplamda 40 hasta (%88,9) T.C. vatandaşı iken, beş hasta (%11,1) yabancı uyruklu idi. Yabancı uyruklu hastaların dördü (%80) Suriye vatandaşı iken biri Somali vatandaşı idi. Üç AML ve bir ALL tanılı hastanın Suriye vatandaşı olması nedeniyle Suriye vatandaşı olan AML'li hasta sayısının ALL'li hasta sayısına göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü ($p=0,021$). T.C. vatandaşı olanlarda bu iki hastalığa sahip birey sayısında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Hastaların doğum haftasına bakıldığında; beş hastanın (%11,1) 37. gebelik haftasının altında doğduğu saptandı. Bu hastaların dördü (%11,1) ALL tanılı, biri (%11,1) AML tanılı idi. Otuz altı ALL hastanın 32'sinin, 9 AML hastasının 7'sinin doğum ağırlıklarına dair bilgi edinildi. ALL tanılı hastaların 2'sinin (%6,2) 2500 gramın altında doğduğu saptandı. AML tanılı hastaların ise düşük doğum ağırlığı öyküsü yoktu. Akut lösemi tanılı hastaların %5,1 ($n=2$) oranında düşük doğum ağırlığı öyküsü mevcuttu. Toplamda üç hastanın (%6,8) küvözde kaldığı, bu

hastaların da ALL tanılı olduğu saptandı. Postnatal öyküsüne dair bilgi alınamayan 1 hasta hariç AML hastalarının kuvözde kalma öyküsü yoktu.

Akut lenfoblastik lösemi hastalarının altısının (%16,7) ek hastalığı varken hiçbir AML hastasının ek hastalığı yoktu. Ek hastalığı olan ALL hastalarında down sendromu, hipotiroidi, serebellar hipoplazi, mastositoz, tip 1 diyabetes mellitus (DM), atopik dermatit ve sol gözde pitozis olduğu saptandı. Yaşa, cinsiyete, doğum haftasına, doğum ağırlığına, kuvözde kalma durumuna ve ek hastalık varlığına göre AML ve ALL hastaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların demografik özellikleri Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Hastaların demografik özellikleri

Hastaların Demografik Özellikleri	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	P
Yaş (ay) (ort±SD)	84,3±60,3	97,3±72,0	86,9±62,1	0,766
<1 yaş, n (%)	1 (2,8)	2 (22,2)	3 (6,7)	0,117
≥1 yaş - <6 yaş, n (%)	18 (50)	2 (22,2)	20 (44,4)	
≥6 yaş- <10 yaş, n (%)	6 (16,7)	1 (11,1)	7 (15,6)	
≥10 yaş, n (%)	11 (30,5)	4 (44,4)	15 (33,3)	
Cinsiyet n (%)				1
Kız	16 (44,4)	4 (44,4)	20 (44,4)	
Erkek	20 (55,6)	5 (55,6)	25 (55,6)	
Uyruk n (%)				0,021
Türkiye	34 (94,4)	6 (66,7)	40 (88,9)	
Suriye	1 (2,8)	3 (33,3)	4 (8,9)	
Diğer	1 (2,8)	-	1 (2,2)	
Doğum Haftası n (%)				1
<37 hafta	4 (11,1)	1 (11,1)	5 (11,1)	
≥37 hafta	32 (88,9)	8 (88,9)	40 (88,9)	
Doğum Ağırlığı n (%)				1
<2500 gram	2 (6,2)	-	2 (5,1)	
≥2500 gram	30 (93,7)	7 (100)	37 (94,9)	
Kuvözde kalma n (%)				1
Yok	33 (91,7)	8 (100)	41 (93,2)	
Var	3 (8,3)	-	3 (6,8)	
Ek hastalık n (%)				0,323
Yok	30 (83,3)	9 (100)	39 (86,7)	
Var	6 (16,7)	-	6 (13,3)	

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi.

4.2. HASTALARIN SOYGEÇMİŞ ÖZELLİKLERİ

Akut lösemi tanılı hastaların ortalama anne yaşı $35,7 \pm 6,4$ yıl, ortalama baba yaşı $38,4 \pm 8,9$ yıl; ALL tanılı hastaların ortalama anne yaşı $35,7 \pm 6,4$ yıl, ortalama baba yaşı $40,0 \pm 9,0$ yıl; AML tanılı hastaların ortalama anne yaşı $32,7 \pm 7,9$ yıl ve ortalama baba yaşı $35,9 \pm 8,4$ yıl olarak bulundu. Tüm hastalar için annelerin %22'si >40 yaş iken babaların %44,4'ü >40 yaş idi. Akut lösemi tanılı hastaların annelerinin öğrenim durumları karşılaştırıldığında 26'sının (%57,8) ilkokul/ortaokul, 8'inin (%17,8) lise ve 11'inin (%24,4) üniversite mezunu olduğu görüldü. Bu kişilerin tanı esnasında 34'ünün (%75,6) çalışmadığı, 11'inin (%24,4) çalıştığı öğrenildi. Hastaların babalarının öğrenim durumları karşılaştırıldığında ise 19'unun (%42,2) ilkokul/ortaokul, 14'ünün (%31,1) lise ve 12'sinin (%26,7) üniversite mezunu olduğu görüldü. Bu kişilerin tanı esnasında üçünün (%6,7) çalışmadığı, 42'sinin (%93,3) çalıştığı öğrenildi. ALL ve AML hastalarının kardeş sayıları ortanca 2 olarak benzer bulundu.

Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların 15'inin (%41,7) ailesinde malignite öyküsü, 9 (%25) hastanın ailesinde ise ikiden fazla malignite öyküsünün olduğu görüldü. AML tanılı beş (%55,6) hastanın ailesinde malignite öyküsü, iki (%22,2) hastanın ailesinde ise ikiden fazla malignite öyküsü mevcuttu. Akut lösemi tanılı hastaların 20'sinin (%44,4) ailesinde malignite öyküsü, 11'inin (%24,4) ailesinde 2'den fazla malignite öyküsü mevcuttu. Anne-baba yaşına, kardeş sayısına, ailede malignite öyküsü ve ailede ikiden fazla malignite öyküsü varlığına göre AML ve ALL'li hasta sayısı arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$). Hastaların soygeçmiş özellikleri Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Hastaların soygeçmiş özellikleri

Hastaların Aile Özellikleri	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Ailede malignite öyküsü				
Yok	21 (58,3)	4 (44,4)	25 (55,6)	0,482
Var	15 (41,7)	5 (55,6)	20 (44,4)	
Ailede >2 malignite öyküsü				
Yok	27 (75,0)	7 (77,8)	34 (75,6)	1,000
Var	9 (25,0)	2 (22,2)	11 (24,4)	
Anne yaşı (yıl)				
Ortalama±SS	35,7±6,4	32,7±7,9	35,1±6,7	0,393
Anne mesleği				
Çalışmıyor	27 (75,0)	7 (77,8)	34 (75,6)	1,000
Çalışıyor	9 (25,0)	2 (22,2)	11 (24,4)	
Anne eğitimi				
İlkokul/ortaokul	20 (55,6)	6 (66,7)	26 (57,8)	0,878
Lise	8 (22,2)	-	8 (17,8)	
Üniversite	8 (22,2)	3 (33,3)	11 (24,4)	
Baba yaşı (yıl)				
Ortalama±SS	40,0±9,0	35,9±8,4	38,4±8,9	0,262
Baba mesleği				
Çalışmıyor	1 (2,8)	2 (22,2)	3 (6,7)	0,173
Çalışıyor	35 (97,2)	7 (77,8)	42 (93,3)	
Baba eğitimi				
İlkokul/ortaokul	15 (41,7)	4 (44,4)	19 (42,2)	0,891
Lise	12 (33,3)	2 (22,2)	14 (31,1)	
Üniversite	9 (25,0)	3 (33,3)	12 (26,7)	
Kardeş sayısı				
Ortanca (IQR)	2 (0-8)	2 (1-8)	2 (0-8)	0,964

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. SS: standart sapma.

4.3. HASTALARIN BAŞVURU ŞİKAYETLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Akut lösemi hastalarının başvuru şikayetlerinde en sık halsizlik (%55,6), ateş (%46,7) ve kas-eklem ağrısı (%33,3) gözlemlendi. Bu şikayetleri solukluk (%20), kilo kaybı (%20), ÜSYE semptomları (%20) izledi. Hastalarda başvuru anında hem ALL’de (%55,6) hem AML’de (%55,6) en sık halsizlik şikayeti saptandı. ALL hastalarında tanı öncesi en sık halsizlik (%55,6), ateş (%50), kas-eklem ağrısı (%41,7); AML hastalarında ise en sık halsizlik (%55,6), ateş (%33,3), solukluk

(%33,3) ve kilo kaybı (%33,3) şikayetleri mevcuttu. ALL hastalarının 29'unda (%80,6), AML hastalarının 7'sinde (%77,8), toplamda 36 (%80) hastada başvuru anında ikiden fazla şikayet vardı. Akut lösemi tanılı hastaların tanı öncesi şikayetlerinin ortalama $26,8 \pm 22,0$ gün, ALL hastalarının ortalama $28,1 \pm 23,1$ gün, AML hastalarının ise ortalama $21,9 \pm 17,1$ gün önce başladığı görüldü. ALL tanılı hastalarda başvuruda kas eklem ağrısı şikayeti AML tanılı hastalara göre daha yüksek oranda görüldü ($p=0,032$). ALL tanılı 16 (%44,4) hastada, AML tanılı beş (%55,6) hastada olmak üzere toplamda 21 (%46,7) hastada tanı öncesi enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Tanı öncesi enfeksiyon varlığına, tanı öncesi şikayetlere, başvuru anında ikiden fazla şikayet varlığına ve şikayetlerin başlama zamanına göre AML ve ALL'li hasta sayısı arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Hastaların başvuru şikayetleri ve özelliklerine ait veriler Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Hastaların başvuru şikayetleri ve özellikleri

Hastaların Tanı Öncesi Şikayetleri	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Tanı öncesi enfeksiyon				
Yok	20 (55,6)	4 (44,4)	24 (53,3)	0,713
Var	16 (44,4)	5 (55,6)	21 (46,7)	
Tanı öncesi şikayetler				0,032
Halsizlik	20 (55,6)	5 (55,6)	25 (55,6)	
Ateş	18 (50,0)	3 (33,3)	21 (46,7)	
Kas-Eklem ağrısı	15 (41,7)	0 (0)	15 (33,3)	
Solukluk	6 (16,7)	3 (33,3)	9 (20,0)	
Kilo kaybı	6 (16,7)	3 (33,3)	9 (20,0)	
ÜSYE semptomları	7 (19,4)	2 (22,2)	9 (20,0)	
Boyunda şişlik	5 (13,9)	1 (11,1)	6 (13,3)	
Yumuşak dokuda şişlik	5 (13,9)	1 (11,1)	6 (13,3)	
Karında şişlik	4 (11,1)	0 (0)	4 (8,9)	
Morarma	4 (11,1)	0 (0)	4 (8,9)	
Kanama	3 (8,3)	1 (11,1)	4 (8,9)	
Döküntü	3 (8,3)	0 (0)	3 (6,7)	
Baş dönmesi	1 (2,8)	2 (22,2)	3 (6,7)	
Baş ağrısı	1 (2,8)	1 (11,1)	2 (4,4)	
Gece terlemesi	1 (2,8)	1 (11,1)	2 (4,4)	
Görme problemi	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Sarılık	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
İshal	0 (0)	1 (11,1)	1 (2,2)	
Başvuru anında 2'den fazla şikayet				1
Yok	7 (19,4)	2 (22,2)	9 (20,0)	
Var	29 (80,6)	7 (77,8)	36 (80,0)	
Şikayetlerin tanıdan önce başlama süresi (gün)				0,689
Ortalama $\pm$ SS	28,1 $\pm$ 23,1	21,9 $\pm$ 17,1	26,8 $\pm$ 22,0	

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu. SS: standart sapma.

4.4. HASTALARIN TANI ANINDAKİ FİZİK MUAYENE BULGULARI

Tanı esnasındaki fizik muayene bulgularında en sık hepatomegali (%66,7), splenomegali (%60), lenfadenopati (%57,8), solukluk (%55,6), peteşi-purpura-ekimoz (%55,6), ateş (%44,4) ve kemik hassasiyeti (%31,1) saptandı. AML hastalarında solukluk (%66,7) ve ateş (%55,6) ALL hastalarına göre daha sık izlendi. ALL hastalarında hepatomegali (%72,2), splenomegali (%63,9), lenfadenopati (%58,3) ve kemik hassasiyeti (%36,1) AML hastalarına göre daha sıklıkla görüldü. Peteşi-purpura-ekimoz görülme sıklığı hem ALL (%55,5) hem de AML'de (%55,5) benzerdi. Hastalar arasında testiste büyüme, gözde şişlik ve dışa bakış kısıtlılığı bulgusu olan ALL tanılı birer hasta mevcuttu. AML hastalarının sadece birinde kemik hassasiyeti vardı. Tanı anında hiçbir hastada hipoksi görülmedi. Sadece AML tanılı bir (%2,2) hastada tanı anında adrenal yetmezlik bulguları saptandı. Tanı anındaki fizik muayene bulguları açısından ALL ve AML tanılı hastalar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Hastaların tanı anındaki fizik muayene bulguları Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Hastaların tanı anındaki fizik muayene bulguları

Hastaların Tanı Anındaki Fizik Muayene Bulguları	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Ateş				
Yok	21 (58,3)	4 (44,4)	25 (55,6)	0,482
Var	15 (41,7)	5 (55,6)	20 (44,4)	
Solukluk				
Yok	17 (47,2)	3 (33,3)	20 (44,4)	0,710
Var	19 (52,8)	6 (66,7)	25 (55,6)	
Lenfadenopati				
Yok	15 (41,7)	4 (44,4)	19 (42,2)	1
Var	21 (58,3)	5 (55,6)	26 (57,8)	
Hepatomegali				
Yok	10 (27,8)	5 (55,6)	15 (33,3)	0,135
Var	26 (72,2)	4 (44,4)	30 (66,7)	
Splenomegali				
Yok	13 (36,1)	5 (55,6)	18 (40,0)	0,449
Var	23 (63,9)	4 (44,4)	27 (60,0)	
Testiste büyüme				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Peteşi				
Yok	29 (80,6)	7 (77,8)	36 (80,0)	1
Var	7 (19,4)	2 (22,2)	9 (20,0)	
Purpura				
Yok	31 (86,1)	8 (88,9)	39 (86,7)	1
Var	5 (13,9)	1 (11,1)	6 (13,3)	
Ekimoz				
Yok	28 (77,8)	7 (77,8)	35 (77,8)	1
Var	8 (22,2)	2 (22,2)	10 (22,2)	
Kemik hassasiyeti				
Yok	23 (63,9)	8 (88,9)	31 (68,9)	0,236
Var	13 (36,1)	1 (11,1)	14 (31,1)	
Gözde şişlik/bakış kısıtlılığı				
Yok	34 (94,4)	9 (100)	43 (95,6)	1
Var	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	
Hipoksi				
Yok	36 (100)	9 (100)	45 (100)	-
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Tanı anında adrenal yetmezlik				
Yok	36 (100)	8 (88,9)	44 (97,8)	0,200
Var	0 (0)	1 (11,1)	1 (2,2)	
Diğer				
Yok	30 (83,3)	4 (44,4)	34 (75,6)	-
Ödem	1 (2,8)	1 (11,1)	2 (4,4)	
Solunum bulgusu	2 (5,6)	1 (11,1)	3 (6,7)	
Kitle lezyonu	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	
Cilt lezyonları	1 (2,8)	3 (33,3)	4 (8,9)	

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi.

4.5. HASTALARIN TANI ANINDAKİ LABORATUVAR DEĞERLERİ

Akut lösemi hastalarının tanı anındaki tam kan sayımı değerleri incelendiğinde; hastaların başvuru anındaki beyaz küre sayısı ortanca 15370 (1350-895140)/mm³, ALL hastalarının 14380 (1520-895140)/mm³, AML hastalarının ise 50580 (1350-189260)/mm³ olarak saptandı. Akut lösemi tanılı hastaların %53,2'sinin (n=24) başvuru anındaki lökosit sayısı 0-20.000/mm³, %15,6'sının (n=7) 20.000-50.000/mm³, %15,6'sının (n=7) 50.000-100.000/mm³ aralığında iken, %15,6'sının (n=7) 100.000/mm³'in üzerinde olduğu görüldü. ALL hastalarının % 58,3'ünün (n=21) beyaz küre sayısı 20.000/mm³'in altında iken, AML hastalarının %44,4'ünün (n=4) beyaz küre sayısı 50.000-100.000/mm³ aralığında idi. Altı ALL ve bir AML olmak üzere toplamda yedi (%15,6) hastanın başvuru anında beyaz küre sayısının 100.000/mm³'in üzerinde olduğu görüldü. Sadece AML tanılı bir (%2,2) hastaya lökostatiz nedeniyle lökoferez uygulandı. Akut lösemi tanılı hastaların başvuru anında %51,1 (n=23) oranında nötropeni, %15,6 (n=7) oranında lenfopeni olduğu görüldü. ALL tanılı hastaların mutlak nötrofil sayısı ortanca 875 (50-241000)/mm³ ve bu hastaların %55,6'sı nötropenik iken; AML hastalarının mutlak nötrofil sayısı ortanca 18250 (140-109120)/mm³ ve bu hastaların %33,3'ünün nötropenik olduğu saptandı. Hastaların başvuru anında hemoglobin değeri ortanca 7,5 (3,7-14,7) gr/dl, ALL hastalarının hemoglobin değeri 7,4 (3,7-14,7) gr/dl, AML hastalarının 8 (5,2-9,3) gr/dl olarak saptandı. 16 (%44,4) ALL, dört (%44,4) AML tanılı toplamda 20 (%44,4) hastanın hemoglobin değerleri ≤ 7 gr/dl idi. Hastaların %86,7'si (n=39), ALL hastalarının %83,3'ü (n=30), AML hastalarının tümü tanı anında yaşa göre anemikti. Hastaların başvuru anında trombosit sayısı ortanca 54000 (50-486000)/mm³, ALL hastalarının 66500 (4000-486000)/mm³ ve AML hastalarının 43000 (24000-195000)/mm³ olarak saptandı. ALL hastalarının 26'sının (%72,2), AML hastalarının yedisinin (%77,8) olmak üzere toplamda 33 (%73,3) hastanın tanı anında trombositopenik olduğu görüldü. AML hastalarının tanı anında %55,6'sında (n=5) makrositoz varlığı mevcuttu. ALL hastalarının tanı anındaki periferik yayma incelemesine bakıldığında blast yüzdesi ortanca 85 (6-100), AML hastalarının ise ortanca 75 (30-100) idi. Sadece AML tanılı bir hastada direkt coombs pozitifliği mevcuttu. Hastaların tanı anında tam kan sayımı ve periferik yayma incelemelerine bakıldığında ALL ve AML hastaları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.

(p>0,05). Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı ve periferik yayma özellikleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Hastaların tanı anındaki tam kan sayımı ve periferik yayma özellikleri

Hastaların tanı anı tam kan sayımı ve periferik yayma değerlendirmesi Ortanca (IQR)	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Lökosit sayısı (/mm ³)	14380 (1520-895140)	50580 (1350-189260)	15370 (1350-895140)	0,461
0- 20.000	21 (58,3)	3 (33,3)	24 (53,2)	0,209
20.000- 50.000	6 (16,7)	1 (11,1)	7 (15,6)	
50.000- 100.000	3 (8,3)	4 (44,4)	7 (15,6)	
>100.000	6 (16,7)	1 (11,1)	7 (15,6)	
Hemoglobin değeri (gr/dl)	7,4 (3,7-14,7)	8 (5,2-9,3)	7,5 (3,7-14,7)	0,921
Hemoglobin değeri ≤ 7 gr/dl	16 (44,4)	4 (44,4)	20 (44,4)	1,000
Trombosit sayısı (/mm ³)	66500 (4000-486000)	43000 (24000-195000)	54000 (50-486000)	0,609
Mutlak nötrofil sayısı (/mm ³)	875 (50-241000)	18250 (140-109120)	910 (50-241000)	0,059
Lökostaz varlığı	0 (0)	1 (11,1)	1 (2,2)	0,200
Lökoferez ihtiyacı	0 (0)	1 (11,1)	1 (2,2)	0,200
Yaşa göre anemi varlığı	30 (83,3)	9 (100)	39 (86,7)	0,323
Trombositopeni varlığı (<100.000/mm ³)	26 (72,2)	7 (77,8)	33 (73,3)	0,661
Nötropeni varlığı	20 (55,6)	3 (33,3)	23 (51,1)	0,284
Makrositoz varlığı	-	5 (55,6)	-	-
Periferik yaymada blast oranı (%)	85 (6-100)	75 (30-100)	85 (6-100)	0,511

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi.

Akut lösemi tanılı hastaların başvuru anındaki laboratuvar sonuçlarına göre ALL hastalarının dördünde (%11,1), AML hastalarının ikisinde (%22,2) koagülasyon bozukluğu mevcuttu. İki (%5,6) ALL tanılı hastada koagülopatiye ek olarak trombositopeni, fibrinojen düşüklüğü ve D-dimer yüksekliğiyle ile YDIP tablosu izlendi. Hastaların %40’ı (n=18) A Rh (+), %26,7’si (n=12) 0 Rh (+) ve %13,3’ü (n=6) AB Rh (+) kan grubundandı. ALL hastalarının %38,9’unda (n=14) A kan grubu, %27,8’inde (n=10) O kan grubu; AML hastalarının %44,4’ünde (n=4) A kan grubu, %22,2’sinde (n=2) O kan grubu saptandı. Tanı anında koagülopati, YDIP varlığı ve kan grupları açısından ALL ve AML tanılı hastalar arasında anlamlı farka

rastlanmadı ($p>0,05$). Hastaların tanı anındaki koagülasyon parametreleri Tablo 21’de ve kan gruplarının dağılımı Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Hastaların tanı anındaki koagülasyon parametreleri

	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Koagülopati varlığı	4 (11,1)	2 (22,2)	6 (13,3)	0,583
Tanı anında YDIP varlığı	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	1,000

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. IQR: Çeyrekler arası aralık. YDIP: Yaygın damar içi pıhtılaşma

Tablo 22. Hastaların tanı anındaki kan gruplarının dağılımı

Kan grupları	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
A Rh (+)	14 (38,9)	4 (44,4)	18 (40,0)	0,251
A Rh (-)	0 (0)	2 (22,2)	2 (4,4)	
B Rh (+)	4 (11,1)	0 (0)	4 (8,9)	
B Rh (-)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
AB Rh (+)	5 (13,9)	1 (11,1)	6 (13,3)	
AB Rh (-)	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
0 Rh (+)	10 (27,8)	2 (22,2)	12 (26,7)	
0 Rh (-)	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	

Hastaların tanı anındaki biyokimyasal parametreleri incelendiğinde; ürik asit düzeyi ortalanca 4,2 (0,8-17,4) mg/dl; ALL hastalarında ortalanca 5 (0,8-17,4) mg/dl ve AML hastalarında ortalanca 2,6 (2,1-4,3) mg/dl olarak saptandı. Hastalarda BUN düzeyi ortalanca 21 (2,1-61,1) mg/dl; ALL hastalarında ortalanca 23,3 (7-61,1) mg/dl ve AML hastalarında ise ortalanca 13 (2,1-23) mg/dl olarak saptandı. ALL hastalarında AML hastalarına göre başvuru anındaki serum ürik asit ($p=0,003$) ve BUN ($p=0,005$) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Toplamda ALL tanısı olan dokuz (%20) hastada ürik asit, üç (%6,7) hastada BUN ve üç (%6,7) hastada da kreatinin yüksekliği vardı. Hastalarda LDH düzeyi ortalanca 551 (136-6254) U/L, ALL hastalarında ortalanca 548 (234-6254) U/L ve AML hastalarında ortalanca 490,5 (136-994) U/L idi; ALL’li hastaların %83,3’ünde (n=30), AML’li hastaların %66,7’sinde (n=6), toplamda 36 (%80) hastada LDH yüksekliği saptandı. Hastaların sodyum düzeyi ortalanca 138 (130-143) mmol/L, potasyum düzeyi ortalanca 4,1 (2,9-5,1)

mmol/L, fosfor düzeyi ortalanca 4,4 (1,7-6,2) mg/dl, kalsiyum düzeyi ortalanca 9,4 (7,8-11,4) mg/dl, albümin düzeyi ortalanca 4 (2,7-5,1) g/L olarak saptandı. Hastaların hiçbirinde tanı anında hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi yoktu. Hastaların ALP düzeyi ortalanca 133 (46-514) U/L, AST düzeyi ortalanca 30 (8-1122) U/L, ALT düzeyi ortalanca 12 (2-894) U/L, GGT düzeyi ortalanca 18 (6-373) U/L, total bilirubin düzeyi ortalanca 0,3 (0,07-6,1) mg/dl, direkt bilirubin düzeyi ortalanca 0,14 (0,01-4,1) mg/dl idi.

Toplamda 30 akut lösemi hastasından bakılan prealbumin düzeyleri ALL'li hastalarda ortalanca 0,17 (0,08-0,93) g/L, AML'li hastalarda 0,13 (0,06-0,21) g/L olarak bulundu. Buna göre tanı anında akut lösemi hastalarında %66,7 (n=20) oranında prealbumin düşüklüğü mevcuttu. Hastaların tanı anında C-reaktif protein (CRP) düzeyi ortalanca 15,4 (0,39-308) mg/L idi. Toplamda 39 akut lösemi hastasında tanı anında sedimantasyon düzeyine bakıldı; sedimantasyon düzeyi ortalanca 43 (2-140) mm/saat idi. ALL'li hastaların %74,2'sinde (n=23), AML'li hastaların %87,5'inde (n=7), hastaların %77'sinde (n=30) tanı anında sedimantasyon yüksekliği saptandı. ALL ve AML hastaları arasında tanı anında sedimantasyon yüksekliği açısından anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05).

Hastaların lipid paneli parametreleri incelendiğinde; trigliserid düzeyi ortalanca 158 (38-398) mg/dl, total kolesterol düzeyi ortalanca 133 (61-270) mg/dl, LDL düzeyi ortalanca 74 (12-198) mg/dl, HDL düzeyi ortalanca 24 (9-70) mg/dl, VLDL düzeyi ortalanca 31 (8-80) mg/dl olarak saptandı. Bu parametreler ALL ve AML hastaları arasında karşılaştırıldığında total kolesterol düzeyi (p=0,002) ve LDL düzeyi (p=0,007) ALL hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Akut lösemi tanılı hastaların %20'sinde (n=9) total kolesterol yüksekliği, %17,8'inde (n=8) LDL yüksekliği mevcuttu; total kolesterol ve LDL yüksekliği saptanan hastaların tümü ALL tanılı idi. Hastaların %71,1'inde (n=32) tanı anında trigliserid yüksekliği görüldü. Akut lösemi hastalarının HDL düzeylerine bakıldığında, ALL hastalarının %86,1'inde (n=31), AML hastalarının tümünde olmak üzere akut lösemi hastalarının %88,9'unda (n=40) tanı anında HDL düşüklüğü mevcuttu. Tanı anında hiçbir hastada hemofagositoz bulgusu yoktu. Hastaların tanı anındaki biyokimyasal parametrelerinin dağılımı Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. Hastaların tanı anındaki biyokimyasal parametrelerinin dağılımı

Hastaların biyokimyasal değerleri #	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	P
Ürik asit (mg/dl)	5 (0,8-17,4)	2,6 (2,1-4,3)	4,2 (0,8-17,4)	0,003
BUN (mg/dl)	23,3 (7-61,1)	13 (2,1-23)	21 (2,1-61,1)	0,005
Kreatinin (mg/dl)	0,43 (0,17-1,54)	0,4 (0,15-0,71)	0,43 (0,15-1,54)	0,287
LDH (U/L)	548 (234-6254)	490,5 (136-994)	551 (136-6254)	0,630
Sodyum (mmol/L)	138 (130-143)	137 (134-141)	138 (130-143)	0,313
Potasyum (mmol/L)	4,2 (3,2-5,1)	3,9 (2,9-4,6)	4,1 (2,9-5,1)	0,124
Fosfor (mg/dl)	4,4 (2,1-6)	4,5 (1,7-6,2)	4,4 (1,7-6,2)	1,000
Kalsiyum (mg/dl)	9,5 (7,8-11,4)	8,8 (8,06-10,2)	9,4 (7,8-11,4)	0,150
ALP (U/L)	134,5 (63-514)	133 (46-145)	133 (46-514)	0,419
AST (U/L)	31,5 (8-1122)	28 (15-45)	30 (8-1122)	0,129
ALT (U/L)	15 (2-894)	12 (4-47)	12 (2-894)	0,233
GGT (U/L)	18 (6-373)	13 (8-39)	18 (6-373)	0,505
Total bilirubin (mg/dl)	0,32 (0,15-6,1)	0,22 (0,07-1,1)	0,3 (0,07-6,1)	0,250
Direkt bilirubin (mg/dl)	0,16 (0,07-4,8)	0,1 (0,01-0,4)	0,14 (0,01-4,1)	0,048
Albumin (gr/L)	4 (2,8-5,1)	4,2 (2,7-4,9)	4 (2,7-5,1)	0,876
Prealbumin (gr/L)	0,17 (0,08-0,93)	0,13 (0,06-0,21)	0,16 (0,06-0,93)	0,169
CRP (mg/L)	17,6 (1,15-308,8)	2,9 (0,39-183)	15,4 (0,39-308)	0,094
Sedimentasyon (mm/h)	52 (2-140)	35,5 (3-68)	43 (2-140)	0,233
Trigliserid (mg/dl)	181 (38-398)	120 (64-230)	158 (38-398)	0,065
Total kolesterol (mg/dl)	158 (81-270)	102 (61-145)	133 (61-270)	0,002
LDL (mg/dl)	82 (19-198)	52 (12-96)	74 (12-198)	0,007
HDL (mg/dl)	23,5 (9-70)	25 (10-34)	24 (9-70)	0,755
VLDL (mg/dl)	33 (8-80)	24 (13-46)	31 (8-80)	0,125
Ürik asit yüksekliği	9 (25,0)	0 (0)	9 (20,0)	1,000
BUN yüksekliği	3 (8,3)	0 (0)	3 (6,7)	1,000
Kreatinin yüksekliği	3 (8,3)	0 (0)	3 (6,7)	1,000
LDH yüksekliği	30 (83,3)	6 (66,7)	36 (80,0)	0,623
Hiperpotasemi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Hiperfosfatemi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Hipokalsemi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Prealbumin düşüklüğü	15 (75,0)	5 (83,3)	20 (66,7)	0,633
CRP yüksekliği	30 (83,3)	4 (44,4)	34 (75,6)	0,028
Sedimentasyon yüksekliği	23 (74,2)	7 (87,5)	30 (77)	0,653
Trigliserid yüksekliği	27 (75,0)	5 (55,6)	32 (71,1)	0,411
Total kolesterol yüksekliği	9 (25,0)	0 (0)	9 (20)	0,169
LDL yüksekliği	8 (22,2)	0 (0)	8 (17,8)	0,179
HDL düşüklüğü	31 (86,1)	9 (100)	40 (88,9)	0,566
VLDL yüksekliği	19 (52,8)	3 (33,3)	22 (48,9)	0,459
Hemofagositoz varlığı	-	-	-	-

#Ortanca (IQR). ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. BUN: Kan üre azotu. LDH: Laktat dehidrogenaz. ALP: Alkalen fosfataz. AST: Aspartat aminotransferaz. ALT: Alanin aminotransferaz. GGT: Gama glutamil transferaz. CRP: C-reaktif protein. LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein. HDL: Yüksek yoğunluklu hemoglobin. VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein.

Tanı anında 43 hastanın D vitamini değerleri incelendiğinde; D vitamini eksikliği (<12 µg/L) olan 23 (%53,5) hasta, D vitamini yetersizliği (12-20 µg/L) olan 17 (%39,5) hasta olduğu görüldü; üç (%7) hastanın D vitamini düzeyi normaldi. ALL hastalarının 17'sinde (%48,6) D vitamini eksikliği, 16'sında (%45,7) D vitamini yetersizliği; AML hastalarının altısında (%75) D vitamini eksikliği, birinde

(%12,5) D vitamini yetersizliği saptandı. D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan 40 (%93) hastaya vitamin D tedavisi başlandı. Hastaların parathormon (PTH) düzeyi ortalanca 24 (5,2-397) ng/L idi. Akut lösemi tanılı hastaların B12 düzeyi ortalanca 288 (120-3270) ng/L idi. Tanı anında hastaların %28,9'unda (n=13) B12 eksikliği saptandı. Folik asit düzeyi bakılan 44 hastanın dokuzunda (%20,5) folik asit eksikliği saptandı. Homosistein düzeyine bakılan 34 hastanın 21'inde (%61,8) homosistein yüksekliği izlendi. ALL hastalarının başvuru anında bakılan vitamin B12 düzeyi ortalanca 269 (120-1786) ng/L, folik asit düzeyi 4,8 (1,6-20) g/L, homosistein düzeyi 13,2 (4,7-32) mol/L; AML hastalarında vitamin B12 düzeyi ortalanca 566 (158-327) ng/L, folik asit düzeyi 5,3 (1,7-20) g/L, homosistein düzeyi 13,9 (7,8-32) mol/L olarak bulundu. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da ALL hastalarında AML hastalarına göre vitamin B12 düzeyi düşük saptandı. ALL hastalarının %27,8'inde (n=10), AML hastalarının %33,3'ünde (n=3) vitamin B12 eksikliği; ALL hastalarının %20'sinde (n=7), AML hastalarının %22,2'sinde (n=2) folik asit eksikliği saptandı.

Tanı anında akut lösemi tanılı hastaların ferritin düzeyi ortalanca 353 (14-1781) µg/L, demir düzeyi 113 (21-390) µg/dl, demir bağlama kapasitesi (DBK) 140 (1-365) olarak saptandı. Vitamin A düzeyi 38 hastada çalışıldı. Hastaların %68,4'ünde (n=26), ALL hastalarının %67,7'sinde (n=21) ve AML hastalarının %71,4'ünde (n=5) A vitamini eksikliği görüldü. 24 hastanın selenyum düzeyleri incelendiğinde; selenyum düzeyi ortalanca 76 (44,3-141) ug/L idi; hastaların %33,3'ünde (n=8) selenyum düşüklüğü mevcuttu. Hastaların tanı anında bakılan tiroid fonksiyon testlerinin normal değer aralığında olduğu gözlemlendi.

Hastaların immunglobulin (Ig) düzeylerine bakıldığında; Ig G düzeyi ortalanca 931 (135-2056) g/L, Ig A düzeyi ortalanca 104,5 (13-337) g/L, Ig M düzeyi ortalanca 91 (34-294) g/L, Ig E düzeyi ortalanca 90,1 (1- 2000) IU/ml olarak bulundu. ALL tanılı hastaların dördünde (%8,9) Ig G, üçünde (%6,7) Ig A, birinde (%2,2) Ig M düşüklüğü saptandı. Ig E düzeyi bakılan 44 hastada %56,8 (n=25) oranında Ig E yüksekliği mevcuttu. Hastaların tanı anında nutrisyonel, hormonal ve vitamin parametrelerine ilişkin veriler Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Hastaların tanı anında nutrisyonel, hormonal ve vitamin parametrelerinin dağılımı

Hastaların nutrisyonel, hormonal ve vitamin parametreleri #	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	P
Vitamin D (µg/L)				
<12(eksiklik)	17 (48,6)	6 (75)	23 (53,5)	0,213
12-20(yetersizlik)	16 (45,7)	1(12,5)	17 (39,5)	
>20(normal)	2(5,7)	1 (12,5)	3 (7,0)	
Vitamin D tedavisi				
Başlanmadı	2 (5,7)	1 (12,5)	3 (7)	0,553
Başlandı	33 (94,3)	7 (87,5)	40 (93)	
PTH (ng/L)	20,9 (5,2-155)	58 (10,7-397)	24 (5,2-397)	0,158
Vitamin B12 (ng/L)	269 (120-1786)	566 (158-327)	288 (120-3270)	0,245
Folik Asit (µg/L)	4,8 (1,6-20)	5,3 (1,7-20)	5,1 (1,6-20)	0,782
Homosistein (µmol/L)	13,2 (4,7-32)	13,9 (7,8-32)	13,3 (4,7-32)	0,503
Ferritin (µg/L)	323 (14-1781)	599 (275-1073)	353 (14-1781)	0,069
Demir (µg/dl)	116 (21-390)	93 (58-184)	113 (21-390)	0,514
DBK (µg/dl)	141 (1-365)	134 (17-229)	140 (1-365)	0,712
Vitamin A (µg/L)	462 (153-777)	411 (130-706)	451 (130-777)	0,925
Selenyum (ug/L)	78 (44,3-141)	72 (52- 116)	76 (44,3-141)	0,749
TSH (mIU/L)	2,2 (0,37-9,6)	2,3 (1,15-4,2)	2,2 (0,37-9,6)	0,831
T3 (ng/L)	2,4 (0,94-4,5)	2,9 (1,87-4,1)	2,5 (0,94-4,5)	0,063
T4 (ng/L)	1,3 (0,75-2)	1,35 (0,36-1,7)	1,36 (0,36-2)	0,495
Ig G (gr/L)	924 (135-1570)	1231 (530-2056)	931 (135-2056)	0,094
Ig A (gr/L)	96 (13-337)	154 (61-326)	104,5 (13-337)	0,054
Ig M (gr/L)	87,5 (34-294)	97 (36-184)	91 (34-294)	0,599
Ig E (IU/ml)	91 (1-2000)	88,4 (4,8-613)	90,1 (1- 2000)	0,873
Vitamin B12 eksikliği				
Yok	26 (72,2)	6 (66,7)	32 (71,1)	0,704
Var	10 (27,8)	3 (33,3)	13 (28,9)	
Folik Asit eksikliği				
Yok	28 (80)	7 (77,8)	35 (79,5)	1,000
Var	7 (20)	2 (22,2)	9 (20,5)	
Homosistein yüksekliği				
Yok	10 (38,5)	3 (37,5)	13 (38,2)	1,000
Var	16 (61,5)	5 (62,5)	21 (61,8)	
Vitamin A düşüklüğü				
Yok	10 (32,3)	2 (28,6)	12 (31,6)	1,000
Var	21 (67,7)	5 (71,4)	26 (68,4)	
Çinko düşüklüğü				
Yok	12 (70,6)	5 (83,3)	17 (73,9)	1,000
Var	5 (29,4)	1 (16,7)	6 (26,1)	
Ig G düşüklüğü				
Yok	32 (88,9)	9 (100)	41 (91,1)	0,569
Var	4 (11,1)	0 (0)	4 (8,9)	
Ig A düşüklüğü				
Yok	33 (91,7)	9 (100)	42 (93,3)	1,000
Var	3 (8,3)	0 (0)	3 (6,7)	
Ig M düşüklüğü				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1,000
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Ig E yüksekliği				
Yok	16 (45,7)	3 (33,3)	19 (43,2)	0,712
Var	19 (54,3)	6 (66,7)	25 (56,8)	

#Ortanca (IQR) ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi.. PTH: Parathormon. Ig: İmmünglobulin. TSH: Tiroid stimulan hormon. DBK: Demir bağlama kapasitesi.

4.6. HASTALARIN TANI ANINDAKİ RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Akut lösemi tanılı 45 hastanın 11'inin (%24,4) tanı anındaki postero-anterior akciğer grafisi (PAAG) incelemelerinde mediasten genişlemesi mevcuttu. On bir hastanın 9'u (%25) ALL, 2'si (%22,2) AML tanılı idi. PAAG'de mediasten genişlemesi olan ALL hastalarına bakıldığında ise 7'sinin T-ALL tanılı olduğu görüldü. Sadece T-ALL tanılı bir (%2,2) hastada mediasten basısı mevcuttu. Hastaların 8'inde (%17,8) parankim infiltrasyonu vardı. Hiçbir hastada vena cava superior sendromuna rastlanmadı. Hastaların tanı anında yapılan abdomen USG bulgularına göre; hastaların %60'ında (n=27) hepatomegali, %66,7'sinde (n=30) splenomegali saptandı. Hepatomegali ALL'li hastaların %69,4'ünde (n=25), AML'li hastaların da %22,2'sinde (n=2); splenomegali ise ALL'li hastaların %75'inde (n=27), AML'li hastaların %33,3'ünde (n=3) görüldü. ALL'li hastalarda AML'li hastalara göre hem hepatomegali (p=0,019) hem splenomegali (p=0,042) anlamlı olarak fazla saptandı. ALL tanılı iki (%4,4) hastada renomegali, dört (%8,9) hastada asit saptandı. Tanı anında ekokardiyografi (EKO) yapılan hastaların 14'ünde patolojik sonuç mevcuttu. Bu hastaların 6'sında (%42,8) eser düzeyde kapak yetmezliği, 4'ünde (%28,6) minimal perikardiyal efüzyon ve 4'ünde (%28,6) patent foramen ovale (PFO) olduğu görüldü. Üç T-ALL tanılı erkek hastaya testiküler tutulum açısından skrotal USG yapıldı. Bir (%5) hastada testiküler tutulum izlendi. Hastanın indüksiyon tedavisi sonunda bakılan kontrol skrotal USG'sinde testis bulgularında gerileme gözlemlendi. Kemik grafisi çekilen 40 hastanın 12'sinde (%30) patolojik bulguya rastlanmadı. Yirmisekiz (%70) hastanın kemik grafisinde toplamda 45 patolojik görünüm mevcuttu. Anormal radyografik bulgu olarak en sık %48,9 osteopeni, %17,8 sklerotik değişiklikler, %15,6 litik değişiklikler, %13,3 radyolüsen band, %4,4 fibrotik görünüm ve %2,2 kistik görünüm izlendi. Tanı anında 18 hastaya kraniyal MRG yapılmış olup bu hastaların 3'ünde (%16,7) lösemik tutulum olduğu görüldü. Hastaların tanı anındaki radyolojik görüntüleme bulguları Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Hastaların tanı anındaki radyolojik görüntüleme bulguları

Radyolojik Görüntüleme Bulguları	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
PAAG'de mediasten genişlemesi				
Yok	27 (75,0)	7 (77,8)	34 (75,6)	1
Var	9 (25,0)	2 (22,2)	11 (24,4)	
Mediasten basısı				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Parankim infiltrasyonu				
Yok	30 (83,3)	7 (77,8)	37 (82,2)	0,651
Var	6 (16,7)	2 (22,2)	8 (17,8)	
Vena cava superior sendromu				
Yok	36 (100)	9 (100)	45 (100)	-
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Abdomen USG'de hepatomegali				
Yok	11 (30,6)	7 (77,8)	18 (40,0)	0,019
Var	25 (69,4)	2 (22,2)	27 (60,0)	
Splenomegali				
Yok	9 (25,0)	6 (66,7)	15 (33,3)	0,042
Var	27 (75,0)	3 (33,3)	30 (66,7)	
Renomegali				
Yok	34 (94,4)	9 (100)	43 (95,6)	1
Var	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	
Assit				
Yok	32 (88,9)	9 (100)	41 (91,1)	0,569
Var	4 (11,1)	0 (0)	4 (8,9)	
EKO'da patolojik bulgu				
Eser düzeyde kapak yetmezliği	5 (50,0)	1 (25,0)	6 (42,8)	0,062
Minimal perikardiyal efüzyon	4 (40,0)	0 (0)	4 (28,6)	
PFO	1 (10,0)	3 (75,0)	4 (28,6)	
Skrotal tutulum				
Yok	19 (95)	5 (100)	24 (96)	-
Var	1 (5)	0 (0)	1 (4)	
Kemik survey				
Normal	8 (22,2)	4 (44,4)	12 (30)	-
Osteopenik	19 (47,5)	3 (60)	22 (48,9)	
Sklerotik	8 (20)	0 (0)	8 (17,8)	
Litik	6 (15)	1 (20)	7 (15,6)	
Radyolüsen band	5 (12,5)	1 (20)	6 (13,3)	
Fibrotik	2 (5)	0 (0)	2 (4,4)	
Kistik görünüm	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Tanı anında kraniyal MRG çekimi				
Yok	21 (58,3)	6 (66,7)	27 (60,0)	0,721
Var	15 (41,7)	3 (33,3)	18 (40,0)	
Kranyal MRG'de lösemik tutulum				
Yok	13 (86,7)	2 (66,7)	15 (83,3)	0,442
Var	2 (13,3)	1 (33,3)	3 (16,7)	

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. PAAG: Posteroanterior akciğer grafisi. USG: Ultrasonografi. EKO: Ekokardiyografi. PFO: Patent foramen ovale. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

4.7. HASTALARIN TANI ANINDAKİ KEMİK İLİĞİ ASPIRASYON YAYMALARI, KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ, BEYİN OMURİLİK SIVISI İNCELEMELERİ VE OFTALMOLOJİK MUAYENE BULGULARI

Hastaların tanı anındaki kemik iliği aspirasyon yayma bulgularına bakıldığında; ALL hastalarının blast yüzdesi ortanca 100 (41-100), AML hastalarının ise 63 (44-100) idi ve ALL hastalarının AML hastalarına göre kemik iliği aspirasyon yaymalarında blast yüzdelерinin anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,041$).

Beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri incelendiğinde; üç (%6,7) hastada BOS'ta anlamlı sayıda hücre görüldü, 3 (%6,7) hastanın BOS örneği travmatize olarak değerlendirildi; bu 6 hasta ALL tanılı idi. Diğer 39 (%86,7) hastanın BOS örneğinde hücre görülmedi. Hastaların BOS biyokimya parametrelerine incelendiğinde BOS glukoz düzeyi ortanca 65 (45-103) mg/dl, BOS protein düzeyi ortanca 174 (2,8-658) mg/L olarak saptandı. Sekiz (%17,8) akut lösemi tanılı hastada toplamda 12 oftalmolojik bulgu görüldü. Hastalarda en sık %15,6 ($n=7$) ile retinal kanama saptandı, bunu %4,4 ($n=2$) ile retinal lösemik infiltrasyon ve %4,4 ($n=2$) ile retinal venlerde genişleme izledi. ALL tanılı 1 hastada altıncı sinir paralizi nedeniyle dışa bakış kısıtlılığı vardı. Retinal lösemik infiltrasyon bir (%2,8) ALL, iki (%22,2) AML tanılı hastada; retinal hemoraji dört (%11,1) ALL, üç (%33,3) AML tanılı hastada; retinal venlerde genişleme iki (%4,4) ALL tanılı hastada mevcuttu. BOS bulguları, başvuru şikayetleri, oftalmolojik ve nörogörüntüleme bulgularına göre değerlendirildiğinde, hastaların %73,3'ü ($n=33$) SSS 1, %8,9'u ($n=4$) SSS 2 ve %17,8'i ($n=8$) SSS 3 olarak kabul edildi. ALL hastalarının %77,8'i ($n=28$) SSS 1, %8,3'ü ($n=3$) SSS 2 ve %13,9'u ($n=5$) SSS 3 olarak sınıflandırıldı. AML hastalarının ise %55,6'sı ($n=5$) SSS 1, %11,1'i ($n=1$) SSS 2 ve %33,3'ü ($n=3$) SSS 3 olarak sınıflandırıldı. Tanısal lomber ponksiyonu (LP) travmatize olarak değerlendirilen hastalar SSS 2 kabul edildi. ALL tanılı 15 (%41,7) ve AML tanılı bir (%33,3) hastaya başvuruda kraniyal MR görüntüleme yapıldı; ALL tanılı hastaların ikisinde (%13,3), AML tanılı hastaların birinde (%33,3) MRG'da lösemik tutulum saptandı. Beş ALL ve üç AML tanılı hasta BOS bulgusu olmadan, nörogörüntüleme bulgusu ve oftalmolojik bulgulardan herhangi birine sahip olması nedeniyle SSS 3 kabul

edildi. Hastaların kemik iliği aspirasyon yayma ve biyopsi, BOS ve oftalmolojik bulguları Tablo 26’da gösterilmiştir.

Tablo 26. Hastaların tanı anındaki kemik iliği aspirasyon yayma ve biyopsi bulgularına, BOS bulgularına ve oftalmolojik bulguları

	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Kemik iliği aspirasyon biyopsisinde blast yüzdesi	100 (41-100)	63 (44-100)	100 (41-100)	0,041
BOS hücre sayısı				
0	30 (83,3)	9 (100)	39 (86,7)	0,695
>0	3 (8,3)	0 (0)	3 (6,7)	
Travmatize	3 (8,3)	0 (0)	3 (6,7)	
BOS glukoz (mg/dl) Ortanca (IQR)	65 (45-103)	56 (49-77)	63 (45-103)	0,110
BOS protein (mg/L) Ortanca (IQR)	174 (2,8-658)	153 (70-223)	167 (2,8-658)	0,363
Tanıda SSS evrelemesi				
1	28 (77,8)	5 (55,6)	33 (73,3)	0,727
2	3 (8,3)	1 (11,1)	4 (8,9)	
3	5 (13,9)	3 (33,3)	8 (17,8)	
Retinal lösemik infiltrasyon				
Yok	35 (97,2)	7 (77,8)	42 (93,3)	0,364
Var	1 (2,8)	2 (22,2)	3 (6,7)	
Retinal kanama				
Yok	32 (88,9)	6 (66,7)	38 (84,4)	0,131
Var	4 (11,1)	3 (33,3)	7 (15,6)	
Retinal venlerde genişleme				
Yok	34 (94,4)	9 (100)	43 (95,6)	1,000
Var	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. BOS: Beyin omurilik sıvısı. SSS: Santral sinir sistemi.

4.8. HASTALARIN MORFOLOJİK VE SİTOGENETİK SINIFLAMA, İMMÜN FENOTİPLEME ÖZELLİKLERİ VE RİSK GRUPLARI DAĞILIMI

Akut lösemi tanılı 45 hastanın 36'sı (%80) ALL, 9'u (%20) AML olarak değerlendirildi. ALL'li hastalar immünofenotip açısından sınıflandırıldığında 29'unun (%80,6) B-ALL, 7'sinin (%19,4) T-ALL olduğu görüldü. ALL tanılı hastaların 19'u (%52,8) pre B ALL, dokuzu (%25) common B-ALL, biri (%2,8) pro B-ALL olarak; üçü (%8,3) T-ALL, üçü (%8,3) kortikal T-ALL ve biri (%2,8) pre T-ALL şeklinde sınıflandırıldı. AML tanılı hastaların üçü (%33,3) AML-M5, üçü (%33,3) AML-M2, biri (%11,1) AML-M0, biri (%11,1) AML-M1 ve biri (%11,1) de AML-M4 olarak sınıflandırıldı.

Akut lenfoblastik lösemi hastalarının sitogenetik incelemelerinde %42,4 (n=14) bölgesel hiperdiploidi, %18,1 (n=6) t(12;21), %12,1 (n=4) CDKN2A, %6 (n=2) t(1;19) ve %6 (n=2) oranında IGH; %3'er (n=1) oranda t(9;22), KMT2A(MLL), AFF1 ve C-MYC saptandı. Hastaların %27,8'inde (n=10) sitogenetik negatifti. AML hastalarının sitogenetik incelemelerinde iki hastada (%22,2) MLL; birer hastada (%11,1) bölgesel hiperdiploidi t(8;21), NPM1, FLT-3 ITD, inv(16), t(9;11), t(9;22) ve 17p13(p53) saptandı. Bir hastada ise (%11,1) sitogenetik anormallik saptanmadı.

Risk gruplarına göre hastaların %55,6'sı (n=25) MRG, %42,2'si (n=19) HRG ve %2,2'si (n=1) SRG olarak kabul edildi. ALL hastalarının %63,9'u (n=23) MRG, %36,1'i (n=13) HRG olarak değerlendirildi. AML hastalarının %66,7'si (n=6) HRG, %22,2'si (n=2) MRG ve %11,1'i (n=1) SRG olarak değerlendirildi. MRG grubunda değerlendirilen ALL tanılı hasta sayısının AML tanılı hasta sayısından anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (p=0,016). Hastaların morfolojik, sitogenetik sınıflama, immün fenotipleme, risk gruplarına ilişkin veriler Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27. Hastaların morfolojik, sitogenetik sınıflama, immün fenotipleme, risk gruplarına ilişkin verilerin dağılımı

	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
ALL				
Pre B-ALL	19 (52,8)			
Common B-ALL	9 (25)			
Pro B-ALL	1 (2,8)			
T-ALL	3 (8,3)			
Pre T-ALL	1 (2,8)			
Kortikal T-ALL	3 (8,3)			
AML				
AML-M0		1 (11,1)		
AML M1		1 (11,1)		
AML-M2		3 (33,3)		
AML-M4		1 (11,1)		
AML-M5		3 (33,3)		
İmmün fenotipleme				
AML	-	9 (100)		
B-ALL	29 (80,6)	-		
T-ALL	7 (19,4)	-		
ALL Sitogenetik				
sitogenetik negatif	10 (30,3)			
bölgesel hiperdiploidi	14 (42,4)			
t (12;21)	6 (18,1)			
t (1;19;17)	2 (6)			
t (9;22)	1 (3)			
KMT2A (MLL)	1 (3)			
CDKN2A	4 (12,1)			
AFF1	1 (3)			
CMYC	1 (3)			
IGH	2 (6)			
AML Sitogenetik				
sitogenetik negatif		1 (11,1)		
bölgesel hiperdiploidi		1 (11,1)		
t(8;21)		1 (11,1)		
NPM1		1 (11,1)		
FLT-3 ITD		1 (11,1)		
inv(16)		1 (11,1)		
MLL		2 (22,2)		
t(9;11)		1 (11,1)		
t(9;22)		1 (11,1)		
17p13(p53)		1 (11,1)		
Tanı anında risk grubu				
SRG	-	1 (11,1)	1 (2,2)	0,016
MRG	23 (63,9)	2 (22,2)	25 (55,6)	
HRG	13 (36,1)	6 (66,7)	19 (42,2)	

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. SRG: Standart risk grubu. MRG: Orta risk grubu. HRG: Yüksek risk grubu. YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların 10'u (%27,8) tanı anında, ikisinin de (%5,8) takipte yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ihtiyacı oldu. YBÜ'de kalma süreleri tanı anında ortalama $5,7 \pm 3,7$ gün, takip esnasında ise ortalama $5,0 \pm 2,8$ gün olarak saptandı. AML hastalarının tanı anında ikisinde (%22,2) YBÜ'ye yatış ihtiyacı oldu. YBÜ'de kalma süresi ortalama $4,0 \pm 2,8$ gün olarak saptandı. Takipte hiçbir AML'li hastanın YBÜ'de yatış ihtiyacı gelişmedi. Akut lösemi hastalarının %26,7'sinde (n=12), başvuru anında derin anemi, hiperlökositoz/lökostaz , laboratuvar ve klinik TLS tanıları ile takipte ise tedavi ilişkili komplikasyonlar nedeniyle YBÜ'de takip edildi. Tanı anında ve takipte yoğun bakıma yatış ihtiyacı durumuna göre AML ve ALL'li hasta sayısı arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Hastaların tanı anında ve takipte yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacına ilişkin veriler Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28. Hastaların tanı anında ve takipte yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacına ilişkin verilerin dağılımı

	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Tanı anında YBÜ yatış ihtiyacı				
Yok	26 (72,2)	7 (77,8)	33 (73,3)	1
Var	10 (27,8)	2 (22,2)	12 (26,7)	
Yatış süresi (gün)#	$5,7 \pm 3,7$	$4,0 \pm 2,8$	$5,4 \pm 3,5$	
Takipte YBÜ yatış ihtiyacı				
Yok	34 (94,4)	9 (100)	43 (95,6)	1
Var	2 (5,8)	0 (0)	2 (4,4)	
Yatış süresi (gün)#	$5,0 \pm 2,8$	-	$5,0 \pm 2,8$	

Ortalama $\pm$ standart sapma

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

4.9. HASTALARIN LABORATUVAR VE KLİNİK TÜMÖR LİZİS SENDROMU BULGULARI

İndüksiyon tedavisi sırasında hastaların yedisinde (%15,6) hiperürisemi, yedisinde (%15,6) hiperfosfatemi, altısında (%13,3) hipokalsemi ve dördünde (%8,9) hiperpotasemi geliştiği görüldü. ALL hastalarının yedisinde (%19,4) hiperürisemi gelişirken AML hastalarının hiçbirinde ürik asit yüksekliği görülmedi. ALL (%5,6) ve AML (%22,2) hastalarının ikisinde hiperpotasemi gözlemlendi. ALL hastalarının beşinde (%13,9) ve AML hastalarının ikisinde (%22,2) hiperfosfatemi görüldü. ALL hastalarının dördünde (%11,1) ve AML hastalarının ikisinde (%22,2) ise hipokalsemi izlendi. Hastaların kreatinin düzeyi ortalama $0,58 \pm 0,39$ mg/dl olarak saptandı. LDH değeri hastaların 20'sinde (%44,4') <500 U/L, 18'inde (%40) $500-1000$ U/L ve yedisinde (%15,6) >1000 U/L olduğu görüldü. Çalışmamızda yedi (%19,4) ALL ve üç (%33,3) AML tanılı olmak üzere toplamda 10 (%22,2) hastada indüksiyon tedavisi ilişkili laboratuvara dayalı TLS geliştiği gözlemlendi. İki (%4,4) hastada akut böbrek hasarı ve beraberinde diyaliz ihtiyacı gelişti. Ortalama diyaliz süresi $8,5 \pm 2,1$ gün olarak saptandı. T-ALL tanılı bu iki hasta klinik TLS olarak kabul edildi. Hiçbir hastada TLS ilişkili aritmi, konvülsiyon gözlemlenmedi. TLS gelişen ALL hastalarının üçü T-ALL, dördü B-ALL tanılıydı. ALL hastalarında ortalama kreatinin değeri $0,60 \pm 0,42$ mg/dl, AML hastalarında $0,50 \pm 0,22$ mg/dl olarak bulundu. TLS gelişen ALL hastalarına bakıldığında B-ALL tanılı 4 hastanın LDH düzeyi $500-1000$ U/L aralığında, T-ALL tanılı bir hastanın ise >1000 U/L idi ve bu hastada klinik TLS gelişti. TLS gelişen üç AML hastasının tümünün LDH düzeyi $500-1000$ U/L aralığında idi. LTLS gelişen bir T-ALL ve bir AML tanılı hastanın başvuruda hiperlökositozu mevcuttu. Laboratuvar ve klinik TLS gelişimine göre AML ve ALL'li hasta sayısı arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). İndüksiyon tedavisi sonrası laboratuvar ve klinik tümör lizis sendromu ilişkili biyokimyasal parametreler Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29. İndüksiyon tedavisi sonrası laboratuvar ve klinik tümör lizis sendromu ilişkili biyokimyasal parametreler

İndüksiyon tedavisi sonrası TLS gelişimi	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Hiperürisemi				
Yok	29 (80,6)	9 (100)	38 (84,4)	0,315
Var	7 (19,4)	0 (0)	7 (15,6)	
Hiperpotasemi				
Yok	34 (94,4)	7 (77,8)	41 (91,1)	1
Var	2 (5,6)	2 (22,2)	4 (8,9)	
Hiperfosfatemi				
Yok	31 (86,1)	7 (77,8)	38 (84,4)	0,614
Var	5 (13,9)	2 (22,2)	7 (15,6)	
Hipokalsemi				
Yok	32 (88,9)	7 (77,8)	39 (86,7)	0,583
Var	4 (11,1)	2 (22,2)	6 (13,3)	
Kreatinin (mg/dl) Ortalama±Standart sapma	0,60±0,42	0,50±0,22	0,58±0,39	0,989
LDH (U/L)				
<500	16 (44,4)	4 (44,4)	20 (44,4)	0,420
500-1000	13 (36,1)	5 (55,6)	18 (40,0)	
>1000	7 (19,4)	0 (0)	7 (15,6)	
Laboratuvara dayalı TLS				
Yok	29 (80,6)	6 (66,7)	35 (77,8)	0,393
Var	7 (19,4)	3 (33,3)	10 (22,2)	
Akut böbrek hasarı				
Yok	34 (94,4)	9 (100)	43 (95,6)	1
Var	2 (5,6)	0(0)	2 (4,4)	
Diyaliz ihtiyacı				
Yok	34 (94,4)	9 (100)	43 (95,6)	1
Var	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	
Diyaliz süresi	8,5±2,1	-	8,5±2,1	
TLS ilişkili aritmi				
Yok	36 (100)	9 (100)	45 (100)	1
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Konvülsiyon				
Yok	36 (100)	9 (100)	45 (100)	1
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Klinik TLS				
Yok	34 (94,4)	9 (100)	43 (95,6)	1
Var	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. LDH: Laktat dehidrogenaz. TLS: Tümör lizis sendromu.

4.10. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ ENFEKSİYON KOMPLİKASYONLARI

Hastaların %71,1'inde (n=32); ALL hastalarının %63,9'unda (n=23) ve AML hastalarının tümünde indüksiyon tedavisi esnasında febril nötropeni gelişti. AML'li hastalarda febril nötropeni gelişiminin ALL'li hastalara göre daha fazla olduğu görüldü (p=0,042). Febril nötropeni atak sayıları incelendiğinde; hastaların 16'sında (%35,6) bir, yedisinde (%15,6) iki, dokuzunda (%20) üç ve üzeri febril nötropenik atak gelişti. ALL'li hastaların 16'sında (%44,4) bir, altısında (%16,7) iki ve birinde (%2,8) ise üçten fazla atak görüldü. AML'li hastaların ise birinde (%11,1) iki atak, sekizinde (%88,9) üçten fazla atak görüldü. Febril nötropeni atak sayısı AML'li hastalarda ALL'li hastalara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0,001). Ateşli geçirilen gün süreleri tüm hastalarda ortalama 3,1±1,9 gündü. ALL ve AML hastaları arasında ateş süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). ALL'li hastalarda ortalama pik ateş değeri 38,3±0,4°C iken AML'li hastalarda 39,9±1,1°C olarak görüldü. Pik ateş değeri AML'li hastalarda ALL'li hastalara göre daha yüksekti (p=0,008).

Akut lenfoblastik lösemili hastaların 18'inde (%50), AML'li hastaların ise tümüne kombine antibiyotik tedavisi uygulandı. Kombine antibiyotik tedavisinin AML'li hastalarda ALL'li hastalara göre daha fazla kullanıldığı görüldü (p=0,007). ALL tanılı 13 (%36,1) ve AML tanılı 4 (%44,4) olmak üzere toplam hastaların 17'sinde (%37,8) kan kültüründe üreme saptandı. Toplamda 17 hastada 20 kan kültürü üremesi görüldü. Hastaların sekizinde (% 40) *Staphylococcus epidermidis*, üçünde (%15) *Escherichia coli*, ikisinde (%10) *Klebsiella pnömonia* izole edildi. Kültürlerde birer kez (%5) *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Pichia kudriavzevii*, *Saccharomyces* ve *Saprochaete clavata* üremesi mevcuttu. Akut lösemi hastalarının 14'ünde (%31,1); ALL tanılı hastaların 10'unda (%27,8) ve AML tanılı hastaların 4 'ünde (%44,4) katater kültürlerinde üreme gözlemlendi. Toplamda 14 hastada 17 kateter kültürü üremesi görüldü. Kateter külütürlerinin yedisinde (%41,2) *Staphylococcus epidermidis*, ikisinde (%11,7) *Staphylococcus hominis*, ikisinde (%11,7) *Klebsiella pnömonia* ve birer kez de (%5,9) *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, *Escherichia*

coli, *Candida albicans*, *Pichia kudriavzevii*, *Saccharomyces* ve *Saprochaete clavata* izole edildi. Üç (%6,7) hastanın idrar kültüründe üreme mevcuttu. Bu kültürlerden 2 (%50) kez *Escherichia coli*, 1 (%25) kez *Klebsiella pnömonia* ve 1 (%25) kez *Proteus vulgaris* izole edildi. İki AML hastasının gaita kültürlerinde *Enteropatojenik Escherichia coli* (EPEC) ve *Sapovirüs* üremesi görüldü. Gaita kültürü diğer kültür üremesi olarak değerlendirildi; bu nedenle AML'li hastalarda diğer kültür üremesi ALL'li hastalara göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0,036$). Tüm hastalar değerlendirildiğinde toplamda 11 (%24,4) hastada gram pozitif, 7 (%15,6) hastada gram negatif ve 3 (%6,7) hastada fungal kültür üremesi gözlemlendi. ALL'li hastaların üçünde (%8,3), AML'li hastaların dördünde (%44,4) gram negatif kültür üremesi saptandı. AML'li hastalarda gram negatif bakteri üremesinin ALL'li hastalara göre daha fazla olduğu görüldü ($p=0,034$). Vitamin A, Vitamin B12 ve folik asit eksikliği olan hastalarda enfektif komplikasyon gelişimi arasında ilişki saptanmadı. Kan, katater ve idrar kültürlerinde üreme varlığı, kültürlerde üreyen mikroorganizmalar açısından AML ve ALL'li hasta sayısı arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). İndüksiyon tedavisi ilişkili enfeksiyon komplikasyonları Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30. İndüksiyon tedavisi ilişkili enfeksiyon komplikasyonları

Enfeksiyon komplikasyonları	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Febril nötropeni				
Yok	13 (36,1)	0 (0)	13 (28,9)	0,042
Var	23 (63,9)	9 (100)	32 (71,1)	
Febril nötropeni atak sayısı				
1	16 (44,4)	0 (0)	16 (35,6)	<0,001
2	6 (16,7)	1 (11,1)	7 (15,6)	
3 ve üzeri	1 (2,8)	8 (88,9)	9 (20,0)	
Ateş süresi (gün)#	2,8±1,7	3,5±2,1	3,1±1,9	0,190
Pik ateş değeri (°C)#	38,3±0,4	39,9±1,1	38,5±0,7	0,008
Antibiyotik tedavisi				
Tekli	18 (50,0)	0 (0)	18 (40,0)	0,007
Çoklu	18 (50,0)	9 (100)	36 (60,0)	
Kan kültüründe üreme				
Yok	23 (63,9)	5 (55,6)	28 (62,2)	0,711
Var	13 (36,1)	4 (44,4)	17 (37,8)	
Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar				
Staphylococcus epidermidis	7 (43,75)	1 (25,0)	8 (40,0)	
Staphylococcus aureus	1 (6,25)	0 (0)	1 (5,0)	
Staphylococcus hominis	1 (6,25)	0 (0)	1 (5,0)	
Escherichia coli	2 (12,5)	1 (25,0)	3 (15,0)	
Klebsiella pnömonia	0 (0)	2 (50,0)	2 (10,0)	
Proteus vulgaris	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Candida albicans	1 (6,25)	0 (0)	1 (5,0)	
Candida parapsilosis	1 (6,25)	0 (0)	1 (5,0)	
Pichia kudriavzevii	1 (6,25)	0 (0)	1 (5,0)	
Saccharomyces	1 (6,25)	0 (0)	1 (5,0)	
Saprochaete clavata	1 (6,25)	0 (0)	1 (5,0)	
Katater kültüründe üreme				
Yok	26 (72,2)	5 (55,6)	31 (68,9)	0,428
Var	10 (27,8)	4 (44,4)	14 (31,1)	
Katater kültüründe üreyen mikroorganizmalar				
Staphylococcus epidermidis	5 (38,4)	2 (50,0)	7 (41,2)	
Staphylococcus aureus	1 (7,7)	0 (0)	1 (5,9)	
Staphylococcus hominis	2 (15,4)	0 (0)	2 (11,7)	
Staphylococcus hominis	1 (7,7)	0 (0)	1 (5,9)	
Escherichia coli	0 (0)	2 (50,0)	2 (11,7)	
Klebsiella pnömonia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Proteus vulgaris	1 (7,7)	0 (0)	1 (5,9)	
Candida albicans	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Candida parapsilosis	1 (7,7)	0 (0)	1 (5,9)	
Pichia kudriavzevii	1 (7,7)	0 (0)	1 (5,9)	
Saccharomyces	1 (7,7)	0 (0)	1 (5,9)	
Saprochaete clavata				
İdrar kültüründe üreme				
Yok	34 (94,4)	8 (88,9)	42 (93,3)	0,497
Var	2 (5,6)	1 (11,1)	3 (6,7)	
İdrar kültüründe üreyen mikroorganizmalar				
Escherichia coli	2 (66,7)	0 (0)	2 (50,0)	
Klebsiella pnömonia	0 (0)	1 (100)	1 (25,0)	
Proteus vulgaris	1 (33,3)	0 (0)	1 (25,0)	
Diğer kültür üremeleri				
Yok	36 (100)	7 (77,8)	43 (95,6)	0,036
Var	0 (0)	2 (22,2)	2 (4,4)	
Kültür üremeleri				
Gram pozitif	9 (25)	2 (22,2)	11 (24,4)	0,034
Gram negatif	3 (8,3)	4 (44,4)	7 (15,6)	
Fungal	3 (8,3)	0 (0)	3 (6,7)	

#Ortalama ± standart sapma. ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi.

4.11. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ ESNASINDA GÖRÜLEN ENFEKSİYON KOMPLİKASYONLARINA AİT KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

İndüksiyon tedavisi sırasında 18 (%40) hastada ÜSYE, 12 (%26,7) hastada alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) ve 4 (%8,9) hastada hipoksi görüldü. ALL tanılı bir hastada CMV pnömonisi, bir hastada invaziv pulmoner aspergilloz saptandı. Toplamda altı (%13,3) hastanın solunum yolu viral panelinde (SYVP) üreme saptandı. İki (%33,3) hastada *Rhinovirüs*, birer (%16,7) hastada ise *İnfluenza B*, *Respiratuar sinsityal virüs* (RSV), *Coronavirüs-OC43* ve *Parainfluenza tip3* izole edildi. Covid PCR örneği alınan 45 hastanın sadece AML tanılı üç (%6,7) hastada pozitiflik görüldü. Covid PCR pozitifliği AML’li hastalarda ALL’li hastalara göre daha fazla idi ($p=0,036$). Üç (%6,7) hastada üriner sistem enfeksiyonu gözlemlendi. ALL tanılı beş (%11,1) hastada ise IFI saptandı. Diğer taraftan ALL tanılı bir (%2,2) hastada septik şok görüldü. On bir (%24,4) hastada ishal mevcuttu, bu hastaların dokuzu (%81,8) AML tanılı idi. ALL’li hastaların ikisinde (%5,6), AML’li hastaların üçünde (%33,3) olmak üzere toplam hastaların beşinde (%11,1) fizik muayene ve abdomen görüntülemeler doğrultusunda tiflit saptandı. ALL hastalarının dokuzunda (%25) ve AML hastalarının sekizinde (%88,9) olmak üzere toplam 17 (%37,8) hastada oral mukozit vardı. Bu veriler doğrultusunda AML’li hastalarda ishal ($p<0,001$), oral mukozit ($p<0,001$) ve tiflit ($p=0,047$) görülme oranı ALL’li hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görüldü. ALL tanılı bir (%2,8) hastada artritis gözlemlendi. ALL tanılı ve kontrolsüz Tip 1 DM, tanı anında böbrek yetmezliği olan bir (%2,2) hasta indüksiyon tedavisi sonunda invaziv fungal enfeksiyon nedeniyle exitus oldu. İndüksiyon tedavisi esnasında görülen enfeksiyon komplikasyonlarına ait klinik bulgular Tablo 31’de gösterilmiştir.

Tablo 31. İndüksiyon tedavisi esnasında görülen enfeksiyon komplikasyonlarına ait klinik bulgular

Enfeksiyon	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Hipoksi				
Yok	33 (91,7)	8 (88,9)	41 (91,1)	1
Var	3 (8,3)	1 (11,1)	4 (8,9)	
Septik şok				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
İshal				
Yok	34 (94,4)	0 (0)	34 (75,6)	<0,001
Var	2 (5,6)	9 (100)	11 (24,4)	
ÜSYE				
Yok	24 (66,7)	3 (33,3)	27 (60,0)	0,126
Var	12 (33,3)	6 (66,7)	18 (40,0)	
ASYE				
Yok	26 (72,2)	7 (77,8)	33 (73,3)	1,000
Var	10 (27,8)	2 (22,2)	12 (26,7)	
Üriner sistem enfeksiyonu				
Yok	34 (94,4)	8 (88,9)	42 (93,3)	0,497
Var	2 (5,6)	1 (11,1)	3 (6,7)	
IFI				
Yok	31 (86,1)	9 (100)	40 (98,9)	0,566
Var	5 (13,9)	0 (0)	5 (11,1)	
COVID PCR pozitifliği				
Yok	36 (100)	6 (66,7)	42 (93,3)	0,036
Var	0 (0)	3 (33,3)	3 (6,7)	
SYVP'de üreme				
Yok	33 (91,7)	6 (66,7)	39 (86,7)	0,084
Var	3 (8,3)	3 (33,3)	6 (13,3)	
SYVP'de üreyen mikroorganizmalar				
İnfluenza B	1 (33,3)	0 (0)	1 (16,7)	1
RSV	1 (33,3)	0 (0)	1 (16,7)	
Rhinovirüs	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (33,3)	
Coronavirüs OC43	0 (0)	1 (33,3)	1 (16,7)	
Parainfluenza tip 3	0 (0)	1 (33,3)	1 (16,7)	
Oral mukozit				
Yok	27 (75,0)	1 (11,1)	28 (62,2)	0,001
Var	9 (25,0)	8 (88,9)	17 (37,8)	
Tiflit				
Yok	34 (94,4)	6 (66,7)	40 (88,9)	0,047
Var	2 (5,6)	3 (33,3)	5 (11,1)	
Artrit				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu. ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu. PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu. RSV: Respiratuar sinsityal virüs. SYVP: Solunum yolu viral panel. IFI: İnvaziv fungal enfeksiyon

4.12. HASTALARDA KATETER VARLIĞI VE KATETER İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR

Akut lösemi tanılı 45 hastanın 41'ine (%91,1) indüksiyon tedavisi başlangıcında ya da tedavinin ilerleyen günlerinde kateter işlemi uygulandı. Kateteri olan hastalar değerlendirildiğinde; ALL'li hastalarda %36,1 (n=13), AML'li hastalarda %66,7 (n=6) olmak üzere toplamda %42,2 (n=19) oranında port kateter; ALL'li hastalarda %69,4 (n=25), AML'li hastalarda %55,6 (n=5) olmak üzere toplamda % 66,7 (n=30) oranında SVK takıldığı saptandı. Hastalara ortalama 2 (1-27) günde SVK, 35 (1-50) günde port kateter takıldığı görüldü. SVK takılma süresi, ALL tanılı hastalarda ortalama 2 (1-7) gün, AML tanılı hastalarda 7 (1-27) gün olarak gözlenirken; port kateterin takılma süresi, ALL hastalarında ortalama 29 (1-50) gün, AML hastalarında 42,5 (33-49) gün idi. AML'li hastalarda port kateter takılmasının ALL'li hastalara göre daha ileri tarihte olduğu saptandı (p=0,022). Kateteri olan hastaların 13'ünde (%31,7) kateter kültüründe üreme saptandı. İki (%4,8) hastada kateter ilişkili aritmi görüldü; bu hastalar ALL tanılı idi. Toplamda 14 (%34,1) hastanın kateterinde trombüs, 1 (%2,2) hastada ise intrakraniyal tromboz mevcuttu; 10 (%24,4) hastaya antikoagülan tedavi başlandı. Hastalarda tanı anında bakılan homosistein düzeyi yüksekliği ile tromboz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Hastalarda kateter varlığına ve kateter ilişkili görülen komplikasyonlara ait veriler Tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 32. Hastalarda kateter varlığına ve kateter ilişkili görülen komplikasyonlara ait özelliklerin dağılımı

Kateter varlığı ve ilişkili komplikasyonlar	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Kateter				
Yok	2 (5,6)	2 (22,2)	4 (8,9)	0,173
Var	34 (94,4)	7 (77,8)	41 (91,1)	
Port	13 (36,1)	6 (66,7)	19 (42,2)	
SVK	25 (69,4)	5 (55,6)	30 (66,7)	
SVK takılma günü#	2 (1-7)	7 (1-27)	2 (1-27)	0,203
Port kateter takılma günü #	29 (1-50)	42,5 (33-49)	35 (1-50)	0,022
Kateterde trombüs				
Yok	23 (67,6)	4 (57,1)	27 (65,9)	0,673
Var	11 (32,4)	3 (42,9)	14 (34,1)	
Kateter kültür üremesi				
Yok	25 (73,5)	3 (42,9)	28 (68,3)	0,181
Var	9 (26,5)	4 (57,1)	13 (31,7)	
Kateter ilişkili aritmi				
Yok	32 (94,1)	7 (100)	39 (95,1)	1,000
Var	2 (5,9)	0 (0)	2 (4,9)	
İntrakraniyal tromboz				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1,000
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Antikoagülan tedavisi				
Yok	27 (79,4)	4 (57,1)	31 (75,6)	0,393
Var	7 (20,6)	3 (42,9)	10 (24,4)	

Ortanca (IQR). ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. SVK: Santral venöz kateter.

4.13. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLARI

İndüksiyon tedavisi ilişkili olarak ALL’li hastaların 20’sinde (%55,6) nöropati, ikisinde (%5,6) hem nöropati hem de miyopati gözlemlendi. AML tanılı hastalarda nöropati ve miyopati izlenmedi. Nöropati olarak değerlendirilen 20 (%55,6) hastaya da tedavi olarak B6 vitamini başlandı. ALL tanılı bir (%2,8) hastada eş zamanlı paralitik ileus görülmesi nedeniyle tedavide ek olarak pridostigmin de verildi. Sadece bir (%2,2) hastada konvülzyon gelişti. İndüksiyon tedavisi ilişkili nörolojik komplikasyonları Tablo 33’te gösterilmiştir.

Tablo 33. İndüksiyon tedavisi ilişkili nörolojik komplikasyonları

Nörolojik Komplikasyon	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	P
Konvülzyon				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Nöropati				
Yok	16 (44,4)	9 (100)	25 (55,6)	0,135
Var	20 (55,6)	0 (0)	20 (44,4)	
Miyopati				
Yok	34 (94,4)	9 (100)	43 (95,6)	1
Var	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	
EMG yapıldı mı				
Hayır	15 (75)	0 (0)	15 (75)	
Evet	5 (25)	0 (0)	5 (25)	
Tedavide vitamin B6 kullanımı				
Yok	16 (44,4)	7 (77,8)	23 (51,1)	0,135
Var	20 (55,6)	2 (22,2)	22 (48,9)	

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. EMG: Elektromiyografi.

4.14. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ ENDOKRİNOLOJİK KOMPLİKASYONLARI

İndüksiyon tedavisi süresince ALL tanılı 10 (%27,8), AML tanılı üç (%33,3) olmak üzere toplamda 13 (%28,9) hastada hiponatremi ve ALL tanılı iki (%4,4) hastada SIADH geliştiği saptandı. Hiçbir hastada diyabetes insipidus gelişmedi. ALL tanılı hastaların 12'sinde (%33,3) ve AML tanılı hastaların üçünde (%33,3) olmak üzere toplamda 15 (%33,3) hastada geçici hiperglisemi gözlemlendi. Hastaların 13'ünde (%86,7) diyabetik diyet ile normoglisemi sağlanırken ALL tanılı iki (%13,3) hastada insülin tedavisi uygulandı. Hiperglisemik saptanan iki AML hastasının aktif enfeksiyon dönemlerinde oldukları görüldü.

İndüksiyon tedavisi sonrası ALL tanılı 25 hastanın ACTH düzeyi ortanca 16,7 (0,1-77,2) ng/L, kortizol düzeyi 6,4 (0,05-22,5) µg/dL idi. Bu hastaların 15'inde (%60) kortizol düşüklüğü gözlemlendi. İki (%5,6) hastada adrenal yetmezlik ilişkili klinik bulgu geliştiği görüldü. Kortizol düşüklüğü olan hastalarda adrenal yetmezlik ilişkili klinik bulgu gelişimi %13,3 (2/15) olarak saptandı. Bu hastaların 14'üne (%93,3) hidrokortizon tedavisi başlandı. Üç (%8,3) hastada steroid tedavisi ilişkili ek komplikasyon görüldü. Hastaların birinde steroid ilişkili sinüs bradikardisi ve steroidin indüklediği akneiform erüpsiyon birlikte gözlenirken, diğer 2 hastada steroide sekonder hepatit ve steroidin indüklediği akneiform erüpsiyon ayrı ayrı görüldü. AML tanılı 2 (%22,2) hastaya; birine tanı esnasında adrenal yetmezlik ilişkili bulguların görülmesi, diğerine de tedavi esnasında genel durum bozukluğu gelişmesi sonucu bakılan ACTH ve kortizol düzeylerinin düşük olması nedeniyle hidrokortizon tedavisi başlandı. Endokrinolojik komplikasyon gelişimi açısından ALL ve AML hastaları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). İndüksiyon tedavisi ilişkili endokrinolojik komplikasyonlar Tablo 34'de gösterilmiştir.

Tablo 34. Hastaların indüksiyon tedavisi ilişkili endokrinolojik komplikasyonlarına ait özelliklerinin dağılımı ve bu özelliklerinin karşılaştırılması

Endokrinolojik Komplikasyon	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
SIADH gelişimi				
Yok	34 (94,4)	9 (100)	43 (95,6)	1
Var	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	
Hiponatremi				
Yok	26 (72,2)	6 (66,7)	32 (71,1)	0,704
Var	10 (27,8)	3 (33,3)	13 (28,9)	
DI gelişimi				
Yok	36 (100)	9 (100)	45 (100)	
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Hipernatremi				
Yok	34 (94,4)	9 (100)	43 (95,6)	1
Var	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	
Hiperglisemi				
Yok	24 (66,7)	6 (66,7)	30 (66,7)	
Var	12 (33,3)	3 (33,3)	15 (33,3)	
İnsülin ihtiyacı				
Yok	34 (94,4)	9 (100)	43 (95,6)	1
Var	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	
Diyabetik diyet				
Yok	24 (66,7)	6 (66,7)	30 (66,7)	
Var	12 (33,3)	3 (33,3)	15 (33,3)	
Steroid tedavisi sonrası ACTH (ng/L)#	16,7 (0,1-77,2)	0,15±0	14,9 (0,1-77,2)	0,109
Kortizol (µg/dl)#	6,4 (0,05-22,5)	5,6±0	6 (0,05-22,5)	0,947
Kortizol düşüklüğü				
Yok	10 (40,0)	0 (0)	10 (38,5)	
Var	15 (60,0)	1 (100)	16 (61,5)	
Adrenal yetmezlik ilişkili bulgu gelişimi				
Yok	34 (94,4)	8 (88,9)	42 (93,3)	0,497
Var	2 (5,6)	1 (11,1)	3 (6,7)	
Hidrokortizon tedavisi başlanması				
Yok	22 (61,1)	7 (77,8)	29 (64,4)	0,456
Var	14 (38,9)	2 (22,2)	16 (35,6)	
Steroid tedavisi ilişkili ek komplikasyon				
Yok	33 (91,7)	9 (100)	42 (93,3)	1
Var	3 (8,3)	0 (0)	3 (6,7)	
Steroid tedavisi ilişkili sinüs bradikardisi	1 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)	
Steroidin indüklediği akneiform erüpsiyon	2 (66,7)	0 (0)	2 (66,7)	
Steroide sekonder hepatit	1 (33,3)	0 (0)	1 (33,3)	

Ortanca (IQR). ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. SIADH: Uygunsuz antidiüretik hormon salınım sendromu.. ACTH: Adrenokortikotropik hormon. DI: Diyabetes insipidus

4.15. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ GASTROENTEROLOJİK KOMPLİKASYONLARI

Akut lösemi tanılı hastaların 38'inde (%84) transaminaz yüksekliği saptandı. Hastalarda AST düzeyi ortalanca 116 (3-1282) U/L, ALT düzeyi ortalanca 144 (31-894) U/L, GGT düzeyi ortalanca 71 (12-339) U/L, total bilirubin düzeyi ortalanca 1,3 (0,16-6,1) mg/dl ve direkt bilirubin düzeyi ortalanca 0,41 (0,03-4,8) mg/dl olarak saptandı. Transaminaz yüksekliğinin başladığı günler karşılaştırıldığında; ALL tanılı hastalarda ortalanca 9 (1-36) gün, AML'li hastalarda ortalanca 11 (6-63) gün olarak saptandı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde transaminaz yüksekliğinin başlaması ortalanca 9 (1-63) gün olarak saptandı. Bir (%2,2) hastada transaminaz yüksekliği ile eş zamanlı albümin düşüklüğü görüldü. Hipoalbuminemi T-ALL tanılı hastada indüksiyon tedavisinde deksametazon kullanımı ile ilişkilendirildi. Hiçbir hastada karaciğer yetmezliği ilişkili koagülasyon bozukluğu görülmedi. Altı (%13,3) hastada safra çamuru, beş (%11,1) hastada kolestaz, bir hastada (%2,2) safra taşı saptandı. Toplamda 31 (%68,9) hastada destek tedavi ihtiyacı gelişti. Bu hastalara tedavide %58,9 (n=30) oranında ursodeoksikolik asit (UDCA), %23,5 (n=12) oranında n-asetil sistein (NAC) ve %17,6 (n=9) oranında deve dikenini ekstratı (silmarin) uygulandı. NCI-CTCAE hepatobiliyer toksisite sınıflamasına göre 13 (%28,9) hasta grade-3, 3 (%6,7) hasta grade-4 olarak değerlendirildi. İndüksiyon tedavisinin toplamda 16 (%35,6) hastada ciddi hepatobiliyer toksisiteye neden olduğu görüldü. Hiçbir hastada pankreatit izlenmedi. Bir (%2,2) hastada GI kanama, beş (%11,1) hastada konstipasyon, bir (%2,2) hastada ileus geliştiği görüldü. Gastroenterolojik komplikasyon gelişimi açısından ALL ve AML hastaları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). İndüksiyon tedavisi ilişkili gastroenterolojik komplikasyonlar Tablo 35'te gösterilmiştir.

Tablo 35. İndüksiyon tedavisi ilişkili gastroenterolojik komplikasyonlar

Gastroenterolojik komplikasyon	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Transaminaz yüksekliği				
Yok	5 (13,9)	2 (22,2)	7 (15,6)	0,614
Var	31 (86,1)	7 (77,8)	38 (84,4)	
Hepatobiliyer toksisite NCI-CTCAE				
Grade 0	7 (19,4)	3 (33,3)	10 (22,2)	0,118
Grade 1	6 (16,7)	2 (22,2)	8 (17,8)	
Grade 2	8 (22,2)	3 (33,3)	11 (24,4)	
Grade 3	12 (33,3)	1 (11,1)	13 (28,9)	
Grade 4	3 (8,3)	0 (0)	3 (6,7)	
AST (U/L) #	132 (3-1282)	68 (28-216)	116 (3-1282)	0,268
ALT (U/L) #	171 (32-894)	105 (31-373)	144 (31-894)	0,086
GGT (U/L) #	83 (15-339)	58 (12-201)	71 (12-339)	0,410
Total bilirubin (mg/dL) #	1,2 (0,16-6,1)	0,68 (0,5-1,7)	1,3 (0,16-6,1)	0,059
Direkt bilirubin (mg/dl)#	0,44 (0,03-4,8)	0,3 (0,09-0,6)	0,41 (0,03-4,8)	0,063
Transaminaz yüksekliği ile eş zamanlı hipoalbuminemi				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Transaminaz yüksekliği gelişme zamanı #	9 (1-36)	11 (6-63)	9 (1-63)	0,076
Destek tedavi ihtiyacı				
Yok	10 (27,8)	4 (44,4)	14 (31,1)	0,428
Var	26 (72,2)	5 (55,6)	31 (68,9)	
UDCA	26 (57,8)	4 (66,6)	30 (58,9)	
Deve dikeni	8 (17,8)	1 (16,7)	9 (17,6)	
NAC	11 (24,4)	1 (16,7)	12 (23,5)	
Kolestaz				
Yok	31 (86,1)	9 (100)	40 (88,9)	0,566
Var	5 (13,9)	0 (0)	5 (11,1)	
Safra taşı gelişimi				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Safra çamuru gelişimi				
Yok	33 (91,7)	6 (66,7)	39 (86,7)	0,084
Var	3 (8,3)	3 (33,3)	6 (13,3)	
Pankreatit				
Yok	36 (100)	9 (100)	45 (100)	
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
GI kanama				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Konstipasyon				
Yok	31 (86,1)	9 (100)	40 (88,9)	0,566
Var	5 (13,9)	0 (0)	5 (11,1)	
İleus				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	

Ortanca (IQR)ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. NCI-CTCAE: Ulusal Kanser Enstitüsü-Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri. AST: Aspartat aminotransferaz. ALT: Alanin aminotransferaz. GGT: Gama glutamil transferaz. UDCA: Ursodeoksikolik asit. NAC: N-asetil sistein. GI: Gastrointestinal.

4.16. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ NEFROLOJİK KOMPLİKASYONLARI

İndüksiyon tedavisi ilişkili ALL hastalarının 19’unda (%52,8) hipertansiyon geliştiği görüldü. Hiçbir AML hastasında hipertansiyon gelişmedi. Hipertansiyonun ortalama 4 (1-35) günde başladığı görüldü. Hipertansiyon gelişen hastaların tümüne antihipertansif tedavi başlandı. ALL’li hastalarda tedaviye bağlı hipertansiyon gelişimi ve tedavi başlanması anlamlı olarak yüksekti ($p=0,006$). Hastaların tümü tekli antihipertansif tedavi ile kontrol altına alındı. Hiçbir hastada hemorajik sistit gözlenmedi. İndüksiyon tedavisi ilişkili nefrolojik komplikasyonlar Tablo 36’da gösterilmiştir.

Tablo 36. İndüksiyon tedavisi ilişkili nefrolojik komplikasyonlar

Nefrolojik komplikasyon	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
Hipertansiyon				
Yok	17 (47,2)	9 (100)	26 (57,8)	0,006
Var	19 (52,8)	0 (0)	19 (42,2)	
Hipertansiyonun geliştiği süre (gün)				
Ortanca (IQR)	4 (1-35)	-	4 (1-35)	-
Antihipertansif tedavi uygulaması				
Hayır	17 (47,2)	9 (100)	26 (57,8)	0,006
Evet	19 (52,8)	0 (0)	19 (42,2)	
Antipertansif tedavi				
Tekli	19 (100)	0 (0)	19 (100)	-
Çoklu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Hemorajik sistit gelişimi				
Yok	36 (100)	9 (100)	45 (0)	-
Var	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi.

4.17. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ ALLERJİK KOMPLİKASYONLARI

Hastaların sekizinde (%17,8) indüksiyon tedavisi ilişkili ilaç alerjisi geliştiği gözlemlendi. ALL tanılı beş (%13,9) hastada altı kez ilaç alerjisi gelişti. Alerjik reaksiyon gelişmesine en sık neden olan ilaç %50 (n=3) oranında L-asparajinaz idi.

ALL’de alerjik reaksiyona neden olan diğer ilaçlar; %16,7 (n=1) daunorubisin, %16,7 (n=1) piperasilin-tazobaktam ve %16,7 (n=1) vankomisin. AML tanılı iki (%66,7) hastada meropenem, bir (%33,3) hastada piperasilin-tazobaktam ile alerjik reaksiyon geliştiği görüldü. ALL’li hastalarda daha sıklıkla indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla alerjik reaksiyon gelişirken, AML’li hastalarda kullanılan antibiyotiklerle alerjik reaksiyon geliştiği saptandı. Alerjik reaksiyonlarda %17,8 (n=8) oranda en sık cilt bulgusu görüldü. Bir hastada cilt, solunum bulguları ve hipotansiyon ile, bir hastada cilt ve GI bulgular ile toplamda iki ALL tanılı (%4,4) hastada anafilaksi geliştiği gözlemlendi. Alerjik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında ALL’li ve AML’li hasta sayıları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). İndüksiyon tedavisi ilişkili alerjik komplikasyonlar Tablo 37’de gösterilmiştir.

Tablo 37. İndüksiyon tedavisi ilişkili allerjik komplikasyonlar

Alerjik komplikasyon	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
İlaç alerjisi gelişimi				
Yok	31 (86,1)	6 (66,7)	37 (82,2)	0,354
Var	5 (13,9)	3 (33,3)	8 (17,8)	
İlaçlar				
L-asparajinaz	3 (50)	0 (0)	3 (33,3)	
Daunorubisin	1 (16,7)	0 (0)	1 (11,1)	
Piperasilin-tazobaktam	1 (16,7)	1 (33,3)	2 (22,2)	
Vankomisin	1 (16,7)	0 (0)	1 (11,1)	
Meropenem	0 (0)	2 (66,7)	2 (22,2)	
Cilt bulgusu				
Yok	31 (86,1)	6 (66,7)	37 (82,2)	0,354
Var	5 (13,9)	3 (33,3)	8 (17,8)	
GI bulgu				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Solunum bulgusu				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Hipotansiyon				
Yok	35 (97,2)	9 (100)	44 (97,8)	1
Var	1 (2,8)	0 (0)	1 (2,2)	
Anafilaksi gelişimi				
Yok	34 (94,4)	9 (100)	43 (95,6)	1
Var	2 (5,6)	0 (0)	2 (4,4)	

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. GI: Gastrointestinal.

4.18. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ İLİŞKİLİ UYUM BOZUKLUKLARI

İndüksiyon tedavisi süresince ALL tanılı 19 (%52,8), AML tanılı üç (%33,3) olmak üzere toplamda 22 (%48,9) hastada uyum bozukluğu geliştiği görüldü. ALL hastalarındaki bu durum steroid ilişkili afektif bozuklukla ilişkilendirildi. Dokuz (%40,9) hastaya çocuk psikiyatristinin önerisiyle medikal tedavi başlandı, diğer hastaların ailelerine davranış terapileri önerildi. Psikiyatrik komplikasyon gelişimi ve tedavi başlanması açısından göre AML ve ALL'li hastalar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).

4.19. HASTALARIN İNDÜKSİYON TEDAVİSİ SONUNDA TEDAVİYE YANITLARININ VE REMİSYON DURUMLARININ DEĞERLENDİRMESİ

Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarının 8. gün periferik kan örnekleri değerlendirildiğinde; mutlak blast sayısı (ABS) $<1000/\mu\text{l}$ olan hasta sayısı 32 (%88,9), $>1000/\mu\text{l}$ olan hasta sayısı 4 (%11,1) idi. 8. gün periferik kanda ABS'ye göre hastalarda %88,9 ($n=32$) oranında PGR ve %11,1 ($n=4$) oranında PPR görüldü. 15. gün Kİ'da blast yüzdelere bakıldığında, Kİ durumu 28 (%77,8) hastada M2, 6 (%16,6) hastada M1 ve 2 (%5,6) hastada M3 olarak değerlendirildi. Hastalarda 15. gün MRD; %63,9 ($n=23$) oranında $\leq 0,1$, %27,8 ($n=10$) oranında $0,1-10$ ve %8,3 ($n=3$) oranında >10 olarak ölçüldü. 33. gün Kİ'de blast yüzdeleri, %97,2 ($n=35$) oranda ≤ 5 , %2,8 ($n=1$) oranda >5 olarak değerlendirildi. Hastalarda 33. gün MRD, %83 ($n=29$) oranında $\leq 0,01$, %17 ($n=6$) oranında $>0,01$ olarak ölçüldü.

Akut myeloid lösemili hastaların 1. indüksiyon sonunda değerlendirilen MRD; dört (%44,6) hastada $\leq 0,1$, beş (%55,4) hastada $>0,1$ olarak ölçüldü. 2. indüksiyon sonunda değerlendirilen MRD; dört (%44,6) hastada $\leq 0,1$, beş (%55,4) hastada $>0,1$ olarak ölçüldü.

İndüksiyon tedavisi sonunda akut lösemi tanılı hastaların %93,2'si ($n=41$); ALL tanılı hastaların %97,2'si ($n=35$) ve AML tanılı hastaların %77,8'si ($n=7$),

remisyonunda olarak değerlendirildi. ALL tanılı bir (%2,2) hasta indüksiyon tedavisi bitiminde IFI nedeniyle kaybedildi. Hastaların indüksiyon tedavisi sonunda tedaviye yanıtları ve remisyon durumları karşılaştırıldığında ALL ve AML’li hastalar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hastaların indüksiyon tedavisi sonunda tedaviye yanıtları ve remisyon durumlarına ilişkin bilgiler Tablo 38’de gösterilmiştir.

Tablo 38. Hastaların indüksiyon tedavisi sonunda tedaviye yanıtları ve remisyon durumları

İndüksiyon tedavisi sonrası tedaviye yanıt ve remisyon değerlendirmesi	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	p
8. gün periferik kanda ABS				
<1000/µl	32 (88,9)	-		-
>1000/µl	4 (11,1)			
Steroid yanıtı				
PGR	32 (88,9)	-		-
PPR	4 (11,1)			
15. gün Kİ				
M1 (<%5)	6 (16,6)	-		-
M2 (%5-%25)	28 (77,8)			
M3 (>%25)	2 (5,6)			
15. gün MRD				
< %0,1	23 (63,9)	-		-
% 0,1-10	10 (27,8)			
> %10	3 (8,3)			
33. gün Kİ blast yüzdesi				
<%5	35 (97,2)	-		-
>%5	1 (2,8)			
33. gün MRD				
<%0,01	29 (83,0)	-		-
>%0,01	6 (17,0)			
1. indüksiyon sonrası MRD				
≤%0,1		4 (44,4)		
>%0,1		5 (55,6)		
2. indüksiyon sonrası MRD				
≤%0,1		4 (44,4)		
>%0,1		5 (55,6)		
Nonremisyon	1 (2,8)	2 (22,2)	3 (6,7)	0,108
Remisyon	35 (97,2)	7 (77,8)	42 (93,3)	
İndüksiyon tedavisi ilişkili ölüm				
Yok	35 (97,8)	9 (100)	44 (97,8)	1,000
Var	1 (2,2)	0 (0)	1 (2,2)	

ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: Akut myeloid lösemi. ABS: Mutlak blast sayısı. Kİ: Kemik iliği. MRD: Minimal rezidüel hastalık. PGR: Prednizona iyi yanıt. PPR: Prednizona zayıf yanıt.

4.20. HASTALARA TANI ANI VE İNDÜKSİYON TEDAVİSİ ESNASINDA YAPILAN TRANSFÜZYONLARIN ÖZELLİKLERİ

Tanı ve indüksiyon tedavisi süresince yapılan transfüzyonlar değerlendirildiğinde hastalara ortalama dört (1-13) kez toplamda 230 kez ES uygulandı. ES transfüzyonu yapılan ortalama hemoglobin değeri $7,3 \pm 0,9$ gr/dl (min: 3,6 gr/dl, max: 9,4 gr/dl) idi. ALL tanılı hastalara ortalama dört (1-10) kez, toplamda 149 kez ES transfüzyonu uygulandı. AML hastalarında ise ortalama dokuz (8-13) kez toplamda 81 kez ES transfüzyonu uygulandı. ALL hastalarında ortalama $7,2 \pm 1,0$ gr/dl, AML hastalarında ortalama $7,3 \pm 0,8$ gr/dl hemoglobin değerine ES transfüzyonu yapıldı.

Akut lösemi tanılı 38 (%84,4) hastaya ortalama altı (1-23) kez, toplamda 290 ünite TS verildi. TS transfüzyonu gerektiren trombosit düzeyi ortalama $26879 \pm 13811 / \text{mm}^3$ (min: 1000/ mm^3 , max: 89000/ mm^3) idi. ALL tanılı 29 (%80,6) hastaya ortalama beş (1-23) kez, toplamda 177 kez TS verildi. ALL hastalarında TS transfüzyonu gerektiren trombosit düzeyi ortalama $26372 \pm 13289 / \text{mm}^3$ (min: 1000/ mm^3 , max: 89000/ mm^3) olarak saptandı. AML tanılı hastalara ortalama 12 (7-21) kez, toplamda 113 ünite TS transfüzyonu uygulandı. AML hastalarında TS transfüzyonu gerektiren trombosit düzeyi ortalama $27672 \pm 14673 / \text{mm}^3$ (min: 2000/ mm^3 , max: 70000/ mm^3) olarak saptandı.

Akut lösemi tanılı 26 (%57,8), ALL tanılı 22 (%61,1) ve AML tanılı 4 (%44,4) hastanın tanı ve indüksiyon tedavisi süresince TDP transfüzyonuna ihtiyacı oldu. ALL tanılı hastalara iki (1-14) kez, AML tanılı hastalara iki (1-3) kez, tüm hastalarda ortalama iki (1-14) kez TDP transfüzyonu verildi. TDP transfüzyonu gerektiren fibrinojen düzeyi en düşük 65 mg/dl, en yüksek 131 mg/dl olmak üzere ortalama 87 ± 16 mg/dl olarak saptandı. ALL hastalarında TDP transfüzyonu gerektiren fibrinojen düzeyi en düşük 65 mg/dl, en yüksek 131 mg/dl olmak üzere ortalama $86,6 \pm 15,8$ mg/dl olarak saptandı. AML hastalarında TDP transfüzyonu gerektiren fibrinojen düzeyi en düşük 78 mg/dl, en yüksek 117 mg/dl olmak üzere ortalama $92,6 \pm 21,2$ mg/dl olarak saptandı. Akut lösemi tanılı 16 (%35,6), ALL tanılı 15 (%41,7) ve AML tanılı bir (%11,1) hastanın tanı ve indüksiyon tedavisi süresince kriyopresipitat transfüzyonuna ihtiyacı oldu. Hastalara ortalama iki (1-6) kez, ALL

tanılı hastalara bir (1-6) kez, AML tanılı bir hastaya iki kez kriyopresipitat transfüzyonu verildi. Kriyopresipitat transfüzyonu gerektiren fibrinojen düzeyi ortalama $84,4 \pm 15,4$ mg/dl olarak saptandı. ALL tanılı hastalarda ortalama $82,7 \pm 14,8$ mg/dl olarak saptandı. AML tanılı bir (%11,1) hastaya iki kez kriyopresipitat verildi. Kriyopresipitat verilen fibrinojen düzeyleri sırasıyla 110 ve 97 mg/dl idi. Akut lenfoblastik lösemi tanılı bir (%2,8), AML tanılı bir (%11,1) hastada olmak üzere akut lösemi hastalarının %4,4'ünde (n=2) transfüzyon ilişkili reaksiyon geliştiği görüldü. Akut lenfoblastik lösemi ve AML hastaları transfüzyon özellikleri bakımından karşılaştırıldığında, transfüzyon alma oranları ve transfüzyon öncesindeki kan değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastalara tanı anı ve indüksiyon tedavisi esnasında yapılan transfüzyonlara ait veriler Tablo 39'da gösterilmiştir.

Tablo 39. Hastalara tanı anı ve indüksiyon tedavisi esnasında yapılan transfüzyonlara ait özelliklerin dağılımı ve bu özelliklerinin karşılaştırılması

Hastaların Transfüzyonları	ALL (n=36)	AML (n=9)	Toplam (n=45)	P
ES transfüzyonu				
Yok	0 (0)	0 (0)	0	-
Var	36 (100)	9 (100)	45 (100)	
Toplam ES transfüzyon sayısı	149	81	230	
Toplam ES transfüzyonu sıklığı	4 (1-10)	9 (8-13)	4 (1-13)	
Ortanca (IQR)				
ES transfüzyonu Eşik Hemoglobin değeri (gr/dl)#	7,2±1,0 (4-9,4)	7,3±0,8 (3,6-8,7)	7,3±0,9 (3,6-9,4)	0,618
TS transfüzyonu				
Yok	7 (19,4)	0 (0)	7 (15,6)	0,315
Var	29 (80,6)	9 (100)	38 (84,4)	
Toplam TS transfüzyon sayısı	177	113	290	
Toplam TS transfüzyonu sıklığı	5 (1-23)	12 (7-21)	6 (1-23)	
Ortanca (IQR)				
TS Transfüzyonu Eşik Trombosit değeri (/mm³)	26372±13289 (1000-89000)	27672±14673 (2000-70000)	26879±13835 (1000-89000)	0,573
TDP transfüzyonu				
Yok	14 (38,9)	5 (55,6)	19 (42,2)	0,461
Var	22 (61,1)	4 (44,4)	26 (57,8)	
Toplam TDP transfüzyonu sıklığı	2 (1-14)	2 (1-3)	2 (1-14)	
Ortanca (IQR)				
TDP Transfüzyonu Eşik Fibrinojen değeri (mg/dl)#	86,6 ±15,8 (65-131)	92,6 ±21,2 (78-117)	87 ±16 (65-131)	
INR değeri	1,76±0,66 (1,3-4)	3,98±2,97 (1,4-8)	2,27±1,79 (1,3-8)	
Kriyopresipitat transfüzyonu				
Yok	21 (58,3)	8 (88,9)	29 (64,4)	0,127
Var	15 (41,7)	1 (11,1)	16 (35,6)	
Toplam kriyopresipitat transfüzyonu sıklığı	1 (1-6)	2 (0)	2 (1-6)	
Ortanca (IQR)				
Kriyopresipitat Transfüzyonu Eşik Fibrinojen değeri (mg/dl)#	82,7 ±14,8 (64-118)	103,5±6,5 (97-110)	84,4 ±15,4 (64-118)	
Transfüzyon ilişkili reaksiyon gelişimi				
Yok	35 (97,2)	8 (88,9)	43 (95,6)	0,364
Var	1 (2,8)	1 (11,1)	2 (4,4)	

Ortalama ± standart sapma (min-max) ALL: Akut lenfoblastik lösemi. AML: akut myeloid lösemi. ES: eritrosit süspansiyonu. TS: trombosit süspansiyonu. TDP: taze donmuş plazma. INR: International Normalized Ratio.

5. TARTIŞMA

Lösemi dünya nüfusunu etkileyen en yaygın malign hastalıklardan biridir. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. ALL çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen malign hastalıktır. Yeni tanı konulan akut lösemi hastalarının yaklaşık %75'i ALL iken AML yetişkinlerde daha sık görülmektedir (12, 57). Karbuz ve ark. (58) 2016 yılında Ankara'da yaptıkları bir çalışmada hastaların %84,5'i ALL, %15,5'i AML tanısı almıştır. Töret ve ark. (59) 2019 yılında 102 akut lösemi olgusunu dahil ettikleri çalışmada hastaların %85'i ALL, %14'ü AML ve %1'i bifenotipik lösemi olarak bildirilmiştir. Pérez-Saldivar ve ark. (60) 2006-2007 yılları arasında 228 olguyla Meksika'da yaptığı bir çalışmada hastaların %85,1'i ALL, %12,3'ü AML, %1,7'si KML ve %0,9'u tanımlanmamış lösemi tanılarıyla izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise akut lösemi tanılı 45 hastanın 36'sı (%80) ALL, 9'u (%20) AML tanılarıyla takip edildi. Çalışmamız ALL ve AML hasta dağılımı literatürle benzerlik göstermekteydi.

Akut lösemi gelişiminin yaş, cinsiyet, gestasyonel yaş, anne-baba yaşı, anne-baba eğitim durumu, ailede malignite öyküsü ile ilişkisi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. ALL erkek cinsiyette daha sık görülür. Ülkemizde de yapılan çalışmalarda erkek cinsiyette 1,2 oranında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. AML'de ise kız ve erkek cinsiyet arasında insidans farkı yoktur (12, 13, 15). Töret ve ark. (59) yaptığı çalışmada erkek/kız oranı 1,1 olarak saptanmıştır. Karbuz ve ark. (58) yaptığı çalışmada erkek/kız oranı 1,7 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ALL tanılı 20 ve AML tanılı 5 olmak üzere toplamda 25 hasta erkek, ALL tanılı 16 ve AML tanılı 4 olmak üzere toplamda 20 hasta kız cinsiyetteydi. Erkek/kız oranı literatürle uyumlu olarak 1,2 olarak bulundu.

Akut lenfoblastik lösemi 2-6 yaş arasında daha sık görülürken AML sıklığı 0-2 yaş ve adölesan yaş grubunda pik yapmaktadır (61). Karbuz ve ark. (58) çalışmasında akut lösemili hastaların yaş ortalaması $6,0 \pm 4,1$ yıl (2 ay -17 yaş) olarak bulunmuştur. Bajel ve ark. (62) 2007 yılında ALL tanılı 15 yaş altındaki 307 hastayla yaptıkları çalışmada ortalama yaş 6 yıl (1-14) olarak saptanmış ve bu hastaların %70,4'ünün 1-9 yaş aralığında, %29,6'sının 10-14 yaş aralığında olduğu

bildirilmiştir. Radhakrishnan ve ark. (31) 2015 yılında Hindistan’da 72 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada ortalama yaş dokuz yıl (1-17) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 45 akut lösemi hastasının ortalama yaşı $86,9 \pm 62,1$ ay, ALL hastalarının ortalama yaşı $84,3 \pm 60,3$ ay ve AML hastalarının ortalama yaşı $97,3 \pm 72,0$ ay olarak saptandı. ALL hastalarının %66,7’sinin 1-10 yaş aralığında ve %30,5’inin 10 yaşından büyük, AML hastalarının %33,3’ünün 1-10 yaş aralığında ve %44,5’inin 10 yaşından büyük olması literatürde bildirilen çalışmalara benzerdi.

Yapılan birçok çalışmada çocukluk çağı lösemilerinin lenfoid ve myeloid hücrelerin tam olarak farklılaşmadığı ve malign transformasyona özellikle duyarlı olduğu intrauterin dönemde başlayabileceği gösterilmiştir. 2008 yılında Boston’da ALL’li 10964 ve AML’li 1832 olguyu içeren 32 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ALL ile yüksek doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki saptanmışken; AML ile hem düşük hem yüksek doğum ağırlığı ilişkili bulunmuştur. Bu farklılığın, ALL ve AML’nin ayrı hücrelerden köken alması ve intrauterin dönemde bu hücrelerin uyarılara farklı yanıtlar vermesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (63). Bizim çalışmamızda, doğum bilgilerine ulaşılabilen 32 ALL hastasının sadece 2’sinin 2500 gramın altında doğduğu, yine doğum bilgilerine ulaşılabilen yedi AML hastasının da tümünün doğum ağırlıklarının 2500 gramın üzerinde olduğu görüldü. Çalışmamızda hastalar düşük doğum ağırlığı açısından değerlendirildi ve hasta sayısının az olması nedeniyle doğum ağırlığı ve lösemi gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Milne ve ark. (64) 2006 yılında Avustralya’da <15 yaş altında tanı almış olan 243 ALL ve 36 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada gestasyon haftasının 37 haftanın altında olmasının özellikle ALL gelişimi açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda dört ALL ve bir AML hastasının 37 haftanın altında doğduğu görüldü. Ancak düşük doğum haftasına sahip hasta sayısının az olması nedeniyle lösemi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

2015 yılında 77 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ileri anne yaşı, anne yaşındaki her 5 yıllık artış için çocukluk çağı ALL riskinde %5’lik bir artışla ilişkili bulunmuştur. Hem çok daha ileri hem de daha genç anne yaşının AML gelişiminde artmış risk ile ilişkili olduğu görülmüştür. ALL’li hastalarda baba yaşındaki her 5 yıllık artış için %4’lük bir risk artışı gözlemlenirken, daha genç baba

yaşının çocukluk çağı AML gelişiminde %28'lik artmış risk ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmayla ileri ebeveyn yaşının germ hücrelerinde biriken genetik etkiler nedeniyle lösemi insidansında artışa neden olduğu; AML'de genç yaş baba riskinin ise bu kişilerde aynı yaştaki kadınlara göre germ hattı mutasyon oranlarının daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (65). Bizim çalışmamızda ALL hastalarında anne yaşı ortalama $35,7 \pm 6,4$ yıl, baba yaşı ortalama $40,0 \pm 9,0$ yıl; AML hastalarında anne yaşı ortalama $32,7 \pm 7,9$ yıl, baba yaşı ortalama $35,9 \pm 8,4$ yıl olarak saptandı. Tüm hastalar içinde annelerin %22'si >40 yaş iken babaların %44,4'ü >40 yaş idi. Çalışmamız bu açıdan ileri baba yaşının lösemi riskini arttırdığı hipotezi desteklemektedir.

Nematollahi ve ark. (66) 2022 yılında İran'da yaptıkları 195 akut lösemi olgusunu dahil ettikleri çalışmada düşük eğitim seviyesine sahip anneleri olan çocuklarda ALL gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Anneleri çalışan çocuklarda anneleri ev hanımı olanlara kıyasla ALL riskinde artış gözlenmiştir. Aksine, babaları çalışan çocuklar için risk daha düşük bulunmuştur. Bu durum, çalışan annenin mesleki tehlikelere maruziyeti sebebiyle yüksek risk ile, çalışan babanın ise sosyoekonomik düzeyi artırması nedeniyle düşük risk ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. 2014 yılında İsveç'te yapılan bir kohort çalışmasında ebeveynlerin eğitim durumlarının ALL gelişiminde bir etkisi olmadığı bulunmuştur (67). Bizim çalışmamızda tanı anında akut lösemi hastalarının annelerin 34'ünün (%75,6) ev hanımı olduğu; 26'sının (%57,8) ilkokul/ortaokul, 11'inin (%24,4) üniversite mezunu olduğu görüldü. Babaların ise 42'sinin (%93,3) çalıştığı; 19'unun (%42,2) ilkokul/ortaokul, 12'sinin (%26,7) üniversite mezunu olduğu görüldü. Çalışmamızda ebeveynlerin yarısına yakınının eğitim düzeyinin düşük olması bu hipotezi desteklerken, annelerin 3/4'nün ev hanımı olması ve babaların yüksek oranda çalışıyor olması ise bu hipotezle ters düşmektedir. Her ülkenin sosyokültürel ve eğitim düzeyi farklı olduğu için bu konuda farklı ülkelerin yer aldığı geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2001 yılında Paris'te yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında solid tümör aile öyküsü ile çocukluk çağı lösemi riski arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Ailede hematolojik malignite öyküsü varlığı özellikle AML riski ile ilişkili bulunmuştur

(68). H. Zierhut ve ark. (69) 2011 yılında yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında ailede kanser öyküsü varlığının özellikle de hematolojik kanserlerin çocukluk çağı ALL gelişimiyle ilişkili olabileceği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, ALL hastalarının 15'inde (%41,7), AML hastalarının 5'inde (%55,6), toplamda 20 hastada (%44,4) ailede malignite öyküsü mevcuttu; ALL hastalarının 9'unda (%25), AML hastalarının 2'sinde (%22,2), toplamda 11 hastada (%24,4) ailede ikiden fazla malignite öyküsü vardı. Buna göre lösemi gelişiminde ailede malignite öyküsünün varlığı tek başına etkili olmamakla birlikte genetik ve çevresel risk faktörleri arasında değerlendirilmesi gereken bir durumdur. Ayrıca ailede ikiden fazla malignite öyküsü olanların ailesel kanser sendromları açısından araştırılması gerekmektedir. Yeni tanı lösemi hastaları değerlendirilirken ailede kanser öyküsünün sorgulanmasının önemini çalışmamız da vurgulamıştır.

Löseminin klinik bulguları malign hücrelerin kemik iliği ve diğer organlarda çoğalmasının etkilerinden kaynaklanır. Hastalar solukluk, yorgunluk, kanama, morarma, karaciğer, dalak ve lenf düğümlerinde büyüme, kas-eklem ağrısı gibi şikayetlerle başvurabilir ve bazen de asemptomatik olabilirler (2). Clarke ve ark. (70) 2016 yılında 3084 hastayı kapsayan bir meta analiz çalışmasının sonucunda hastaların %50'sinden fazlasında görülen yakınmalar solukluk (%54), ateş (%53) ve morarma (%52) iken, hastaların üçte biri ile yarısı arasında bir oranda görülen yakınmalar ise tekrarlayan enfeksiyonlar (%49), yorgunluk (%46), kas-eklem ağrısı (%43), lenf düğümlerinde şişlik (%41), kanama eğilimi (%38) ve döküntü (%35) olarak bulunmuştur. Karbuz ve ark. (58) çalışmasında başvuru sırasında olgularda en sık görülen yakınma ateş ve halsizliktir. ALL olgularında bunları sırasıyla kemik ağrısı (%40,2), kilo kaybı (%30,4), iştahsızlık (%30,4) ve kanama (%12,1) yakınmaları görülürken AML olgularında bunları sırasıyla kilo kaybı (%53,3), kanama (%46,6) ve iştahsızlık (%33,3) yakınmaları saptanmıştır. AML grubunda ALL grubuna göre halsizlik ve kanama daha sık görülmüştür. 2019'da Konya'da 167 ALL olgusuyla yapılan bir çalışmada ise en yaygın şikayet ateş (%30) olmuştur ve bunu yorgunluk (%20) ve boyun şişliği (%10,8) izlemiştir (71). Bizim çalışmamızda ise hastaların en sık başvuru şikayetleri halsizlik (%55,6) ve ateş (%46,7) idi. ALL'lerde devamında sıklıkla kas-eklem ağrısı (%41,7), ÜSYE semptomları (%19,4), solukluk (%16,7) ve kilo kaybı (%16,7) gözlenirken, AML'lerde solukluk

(%33,3), kilo kaybı (%33,3) ve ÜSYE semptomları (%22,2) gözlemlendi. ALL hastalarında başvuruda kas-eklem ağrısı AML hastalarına göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Çalışmamızda löseminin klinik bulguları literatüre benzer oranda saptandı. Ancak çalışmamızda kanama şikayeti özellikle de AML tanısı olan hastalarda literatüre oranla daha az saptanmıştır. Bu durum hastaların tanı anında trombosit değerlerinin çok düşük olmaması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca ALL hastalarında kemik eklem ağrılarının AML tanısı olanlara göre anlamlı yüksek çıkması literatüre de ek katkı sağlamıştır.

Lösemide hastalığın belirti süresi günlerden aylara kadar değişebilir. Çoğu çocukta belirtiler 3 ile 4 hafta sonra ortaya çıkmaktadır (26). Clarke ve ark. (72) 2014 yılındaki çalışmasına göre şikayetlerin başlangıcından lösemi tanısı alana kadar geçen süre ALL'de en az 5 gün, en çok 5 ay; AML'de en az 3 hafta, en fazla 6 ay bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ALL hastalarının şikayetlerinin başlangıcıyla tanı alma arasında geçen süre ortalama $28,1 \pm 23,1$ gün, AML hastalarının ise ortalama $21,9 \pm 17,1$ gün olarak bulundu. Klinik bulguların ortaya çıkış süresi literatürle benzerlik göstermektedir.

Karbuş ve ark. (58) 2016 yılında 97 akut lösemi olgusu ile yaptıkları çalışmada olgularda en sık rastlanılan fizik muayene bulgusu hepatomegali (%75), solukluk (%66), splenomegali (%60) ve lenfadenopati (%54) olarak saptanmıştır. AML'de en sık solukluk (%73), ALL'de en sık hepatomegali (%81) bildirilmiştir. Peteşi (%33,3) ve ekimoz (%26,6) AML'de daha sık görülmüştür. Clarke ve ark. (70) yaptığı bir meta analiz çalışmasına göre fizik muayenede en sık hepatomegali (%64), splenomegali (%61), solukluk (%54), peteşi (%42), lenfadenopati (%41) görülmüştür. Herpani ve ark. (73) Nepal'de 2011 yılında 58 akut lösemi olgusuyla yaptıkları çalışmada ise fizik muayenede en sık splenomegali (%89,6), hepatomegali (%84,5) ve kardiyak üfürüm (%43,1) gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda, tanı anında fizik muayene bulgularında en sık hepatomegali (%66,7), splenomegali (%60), lenfadenopati (%57,8), solukluk (%55,6), peteşi-purpura-ekimoz (%55,6), ateş (%44,4) ve kemik hassasiyeti (%31,1) saptandı. AML hastalarında solukluk (%66,7) ve ateş (%55,6) ALL hastalarına göre daha sık gözlemlendi. ALL hastalarında hepatomegali (%72,2), splenomegali (%63,9), lenfadenopati (%58,3) ve kemik

hassasiyeti (%36,1) AML hastalarına göre daha sıklıkla. Peteşi-purpura-ekimoz görülme sıklığı hem ALL (%55,5) hem de AML'de (%55,5) benzerdi. Çalışmamızda fizik inceleme bulguları literatüre benzer saptandı. Ancak peteşi-purpura ve ekimoz görülme oranları hem ALL, hem de AML de benzer oranda saptanırken diğer çalışmalardan bu konuda ayırıldığı görüldü.

Töret ve ark. (59) çalışmasında hastaların başvuru ortanca hemoglobin değeri 7,6 gr/dl (3,6-14,4), beyaz küre 27.800 /mm³ (700-320.000), trombosit 79.000/mm³ (5000-379.000) olarak bildirilmiştir. Karbuş ve ark. (58) çalışmasında ise ALL'li olgularda ortalama hemoglobin değeri 8.0±2.5 (3.1-13.6) gr/dl; AML olgularda ortalama hemoglobin değeri 7.2±2.4 (3.8-11) gr/dl'dir. Olguların %53.6'sında tanı anındaki hemoglobin değeri <8gr/dl'dir. ALL'li olguların %51.2'sinde, AML'li olguların %66.6'sında hemoglobin değeri 8 gr/dl'nin altında bulunmuştur. ALL'li olguların %32'sinde tanı sırasında beyaz küre sayısı <10.000/mm³ ve %24'ünde beyaz küre sayısı >50.000/mm³ bulunmuş; ALL'li olguların yaklaşık %10'unda hiperlökositoz saptanırken, hiçbir AML hastasında hiperlökositoz saptanmamıştır. AML'li olguların %46.6'sında beyaz küre sayısı <10.000/mm³, %20'sinde ise beyaz küre sayısı >50.000 /mm³ bulunmuştur. Olguların %82.4'ü trombositopeniktir; ALL'li olguların %45'inde, AML'li olguların %73'ünde trombosit değeri <50.000 /mm³ altındadır. Bizim çalışmamızda, hastaların başvuru hemoglobin değeri ortanca 7,5 (3,7-14,7) gr/dl, ALL hastalarının hemoglobin değeri 7,4 (3,7-14,7) gr/dl, AML hastalarının 8 (5,2-9,3) gr/dl olarak saptandı. On altı (%44,4) ALL, dört (%44,4) AML tanılı toplamda 20 (%44,4) hastanın hemoglobin değerleri ≤7 gr/dl idi. Hastaların %86,7'si (n=39), ALL hastalarının %83,3'ü (n=30), AML hastalarının tümü tanı anında yaşa göre anemikti. Hastaların başvuru anında trombosit sayısı ortanca 54000 (50-486000)/mm³, ALL hastalarının 66500 (4000-486000)/mm³ ve AML hastalarının 43000 (24000-195000)/mm³ olarak saptandı. ALL hastalarının 26'sının (%72,2), AML hastalarının 7'sinin (%77,8) olmak üzere toplamda 33 (%73,3) hastanın tanı anında trombositopenik olduğu görüldü. Hastaların tanı hemogram parametrelerin değerlendirilmesi literatür ile benzerdi.

Tanı anındaki beyaz küre sayısı prognostik açıdan oldukça önemlidir. ALL'li hastaların %10-15'inde, AML'li hastaların ise %15-20'sinde hiperlökositoz

(>100.000/mm³) görülebilir (74). Çalışmamızdaki 45 hastanın başvuru anındaki beyaz küre sayısı ortanca 15370 (1350-895140)/mm³, ALL hastalarının 14380 (1520-895140)/mm³, AML hastalarının 50580 (1350-189260)/mm³ olarak bulundu. Akut lösemi tanılı hastaların %53,2'sinin (n=24) başvuru anındaki beyaz küre sayısı 0-20.000/mm³, %15,6'sının (n=7) 20.000-50.000/mm³, %15,6'sının (n=7) 50.000-100.000/mm³ aralığında iken, %15,6'sının (n=7) 100.000/mm³'in üzerinde olduğu görüldü. ALL hastalarının %58,3'ünün (n=21) beyaz küre sayısı 20.000/mm³'in altında iken, AML hastalarının %44,4'ünün (n=4) beyaz küre sayısı 50.000-100.000/mm³ aralığında idi. Altı (%16,7) ALL ve bir (%11,1) AML olmak üzere toplamda yedi (%15,6) hastanın başvuru anında beyaz küre sayısının 100.000/mm³'in üzerinde olduğu görüldü. Sadece AML tanılı bir (%2,2) hastanın lökostataz nedeniyle lökoferez ihtiyacı gelişti. ALL ve AML hastaları arasında başvuru anındaki tam kan sayımı parametreleri açısından anlamlı farklılık yoktu. Başvuru anındaki tam kan sayımı parametreleri literatürle uyumlu bulunmuştur.

Kittivisuit ve ark. (75) 2023 yılında Tayland'da 483 ALL ve 207 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada başvuru anında ALL hastalarında serum ürik asit düzeyi ortalama 6.1 (3.5) mmol/L, LDH düzeyi 2776.3 (5339.4) U/L, kalsiyum düzeyi 9.6 (1.1) mmol/L, fosfor düzeyi 4.8 (1.3) mmol/L; AML hastalarında serum ürik asit düzeyi 5.0 (2.1) mmol/L, LDH düzeyi 2035.6 (2210.0) U/L, kalsiyum düzeyi 9.3 (0.7) mmol/L, fosfor düzeyi 4.6 (1.2) mmol/L olarak bulunmuştur. Harpani ve ark. (73) yaptıkları çalışmada akut lösemi tanılı hastalarda %100 oranında LDH yüksekliği ve %91,4 oranında serum ürik asit yüksekliği saptanmıştır. Akın ve ark. (76) Aydın'da 62 akut lösemi olgusuyla yaptıkları çalışmada olguların tanı anındaki biyokimyasal parametrelerine göre ortanca ürik asit 5,2 (1,2-12,3) mg/dL, fosfor 4,3 (1,7-5,7) mg/dL, potasyum 4,1 (3,2-6,1) mmol/L, kalsiyum 9,0 (7,1-10,5) mg/dL, LDH 619 (201-8810) U/L olarak saptanmıştır. Lösemi alt tiplerine göre yapılan değerlendirmede ALL'de hiperürisemi sıklığının daha fazla; AML'de ise LDH yüksekliği sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastalarda ürik asit düzeyi ortanca 4,2 (0,8-17,4) mg/dl; ALL hastalarında 5 (0,8-17,4) mg/dl ve AML hastalarında 2,6 (2,1-4,3) mg/dl olarak saptandı. Hastalarda kan üre azotu (BUN) düzeyi ortanca 21 (2,1-61,1) mg/dl; ALL hastalarında 23,3 (7-61,1) mg/dl ve AML hastalarında 13 (2,1-23) mg/dl olarak saptandı. ALL hastalarında

AML hastalarına göre başvuru anındaki serum ürik asit ($p=0,003$) ve BUN ($p=0,005$) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Toplamda ALL tanılı 9 (%20) hastada ürik asit, 3 (%6,7) hastada BUN ve 3 (%6,7) hastada kreatinin yüksekliği vardı. Hastalarda LDH düzeyi ortalama 551 (136-6254) U/L, ALL hastalarında ortalama 548 (234-6254) U/L ve AML hastalarında ortalama 490,5 (136-994) U/L idi; ALL'li hastaların %83,3'ünde ($n=30$), AML'li hastaların %66,7'sinde ($n=6$), toplamda 36 (%80) hastada LDH yüksekliği mevcuttu. Hastaların hiçbirinde tanı anında hiperpotasemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi yoktu. Çalışmamızda biyokimya parametreleri literatür ile uyumlu idi. Ancak LDH değerleri hem AML ve hem de ALL'de benzer olarak yüksek bulundu. Bu durum literatürden farklı idi.

Obezite ve metabolik işlev bozukluğu çocukluk çağı ALL hastalarında önemli bir rol oynamakta ve yaşamları boyunca morbidite ve mortalite riskinin artmasına yol açmaktadır. ALL tedavisi öncesinde anormal lipid seviyeleri indüksiyon tedavisine yanıtta ve olaysız sağkalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir. Ancak değişen lipid metabolizmasının mekanizması henüz aydınlatılmamıştır. Danimarka'da 2019 yılında yapılan bir çalışmada hastaların %99'unda ALL teşhisi konduğunda dislipidemi tespit edilmiş, HDL seviyelerinde azalma (%98) ve hafif hipertrigliseridemi (%61) saptanmıştır. LDL düzeyleri hastaların %86'sında normal iken ve %13'ünde azalmış ve %1'inde artmış olarak bildirilmiştir (77). Bizim çalışmamızda ALL hastalarının başvuruda trigliserid düzeyi ortalama 181 (38-398) mg/dl, AML hastalarının 120 (64-230) mg/dl; ALL hastalarının total kolesterol düzeyi ortalama 158 (81-270) mg/dl, AML hastalarının 102 (61-145) mg/dl, ALL hastalarının LDL düzeyi ortalama 82 (19-198) mg/dl, AML hastalarının 52 (12-96) mg/dl, ALL hastalarının HDL düzeyi ortalama 23,5 (9-70) mg/dl, AML hastalarının 25 (10-34) mg/dl olarak bulundu. ALL hastalarının ortalama total kolesterol ve LDL düzeylerinin AML hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. ALL hastalarının %94'ünde ($n=34$) başvuruda dislipidemi mevcuttu. ALL'li hastalarda %75 ($n=27$) oranında trigliserid yüksekliği, %25 ($n=9$) oranında total kolesterol yüksekliği, %22,2 ($n=8$) oranında LDL yüksekliği ve %86,1 ($n=31$) oranında HDL düşüklüğü saptandı. Çalışmamızda literatüre benzer oranda dislipidemi oranları yüksek bulunmuştur. Dislipidemi ile ALL indüksiyon tedavisi yanıtında azalma bildirilmiş olsa da çalışmamızda ALL indüksiyon tedavisi sonrası

remisyon oranları %97,2 saptanmıştır ve tedavi yanıtında azalma görülmemiştir. Lipid metabolizması ile lösemi patogenezi ve tedavisi arasındaki ilişkiyi göstermek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca ALL ve AML hastalarının tanı anındaki dislipidemi açısından farklılıkları da incelenmesi gereken başka bir konudur. Çalışmamız bu konuda farklılığı göstererek literatüre katkı da sağlamaktadır.

Lösemili çocuklarda enfeksiyon için çok sayıda risk faktörü iyi bildirilmiştir. Ancak riskin önemli bir kısmı hala açıklanamamıştır. Genel pediatrik popülasyonda diyet, cilt rengi, güneşe maruz kalma, yaşam tarzı veya genetik faktörler gibi faktörlerden etkilenen D ve A vitamini eksiklikleri yaygındır. D vitamini eksikliği, lösemi teşhisi veya tedavisi sırasında sıklıkla görülmektedir ve yapılan çalışmalarda bazı gruplarda tedaviye kötü yanıt arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Penkert ve ark. (78) 2024 yılında ALL tanısı almış 378 olguyla vitamin D ve vitamin A eksikliğinin indüksiyon tedavisi esnasındaki enfeksiyon gelişimine etkilerini araştıran bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada hastaların %17'sinde vitamin D eksikliği, %43'ünde vitamin A eksikliği olduğu görülmüştür. Vitamin eksikliği olan hastalara replasman verilmemiştir. A vitamini eksikliği daha düşük sepsis riski ile ilişkilendirilirken, D vitamini eksikliği febril nötropeni ve yaygın enfeksiyon komplikasyonları riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da ALL hastalarının %48,6'sında (n=17) D vitamini eksikliği, %45,7'sinde (n=16) D vitamini yetersizliği; AML hastalarının %75'inde (n=6) D vitamini eksikliği, %12,5'inde (n=1) D vitamini yetersizliği saptandı; D vitamini eksikliği ve yetersizliği saptanan hastalara vitamin D desteği başlandı. ALL hastalarının %67,7'sinde (n=21) ve AML hastalarının %71,4'ünde (n=5) A vitamini eksikliği görüldü. Çalışmamızda tanı anında D vitamini eksik olan hastalara replasman tedavisi başlandığı için enfeksiyon ve D vitamini ilişkisi çalışılamamıştır. Hastalarımızda A vitamini eksikliği ile enfeksiyon komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak indüksiyon tedavisinde olduğu gibi yoğun kemoterapi tedavisi alan çocuklarda optimal vitamin seviyelerinin sağlanmasının, bu hastalar için morbidite ve mortalite açısından büyük öneme sahip olduğu bilinmektedir. Bu konunun aydınlığa kavuşturulması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vitamin B12 ve folik asit DNA sentezi, onarımı ve metilasyonu için önemli mikro besin maddeleridir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan birçok çocukta, yetersiz beslenme nedeniyle folik asit ve vitamin B12 eksikliği görülmektedir. Yüksek vitamin B12 düzeyinin artmış kanser riskiyle ilişkili olduğu, hastalarda folat replasmanın nüks riskini artırabildiğiyle ilgili çalışmalar vardır. Folat eksikliğinin malignite gelişimini tetikleyen kromozomal hasara neden olabileceğine dair çalışmalar da devam etmektedir (79-81). 2020 yılında Köse ve ark. (77) 88 ALL olgusuyla tedavi öncesi folat ve B12 vitamini eksikliklerinin komplikasyon sıklığı ve periferik kan iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmada; indüksiyon öncesi bakılan ortalama folat düzeyi $6,12 \pm 4,3$ ng/mL, B12 düzeyi $274,92 \pm 210,2$ pg/mL, homosistein düzeyi $15,93 \pm 10,5$ mol/L olarak ölçülmüştür. Kırk hastada (%45) vitamin B12 eksikliği ve 21 hastada (%23) folat eksikliği saptanmıştır. Bu çalışmada indüksiyon öncesi düşük serum B12 vitamini ve folat düzeylerinin hastalık/tedavi ilişkili komplikasyonlar ve indüksiyonda periferik kan değerleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmamasına rağmen, febril nötropeni sıklığı ve ateşli gün sayısı her iki eksiklik ve folat eksikliği olan hastalarda sırasıyla daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ALL hastalarının başvuru anında bakılan vitamin B12 düzeyi ortalama 269 (120-1786) ng/L, folik asit düzeyi 4,8 (1,6-20) µg/L, homosistein düzeyi 13,2 (4,7-32) µmol/L; AML hastalarında vitamin B12 düzeyi ortalama 566 (158-327) ng/L, folik asit düzeyi 5,3 (1,7-20) µg/L, homosistein düzeyi 13,9 (7,8-32) µmol/L olarak bulundu. ALL hastalarının %27,8'inde (n=10), AML hastalarının %33,3'ünde (n=3) vitamin B12 eksikliği; ALL hastalarının %20'sinde (n=7), AML hastalarının %22,2'sinde (n=2) folik asit eksikliği saptandı. Ancak bizim çalışmamızda vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri olan hastalarda artmış febril nötropeni ve ilişkili enfeksiyon komplikasyonlarında artış saptanmadı. Kanserli olgularda Vit B12 düzeyi yüksek beklenirken Vit B12 eksikliği olan hastalarda lösemi gelişimi ve indüksiyon tedavisine etkisi üzerine yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lösemide blastik hücrelerin çeşitli hemostatik proteinler ve endotel üzerindeki etkisine bağlı olarak trombin ve fibrin oluşumuna dair laboratuvar bulguları bildirilmiştir. Sehgal ve ark. (82) 2015 yılında Hindistan'da 65 yeni tanı ALL olgusuyla 30 sağlıklı çocuğun olduğu kontrol grubunu karşılaştırdıkları

çalışmada; PT hastaların %7,7'sinde uzamış ancak kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. APTT ise hastaların %21,5'inde uzamış ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha uzun olarak saptanmıştır. D-dimer seviyeleri de anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hastaların hiçbirinde tromboembolizm ile ilişkili klinik bulguya rastlanmamıştır. Ribeiro ve ark. (83) 1000 akut lösemi olgusuyla yaptıkları çalışmada, 805 ALL tanılı çocuğun 25'i (%3,1) ve 195 AML tanılı çocuğun 27'sinde (%13,8) tanı sırasında koagülopati bildirmişlerdir ve koagülopati varlığının remisyon indüksiyon oranını etkilemediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise ALL hastalarının %11,1'inde (n=4), AML hastalarının %22,2'sinde (n=2) başvuruda koagülasyon bozukluğu mevcuttu. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde koagülasyon bozuklukları remisyon indüksiyon oranlarını etkilememiştir. Ayrıca tanısı sırasında hastalarımızda tromboembolik olay da gözlenmemiştir.

ABO kan grupları çeşitli malignitelerin ve hastalıkların değişen riskleriyle ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda gastrik karsinomla A kan grubunda artmış insidans, duodenal ülserle O kan grubunda artmış insidans ilişkilendirilmiştir. Hematolojik malignitelerle kan grupları arasındaki risk ilişkisi hala araştırılmaktadır (84). Alavi ve ark. (85) 2006 yılında 12 yaşından küçük 682 ALL ve 224 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada ALL hastalarının %55,7'sinde O kan grubu, %23,8'inde A kan grubu; AML hastalarının %47,8'inde A kan grubu, %29,4'ünde O kan grubu saptanmıştır. 2004 yılında Hindistan'da Vadivelu ve ark. (84) 522 ALL ve 116 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada ise ALL hastalarının %44,3'ünde O kan grubu saptanmış, AML hastalarının ise ABO dağılımında normal popülasyonla anlamlı bir fark göstermediği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, ALL hastalarının %38,9'unda A kan grubu, %27,8'inde O kan grubu; AML hastalarının %44,4'ünde A kan grubu, %22,2'sinde O kan grubu saptandı. Çalışmamızda literatürden farklı olarak ALL hastalarında A kan grubu daha sık saptanmıştır. AML hastalarında ise literatür ile benzer şekilde A kan grubu daha sık bulunmuştur. Çalışmalar arasında lösemi alt tiplerine göre kan gruplarının farklılık göstermesi farklı etnik köken ve coğrafi dağılım ile açıklanabilir. Kan grubu ve lösemi gelişmesi arasındaki ilişkinin gösterilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akut lösemi ön tanısıyla izlenen hastalara lösemik hücrelerin ekstramedüller organ infiltrasyonlarını değerlendirmek amacıyla başvuru yakınmaları ve fizik muayene bulguları doğrultusunda birtakım görüntüleme tetkikleri yapılmaktadır. Ekstramedüller doku infiltrasyonu nedeniyle visseromegali (hepatomegali, splenomegali, nefromegali, pankreas büyümesi), polilenfadenopati, merkezi sinir sistemi, böbrek ve testis sistemi tutulumu gözlenebilir. (86). Robazzi ve ark. (87) 2008 yılında 273 ALL ve 81 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada; 216 hastaya abdominal ultrasonografik görüntüleme yapılmış, buna göre hastaların %33,6'sında hepatomegali, %28,5'inde splenomegali, %2,4'ünde renomegali ve %2'sinde assit saptanmıştır. İrfan ve ark. (88) 2023 yılında 73 yeni tanı ALL olgusuyla yaptıkları çalışmada abdominal ultrasonografi incelemelerinde, hastaların 49'unda (%67,1) hepatomegali, 43'ünde (%58,9) splenomegali, 39'unda (%53,4) hepatosplenomegali, 20'sinde (%27,4) lenfadenopati, 13'ünde (%17,8) asit, 7'sinde (%9,6) nefromegali tespit edilmiştir. Ojala ve ark. (89) Finlandiya'da 92 ALL tanılı olguyla yaptıkları çalışmada; abdomen USG'de 55 (%60) hastada hepatomegali, 54 (%59) hastada splenomegali, 17 (%18) hastada renomegali saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, tanı anında yapılan abdomen USG bulgularına göre; hastaların %60'ında hepatomegali, %66,7'sinde splenomegali saptandı. Hepatomegali ALL'li hastaların %69,4'ünde, AML'li hastaların %22,2'sinde; splenomegali ise ALL'li hastaların %75'inde, AML'li hastaların %33,3'ünde görüldü. İki (%4,4) hastada renomegali, 4 (%8,9) hastada assit mevcuttu. Bu oranlar doğrultusunda abdomen USG'de, ALL'li hastalarda AML'li hastalara göre hem hepatomegali hem de splenomegali anlamlı olarak fazla saptandı. Yapılan çalışmalara ve literatüre benzer şekilde bizim hastalarımızda da tanı anında lösemnin en sık ekstramedüller tutulumu hepatomegali ve splenomegali olarak bulundu ve ALL hastalarında daha sık görüldü. Diğer taraftan çalışmamızda renomegali literatürde bildirilen oranlara göre daha az sıklıkta görülmüştür. Bu bulgular ekstramedüller yayılımında organların infiltrasyonu açısından farklı mekanizmaların olabileceğini ve ileri çalışmalar ile aydınlatılması ihtiyacı olduğunu düşündürmüştür.

Anterior mediastinal kitleler T-hücreli ALL'nin karakteristik özelliğidir. Timik genişlemenin neden olduğu bu kitleler, trakea ve/veya mediastinal damarların ve kalbin sıkışmasına neden olarak vena cava superior sendromuna ve

kardiyorespiratuar tehlikeye yol açabilir (36). Kashif ve ark. (90) 2018 yılında şüpheli mediastinal kitle ile başvuran 51 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada; hastaların %35 oranında (n=18) en sık T-ALL tanısı aldığı görülmüştür. Hastalarda komplikasyon olarak en sık %35,3 havayolu tıkanıklığı, %19,6 perikardiyal efüzyon, %13,7 plevral efüzyon ve %13,7 vena cava superior sendromu geliştiği gözlenmiştir. Smith ve ark. (91) 2020 yılında ALL tanılı 985 olgunun başvuru anındaki göğüs grafilerini değerlendirdiği çalışmada; 107 (%10,9) hastada mediastinal kitle, 46 (%4,7) hastada trakeal deviasyon/bası, 109 (%11,1) hastada plevral efüzyon, kalınlaşma ve 159 (%16,1) hastada pulmoner infiltrasyon belirlenmiştir. Mediastinal kitle, trakeal deviasyon/bası ve plevral efüzyon T-ALL hastalarında anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Bizim çalışmamızda akut lösemi tanılı 11 (%24,4), ALL tanılı 9 (%25) ve AML tanılı 2 (%22,2) hastanın tanı anındaki posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) incelemelerinde mediasten genişlemesi mevcuttu. PAAG’de mediasten genişlemesi olan ALL’li hastalara bakıldığında ise 7’sinin T-ALL tanılı olduğu görüldü. Sadece T-ALL tanılı bir (%2,2) hastada mediasten basısı mevcuttu. Toplamda 8 hastada (%17,8) PAAG’de parankim infiltrasyonu vardı. Hiçbir hastada vena cava superior sendromuna rastlanmadı. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak mediastinal kitle ve bası T-ALL’li hastalarda daha sık görüldü. Çalışmamız T-ALL hastaların tanı anında mediasten basısı açısından yakından değerlendirilmesinin önemini bir kez de vurgulamıştır.

Testiküler tutulum ALL tanılı erkek hastalarda %1,1 ile %2,4 sıklıkta görülmektedir. Fizik muayenede testis boyutlarında artış, düzensiz şişlik ve/veya sert kıvam ile teşhis edilir. (92). Hijiya ve ark. (93) 2005 yılında ALL tanılı 811 erkek olgu ile yaptıkları çalışmada %2,3 oranında testiküler tutulum saptanmıştır. Testiküler hastalık erken dönemde kötü genel sağkalım ve artmış nüks insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda T-ALL tanılı bir (%5) hastada testiküler tutulum izlendi. Testiküler tutulum oranının literatüre göre yüksek olması hasta sayısının az olmasına bağlandı.

Akut lösemi tanısı alan hastalarda kas-iskelet sistemi ağrıları hastaların %21 ile %59’unda görülmektedir. Kemik radyografik anormallikleri ise tanı sırasında %41 ila %70 oranında rapor edilmektedir. Radyografik bulgular arasında radyolüsen

metafizyal bandlar (%7,5-70), periosteal reaksiyon (%2-19), osteolitik lezyonlar (%19-38), osteopeni (%13-40), kırıklar (%2-10) yer almaktadır (94, 95). Riccio ve ark. (96) 328 akut lösemi olgusuyla yaptıkları çalışmada başvuruda kas-iskelet sistemi semptomları olan 73 hastanın radyografik bulguları incelenmiş ve %75,3 oranında iskelet grafilerinde patolojik bulgular görülmüştür. Bulgular sırasıyla; osteoporoz (%40), radyolüsent metafizyal bantlar (%5,4), patolojik kırıklar (%20), osteoliz (%18,1), osteoskleroz (%9), periosteal reaksiyonlar (%7,2) şeklinde raporlanmıştır. Karbuz ve ark. (58) 97 akut lösemi olgusuyla yaptıkları çalışmada kemik grafisi raporu olan 74 olgunun %67,5'i normal olarak değerlendirilmiş, patolojik bulgu olarak en sık osteopeni (%20) ile metafizyel band (%17,6) rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda kemik grafisi çekilen 40 hastanın 12'sinde (%30) patolojik bulguya rastlanmadı. Yirmi sekiz (%70) hastanın kemik grafisinde toplamda 45 patolojik görünüm mevcuttu. Anormal radyografik bulgu olarak en sık %48,9 osteopeni, %17,8 sklerotik değişiklikler, %15,6 litik değişiklikler, %13,3 radyolüsen band, %4,4 fibrotik görünüm ve %2,2 kistik görünüm izlendi. Lösemi ilişkili patolojik kemik değişiklikleri literatüre benzer şekilde yüksek saptanmıştır. Lösemi tedavisi ve özellikle kortikosteroidler kemik komplikasyonlarına sebep olduğu için tanı anında bu bulguların saptanması hastaların morbidite oranlarını etkilemektedir. Özellikle osteopenik ve osteoporotik kemik bulguları olan hastalara replasman tedavilerinin başlanması önemlidir.

Orbital ve oftalmolojik lezyonlar akut löseminin meninksler ve testislerden sonra en sık görülen üçüncü ekstramedüller tutulum bölgesidir (97). Göz semptomları sistemik hastalığın ilk belirtisi veya daha sonraki bir nöksün göstergesi olabilir (98). Lösemi doğrudan infiltrasyon, kanama veya iskemik değişiklikler ile göz dokusunu etkileyebilir (99). Lösemik retinopati, lösemi hastalarında görülen anemi, trombositopeni ve artmış kan viskozitesine bağlı olarak gelişen fundus bulgularını tanımlamak için en sık kullanılan terimdir (98). Orhan ve ark. (100) 2015 yılında 120 akut lösemi olgusuyla yaptıkları çalışmada; 41 (%34,2) hastada toplamda 58 oftalmolojik bulgu tespit etmişlerdir. Hastaların 32'sinde (%26,7) bu bulgular tanı anında, 9'unda (%7,5) tanıdan sonra saptanmıştır. Hem tanı hem de tedavi aşamasında en sık retinal bulgu görülmüştür. Bu çalışmada oftalmolojik bulgular AML hastalarında ALL hastalarına göre daha sık gözlenmiştir ancak istatistiksel açıdan

anlamli bulunmamıştır. Russo ve ark. (101) 2008 yılında 174 akut lösemi olgusunu dahil ettikleri çalışmada 86 (%49,4) hastada tanı anında oftalmolojik lezyon saptanmıştır. Bu lezyonlar spesifik ve nonspesifik olarak sınıflandırılmıştır. Spesifik lezyonlardan papil ödem (%3,4), Roth spot (%2,3), ekzoftalmus (%5,8), optik solukluk (%1,1) olarak bildirilmiştir. Spesifik olmayan lezyonlar retinal hemoraji (%8,1), subkonjonktival hemoraji (%3,4), palpebral ödem (%9,3) ve konjonktival hiperemi (%3,4) olarak saptanmıştır. Oftalmolojik tutulum AML hastalarında ALL hastalarına göre istatistiksel açıdan anlamli olarak daha fazla saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, 8 (%17,8) akut lösemi tanılı hastada toplamda 12 oftalmolojik bulgu mevcuttu. Hastalarda en sık %15,6 (n=7) ile retinal kanama saptandı; bunu %4,4 (n=2) ile retinal lösemik infiltrasyon ve %4,4 (n=2) ile retinal venlerde genişleme izledi. ALL tanılı 1 hastada 6. sinir paralizi nedeniyle dışa bakış kısıtlılığı saptandı. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ALL hastalarında AML hastalarına göre daha fazla göz tutulumu mevcuttu ancak istatistiksel açıdan anlamli değildi. Lösemi tanısında oftalmolojik muayene yapılması tedavi yönetimi açısından çok önemlidir. Çalışmamızdaki bulgular ile lösemi hastalarında tanı anında oftalmolojik muayenenin önemini tekrar vurgulamak istiyoruz.

Tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumu akut lösemi tanılı hastaların %5'inden azında görülür. BOS örneğinde mikrolitre başına beş veya daha fazla lökositin saptanması ve morfolojik olarak tanımlanabilir blast hücrelerinin varlığı SSS tutulumunun tanısı olarak kabul edilmiştir (26, 27). Risk sınıflamasına dayalı SSS profilaksisini de içeren etkili kemoterapilerin kullanımı hastalarda olaysız sağkalım insidansını artırmıştır (102). Çocukluk çağı akut miyeloid lösemisinde tanı sırasında merkezi sinir sistemi hastalığının varlığı oldukça yaygındır. Bildirilen insidans oranı %6–29 arasında değişmektedir ve genellikle kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. SSS tutulumu tanı sırasında AML hastalarında, ALL hastalarına göre daha sık görülür (103-105). Johnston ve ark. (106) 2009 yılında 1607 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada, hastaların %76'sı SSS1, %13'ü SSS2 ve %11'i SSS3 olarak sınıflandırılmıştır. Ranta ve ark. (102) 2016 yılında 1877 ALL olgusunu dahil ettikleri bir kohort çalışmasında; %3,5 oranında SSS tutulumu tespit edilmiştir. Bu hastaların %53'ünde sadece BOS bulgularına dayanılarak SSS tutulumu saptanmıştır. SSS tutulumu olan hastaların %54,5'inin asemptomatik, %45,5'inin semptomatik

olduğu görülmüştür. Bürger ve ark. (107) 2002 yılında 2012 ALL olgusuyla yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, hastaların %80'i SSS1, %2,8'i SSS3 olarak belirlenmiştir. Diğer hastalar %5 SSS2, %6,7 TLP+ ve %5,5 TLP- olarak gruplanmıştır. SSS3 olarak belirlenen 58 hastanın 6'sı yalnızca nörogörüntüleme bulgusu SSS lösemisi tanısı almıştır. Bu çalışmada TLP+ hasta grubunun düşük olaysız sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür; bu durumun bu gruptaki bazı hastaların aslında tanı sırasında gizli SSS3 hastası olmaları, ancak başlangıçta tanımlanmamış olmalarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda BOS bulguları, başvuru şikayetleri, oftalmolojik ve nörogörüntüleme bulgularına göre değerlendirildiğinde, hastaların %73,3'ü (n=33) SSS 1, %8,9'u (n=4) SSS 2 ve %17,8'i (n=8) SSS 3 olarak kabul edildi. ALL hastalarının %77,8'i (n=28) SSS 1, %8,3'ü (n=3) SSS 2 ve %13,9'u (n=5) SSS 3 olarak sınıflandırıldı. AML hastalarının ise %55,6'sı (n=5) SSS 1, %11,1'i (n=1) SSS 2 ve %33,3'ü (n=3) SSS 3 olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızda başvuruda hiperlökositozu olan hastalar tanısız lomber ponksiyon (LP) yapılamaması nedeniyle yüksek riskli olmaları açısından SSS3 kabul edildi. ALL tanılı 15 (%41,7) ve AML tanılı 1 (%33,3) hastaya başvuruda kraniyal MRG yapıldı, ALL tanılı hastaların 2'sinde (%13,3) AML tanılı hastaların 1'inde (%33,3) MR'da lösemik tutulum saptandı. Altı ALL, üç AML tanılı hasta BOS bulgusu olmadan, nörogörüntüleme bulgusu, hiperlökositoz ve oftalmolojik bulgulardan herhangi birine sahip olması nedeniyle SSS3 kabul edildi. Bizim çalışmamızda ALL hastalarında AML hastalarına göre daha fazla SSS tutulumu belirlendi ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Çalışmamızda ALL hastalarının daha yüksek oranda SSS tutulumu hiperlökositöz ve genel durum bozukluğu nedeniyle ilk 48 saatte LP yapılamamasına bağlı olduğu düşünüldü. 48 saatten sonra yapılan incelemelerde tedavi ile BOS temizlenebileceğinden SSS1 olsa da hastalar SSS3 olarak kabul edilmelidir. Ayrıca çalışmamızda BOS bulguları normal olan ancak beyin MR ve oftalmolojik bulgu ile SSS tutulumu gösterilmiştir. Lösemi tanı esnasında oftalmolojik bulgunun ve nörogörüntülemenin önemini tekrar vurgulamak istiyoruz. Bu açıdan çalışmamızın ulusal literatüre ve hasta takibine katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Akut lenfoblastik lösemiler immünofenotipik sınıflandırmaya göre temel olarak B hücreli ve T hücreli olarak 2 sınıfa ayrılır. ALL'nin %80-85'i öncü B hücrelerinden, %15'i T hücrelerinden ve %1-2'si olgun B hücrelerinden gelişir (1). Çelik ve ark. (108) yaptığı çalışmada akım sitometrik incelemede 180 (%73,5) hastanın common B ALL, 31 (%12,7) hastanın TALL, 29 (%11,8) hastanın proBALL, dört (%1,6) hastanın pre BALL ve bir (%0,4) hastanın My+ALL olduğu görülmüştür. Akın ve ark. (76) yaptığı çalışmada, 30 (%65,2) hasta Pre B-ALL, yedi (%15,2) hasta common B-ALL, dört (%8,7) hasta Pro B-ALL, beş (%10,9) hasta Pre T-ALL olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ALL tanılı hastaların 19'u (%52,8) pre B ALL, 9'u (%25) common B-ALL, 1'i (%2,8) pro B-ALL olarak; 3'ü (%8,3) T-ALL, 3'ü (%8,3) kortikal T-ALL ve 1'i (%2,8) pre T-ALL şeklinde sınıflandırıldı. Çalışmamızda ALL tanılı hastalarda literatüre benzer olarak B-ALL daha sık görülmüştür.

Akut miyeloid lösemiler blast yüzdesi, hücre olgunluk seviyesi ve miyeloid prekürsörlerin soy bağılılığı esas alınarak sekiz alt tipe ayrılmaktadır (M0'dan M7'ye kadar) (109). Çelik ve ark. (108) yaptığı çalışmada morfolojik ve akım sitometrik incelemelere göre, dört hasta (%7,1) AML-M0, bir hasta (%1,8) AML-M1, 19 hasta (%33,9) AML-M2, 12 hasta (%21,4) AML-M3, 12 hasta (%21,4) AML-M4 , beş hasta (%8,9) AML-M5, üç hasta (% 5,4) AML-M7 olarak saptanmıştır. Akın ve ark. (76) yaptığı çalışmada, üç (%25) hasta AML-M2, ikişer (%16,7) hasta AML-M0 ve AML-M1, birer (%8,3) AML-M3, AML-M4, AML-M6 ve AML-M7 olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda morfolojik olarak, AML tanılı hastaların %33,3'ü (n=3) AML-M5, %33,3'ü (n=3) AML-M2, %11,1'i (n=1) AML-M0, %11,1'i (n=1) AML-M1 ve %11,1'i (n=1) AML-M4 şeklinde sınıflandırıldı. Çalışmamızda hastalarda en sık AML-M2 ve AML-M5 eşit oranlarda saptandı. Çalışmamızda literatüre uyumlu olarak en sık AML-M2 görülmüştür. Bununla birlikte çalışmamızda monoblastik lösemi literatüre oranla daha sık göülmüştür. Bu durum hasta sayısının azlığına ve hasta dağılımına bağlı olabilir.

Lösemilerde sitogenetik inceleme tedavi öncesi risk grubu belirleme ve prognoz açısından oldukça önemlidir. B hücreli ALL'de en sık görülen sitogenetik anormallikler; %25 oranında hiperdiploidi, %25 oranında t(12;21), %5 oranında

MLL, %4 oranında t(9;22), %1-5 oranında ise hipodiploidi olarak sıralanır (1). Yümlü ve ark. (61) çalışmasında 136 ALL olgusunun onunda (%6,6) t(9;22), beşinde (%3,3) hiperdiploidi, üçünde (%2) t(12;21) ve bir hastada (%0,6) t(4;11) saptanmış olup; sitogenetik çalışma yapılan 117 hastada (%78) ise herhangi bir sitogenetik anomali saptanmamıştır. Öztürk ve ark. (110) yaptığı çalışmada tanı konulan ALL olgularının %4'ünde t(9;22), %1,5'inde t(4;11) pozitifliği bildirilmiştir. Çalışmamızda 36 ALL hastasının 33'ünde tanı anında sitogenetik inceleme yapılmış olup; hastalarda %42,4 (n=14) bölgesel hiperdiploidi, %18,1 (n=6) t(12;21), %12,1 (n=4) CDKN2A, %6 (n=2) t(1;19;17) ve %6 (n=2) oranında IGH; %3'er (n=1) oranda t(9;22), KMT2A(MLL), AFF1 ve C-MYC saptandı. Hastaların %27,8'inde (n=10) sitogenetik negatifti. Çalışmamızda hiperdiploidi ve t(12;21) en sık görülen sitogenetik değişiklikler olup literatür ile uyumlu idi. Çalışmalar arasında farklılık olması kullanılan genetik testlerin farklılığına ve sıklığına bağlı olabilir. Gün geçtikçe genetik testlerde görülen gelişmeler ile genetik testlere ulaşılabilirlik arttıkça genetik heterojenitenin artacağına ve lösemi risk sınıflandırmasında yeni genetik değişiklikler ile özellikle T-ALL başta olmak üzere gelecekte güncelleneceğini düşünmekteyiz.

Akut myeloid lösemi hastalarında görülen sitogenetik anormallikler; t(8;21), inv(16)/t(16;16), 11q23 kromozomunda MLL gen yeniden düzenlenmeleri, t(15;17), NRAS, KRAS, FLT3, KIT, PTPN11, RUNX1, MLL, NPM1, CEBPA ve TP53 gibi genlerdeki nokta mutasyonları veya kopya sayısı değişiklikleridir (111). Yümlü ve ark. (61) yaptığı çalışmada üç hastada (%8,3) inv16, üç hastada (%8,3) t(8;21), iki hastada (%5,5) FLT-3 mutasyonu, bir hastada da (%2,7) t(15;17) saptanmış olup, 25 hastada (%75) sitogenetik anomali saptanmamıştır. Çelik ve ark. (108) yaptığı çalışmada sitogenetik inceleme yapılabilen 56 olgunun %73,2'si normal olup, %26,8'sinde kromozom bozukluğu tespit edilmiştir. AML tanılı olgularda RT-PCR ile dokuz (%29) hastada t(8;21), iki (%9,5) hastada inv-16, 12 (%31,5) hastada t(15;17) ve bir (%33,3) hastada 11q23 pozitifliği bildirilmiştir. Hiçbir hastada monozomi 5 ve monozomi 7 saptanmamıştır. Çalışmamızda AML hastalarının tümüne sitogenetik inceleme yapılabilirdi; %22,2 (n=2) oranında MLL, %11,1'er (n=1) oranda bölgesel hiperdiploidi, t(8;21), NPM1, FLT-3 ITD, inv(16), t(9;11), t(9;22), 17p13(p53) saptandı. %11,1 (n=1) oranında sitogenetik negatifti.

Çalışmamızda AML tanılı hastalarda görülen sitogenetik değişiklikler literatür ile uyumlu idi. Diğer taraftan çalışmamızda sitogenetik negatif saptanan hasta sayısı literatüre göre daha düşüktü. Bu durum genetik testlere ulaşılabilirlik ile ilişkili olabilir. Özellikle AML tanılı hastalarda risk sınıflaması sitogenetik temelli olduğu için hastaların optimum genetik testlere ulaşması tedavi yönetimi açısından oldukça önemlidir.

Akut lösemilerin tedavisinde riske dayalı tedavi yaklaşımları ile sağ kalımda artış sağlanmıştır. Hastalarda yaş, cinsiyet, tanı anındaki beyaz küre sayısı, immünofenotip, sitogenetik anormallikler, tedaviye yanıt gibi özellikler risk grubu belirlemede kullanılan faktörlerdir. Yaş ve tanı anındaki lökosit sayısı, ALL için en önemli prognostik faktörlerdir (1). 2014 yılında Bursa ve İzmir'deki 343 ALL olgusunun dahil edildiği çalışmada hastaların %13'ü SRG, %66'sı MRG ve %21'i HRG değerlendirilmiştir (112). Hazar ve ark. (113) 2010'da Antalya'da 142 ALL olgusuyla yaptıkları çalışmada hastaların %38'i SRG, %43,7'si MRG ve %18,3'ü HRG olarak kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda ALL tanılı hastaların %63,9'u (n=23) MRG ve %36,1'i (n=13) HRG olarak değerlendirildi. Çalışmamızda yüksek risk grubunun yüksek çıkması uyguladığımız yeni tedavi protokülünde, indüksiyon sonunda MRD ile risk sınıflaması yapılmasına bağlı olduğu düşünüldü. Ayrıca ALL tanılı hastalarımızda SRG hasta saptanmadı. Yeni tedavi protokollerinde önerilen tüm genetik testler ülkemizde/kliniğimizde yapılamadığı için hastalar SRG dahil edilmedi. Arslantaş ve ark. (114) 2024 yılında İstanbul'da 65 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada, hastaların %31'i SRG, %48'i MRG, ve %15'i HRG olarak değerlendirilmiştir. Hindistan'da 2015 yılında 65 AML olgusunun dahil edildiği bir çalışmada, 44 hastaya sitogenetik analiz yapılabilmiş ve buna göre hastaların %41'i SRG, %32'si MRG ve %27'si HRG olarak sınıflandırılmıştır (31). Bizim çalışmamızda AML tanılı hastaların %11,1'i SRG, %22,2'si MRG ve %42,2'si HRG olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda AML hastalarında HRG hasta sayısının yüksek bulunması indüksiyon sonu iki hastanın non-remisyonunda olmasına ve hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Lösemi hastalarında agresif kanser tedavilerinin kullanımı sağkalıma katkı sağlarken, aynı zamanda YBÜ yatışı gerektiren komplikasyonlar ve yaşamı tehdit eden olaylarla da ilişkilidir (115). Ranta ve ark. (116) 2021 yılında yayınladıkları 637 ALL olgusunun dahil edildiği çalışmada, hastaların %28'inin en az bir kez YBÜ'ye yattığı görülmüştür. Yoğun bakım yatışı olan hastaların %48'i indüksiyon tedavisi sırasında yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş ve kötü genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. T-ALL tanılı veya SSS lösemisi olan hastaların yoğun bakım ünitesine yatış için risk altında oldukları bildirilmiştir. Yine Ranta ve ark. (117) 2022 yılında yayınladıkları 126 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada, 58 (%46) hasta için toplamda 94 yoğun bakım yatışı bildirilmiştir. Hastaların %10'unda tanıdan hemen önce veya tanı günü yoğun bakım ihtiyacı gelişmiş, %17'si tanıdan sonraki ilk ayın sonuna kadar YBÜ'ye yatırılmıştır. YBÜ'ye yatırılan hastalarda ciddi enfeksiyon oranının yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ALL tanılı hastaların %27,8'inde (n=10) tanı anında, %5,8'inde (n=2) takipte yoğun bakıma yatış ihtiyacı olduğu görüldü; yoğun bakımda kalma süreleri tanı anında ortalama $5,7 \pm 3,7$ gün, takipte ortalama $5,0 \pm 2,8$ gün olarak saptandı. AML hastalarının tanı anında %22,2'sinde (n=2) yoğun bakıma yatış ihtiyacı olduğu ve yoğun bakımda kalma sürelerinin ortalama $4,0 \pm 2,8$ gün olduğu görüldü. Takipte hiçbir AML'li hastanın yoğun bakıma yatış ihtiyacı gelişmedi. Hastalarda, derin anemi varlığı, hiperlökositoz/lökostaz bulguları gelişmesi, tümör lizis sendromu gelişme riskinin yüksek olması veya laboratuvar TLS/klinik TLS gelişmesi nedenleriyle başvuru anında, tedavi ilişkili komplikasyonların görülmesi nedeniyle de takipte yoğun bakıma yatış ihtiyacı geliştiği görüldü. Tanı anında ve takipte yoğun bakıma yatış ihtiyacı durumuna göre AML ve ALL'li hasta sayısı arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Hem ALL hem AML tanılı hastalarda yüksek riskli hasta gruplarının tedavileri sırasında YBÜ'deizlenme sıklıkları diğer gruplara göre daha yüksektir. Çalışmamızdaki hastaların da YBÜ'ye yatış nedenleri yapılan çalışmalara benzer bulundu. Çalışmamızda YBÜ'de takip edilen hastalardan sadece yüksek riskli ve ek komplikasyonları olan bir hastanın exitus olması lösemi tedavisi sırasında yoğun bakım desteğinin önemini bir kez daha göz önüne getirmiştir.

Çocukluk çağı lösemili hastalar arasındaki erken tedavi başarısızlığının en yaygın nedeni löseminin kendisinin veya ilk tedavi esnasındaki akut komplikasyonlarından kaynaklanan ölümdür. Akut komplikasyonlar erken ve tedaviye bağlı komplikasyonları içerir. Erken komplikasyonların görülme sıklığı hasta faktörlerine (yaş, beslenme durumu, eşlik eden organ fonksiyon bozukluğu ve genetik etkiler), hastalık faktörlerine (lösemi hücre yükü, tümör kitlesi, lösemi tipi, lösemi hücre bölünme hızı ve hücre ölümü) ve tedavi faktörlerine (başlangıç tedavisinin yoğunluğu ve kullanılan ilaçlar) bağlıdır. En sık görülen erken komplikasyonlar arasında metabolik bozukluklar [TLS, hiperkalsemi-oldukça nadir], merkezi hava yollarının sıkışması, pıhtılaşma bozuklukları, hiperviskozite/lökostaz ve nörolojik işlev bozukluğu yer alır. Tedaviye bağlı komplikasyonlar ise hematolojik (tromboz), endokrin (hiperglisemi), Gİ (mukozit, tiflit, pankreatit), hepatik (hepatit), iskelet (osteonekroz) ve nörolojik (ensefalopati, miyopati) bozukluklardır (36).

Tümör lizis sendromu (TLS) malign hücrelerin spontan veya kemoterapi kaynaklı yıkılması sonucu hücre içi içeriğin kan dolaşımına salınmasından kaynaklanan metabolik sorunlar ve organlarda fonksiyon bozukluğuyla karakterizedir. Sıklıkla lösemik hücre ölümü ve hücre lizisine ikincil olarak kemoterapinin başlamasından 12-72 saat sonra görülür (36). Çalışmalar, çocukluk çağı hematolojik malignitelerinde TLS insidansının %4.4 ile %53.6 arasında değiştiğini ve TLS'ye bağlı mortalite oranının %21.4'e kadar çıktığı bildirilmiştir (118). Truong ve ark. (119) 2007 yılında Kanada'da 328 ALL olgusuyla yaptıkları çalışmada 74 olguda (%22,6) TLS meydana gelmiştir. Bu çalışmada 54 (%16,5) hastada hiperürisemi, 52 (%15,9) hastada hiperfosfatemi, 33 (%10,1) hastada hiperpotasemi, 148 (%45,1) hastada hipokalsemi saptanmıştır. TLS görülen 2 hastada diyaliz ihtiyacı gelişmiştir. T-ALL fenotipinde %32,4 oranında TLS geliştiği saptanmıştır. Hastaların %26,5'inde ve TLS görülen hastaların %58,1'inde LDH düzeyinin ≥ 2000 U/L olduğu görülmüştür. 2020 yılında Çin'de 5537 ALL olgusunun dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada 79 (%1,4) hastada TLS saptanmıştır. En sık görülen anormallik hiperfosfatemi, en az görülen ise hiperkalsemi olmuştur. TLS saptanan 6 hastada (%7,5) aritmi, 3 hastada (%3,8) konvülsyon, 33 hastada (%41,7) kreatinin yüksekliği ve 8 hastada (%10,1) oligüri gözlenmiştir. TLS insidansının

diğer çalışmalara göre oldukça düşük olmasını etkin hidrasyon ve yakın biyokimyasal parametre takibi gibi TLS önleyici önlemler ile ilişkilendirmişlerdir (120). Naeem ve ark. (37) 2019 yılında Pakistan’da 91 ALL olgusuyla yaptıkları çalışmada, 57 (%62,6) hastanın laboratuvar TLS kriterlerinin karşıladığı görülmüştür. %82,4 ile hiperürisemi, %73,6 ile hiperfosfatemi en sık görülen biyokimyasal bozukluklardır. 57 hastanın 8’inde (%14) klinik TLS saptanmıştır. Klinik TLS kabul edilen hastaların tümünde akut böbrek hasarı mevcuttur; ancak hiçbirinde TLS ilişkili aritmi veya konvülzyon görülmemiştir. Akut myeloid lösemi hastalarında TLS gelişimi sıklıkla hiperlökositoz ile ilişkilendirilmiştir (121). Sung ve ark. (122) 2012’de yayınlanan 1108 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada indüksiyon tedavisi esnasında hiperlökositozu olan 256 olguyu değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada hiperkalemi, hiperfosfatemi, hiperkreatinemi ve hiperürisemi genel olarak nadir görülmüştür. Hiperfosfatemi ve hiperürisemi anlamlı şekilde hiperlökositoz ile ilişkilendirilmiş; ancak TLS gelişimi açısından net bir sayı belirtilmemiştir. Chen ve ark. (123) 2013 yılında Tayvan’da 74 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada 17 hastada hiperlökositoz saptanmıştır. Hiperlökositozu olan hastalar erken komplikasyonlar açısından incelendiğinde 2 hastada TLS geliştiği, 1 hastada akut böbrek hasarı nedeniyle periton diyaliz tedavisi uygulandığı belirtilmiştir. Kishimoto ve ark. (124) 2014 yılında Japonya’da 41 AML olgusunu dahil ettikleri çalışmada 7 (%17) hastada TLS geliştiği görülmüştür. Biyokimyasal anormallik olarak en sık %90 hiperfosfatemi ve %88 hiperürisemi saptanmıştır. Hiçbir hastada klinik TLS görülmemiştir. Bizim çalışmamızda, indüksiyon tedavisi sırasında hastaların yedisinde (%15,6) hiperürisemi, yedisinde (%15,6) hiperfosfatemi, altısında (%13,3) hipokalsemi ve dördünde (%8,9) hiperpotasemi geliştiği görüldü. Çalışmamızda yedi (%19,4) ALL ve üç (%33,3) AML tanılı olmak üzere toplamda 10 (%22,2) hastada indüksiyon tedavisi ilişkili laboratuvara dayalı TLS geliştiği gözlemlendi. İki (%4,4) hastada akut böbrek hasarı ve beraberinde diyaliz ihtiyacı gelişti. Hiçbir hastada TLS ilişkili aritmi, konvülzyon gözlenmedi TLS gelişen ALL hastalarına bakıldığında B-ALL tanılı 4 hastanın LDH düzeyi 500-1000 U/L aralığında, T-ALL tanılı bir hastanın ise >1000 U/L idi ve bu hastada klinik TLS gelişti. TLS gelişen üç AML hastasının tümünün LDH düzeyi 500-1000 U/L aralığında idi. LTLS gelişen bir T-ALL ve bir AML tanılı hastanın başvuruda hiperlökositozu mevcuttu. TLS lösemi

tedavisi esnasında morbidite ve mortalite ile yakın ilişkilidir. Etkin sıvı yönetimi ile tedavi modifikasyonları ile görülme oranları her geçen gün azalmaktadır. Çalışmamızda yüksek risk özellikleri taşıyan sadece iki hastada klinik TLS saptanmıştır. Bu açıdan sonuçlarımız güncel literatür ile uyumludur. Çalışmamız sonuçları ile TLS sıvı yönetiminin önemini tekrar vurgulamak istiyoruz.

Çocukluk çağı lösemilerinde enfeksiyonların insidansı ve spektrumu lösemi türüne bağlı olarak değişiklik göstermektedir. AML hastalarında ALL hastalarına göre enfektif komplikasyonların görülme insidansı daha yüksektir. AML hastalarının yoğun kemoterapi tedavileri daha ciddi ve uzun süreli nötropeniye neden olur, bu da çocukları enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirir. Kemoterapinin yoğunluğu, nötropeni süresi, kortikosteroid kullanımı, antimikrobiyal profilaksi uygulanması hayatı tehdit eden enfeksiyon riskini etkileyen faktörlerdir (125). Bochennek ve ark. (126) 2015 yılında 405 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada, hastaların %70,8'i HRG olarak kabul edilmiştir. HRG grubunda enfeksiyon epizotları yaklaşık 2,5 kat daha fazla olarak saptanmıştır. Hastalardan alınan kültürlerde çoğunlukla gram pozitif patojenler izole edilmiştir. Zengin ve ark. (127) 2017 yılında Kocaeli'nde 49 AML olgusuyla tedavi boyunca enfeksiyöz komplikasyonları inceledikleri bir kohort çalışmasında, 176 febril epizodun 103'ü indüksiyon tedavisi sırasında gözlenmiştir. İndüksiyon esnasında hastaların enfeksiyon epizodlarını sıklıkla (%51,4) klinik olarak belgelenmiş oluşturmıştır. Bu çalışmada %33,3 oranında gram pozitif, %53,3 oranında gram negatif ve %13,3 oranında da fungal patojen kültürlerden izole edilmiştir. Miller ve ark. (128) 2017 yılında 105 AML'li olgunun indüksiyon tedavisi esnasındaki solunumsal komplikasyonlarını incelemişlerdir. Hastalarda %42,9 oranla en sık hipoksi görülmüştür. Klinik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlardan en sık (%57,1) PCR pozitif viral solunum yolu enfeksiyonları tespit edilmiştir. Kan kültürlerinde en sık (%38,9) viridans streptokoklar izole edilmiştir. Afzal ve ark. (129) 2009 yılında Kanada'da 425 ALL olgusunu dahil ettikleri çalışmada, indüksiyon dönemi boyunca en sık gram pozitif patojenlerle enfeksiyon görülmüştür. Hastaların %83,1'i indüksiyon sırasında ateşlenmiştir. Sekiz (%1,9) hasta enfeksiyon nedeniyle YBÜ'de takip edilmiş; üç hasta enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Meir ve ark. (130) 2000 yılında 137 ALL olgusunun indüksiyon tedavisi esnasındaki febril nötropenik ataklarını değerlendirdikleri çalışmada 33 (%24) hastada sadece bir atak,

53 (%39) hastada iki atak, 51 (%37) hastada üç veya daha fazla atak görülmüştür. Solunum sistemi, epizotların %17'sinde en sık etkilenen bölge olarak tespit edilmiştir. Ataklarda alınan kültürlerden %37 oranında patojen tespit edilmiştir. İzole edilen organizmalar en sık %54 gram pozitif koklar, %39 gram negatif basiller, %7 fungal etkenler şeklindedir. Bu çalışmada, enfeksiyonun doğrudan veya dolaylı sonuçları nedeniyle 7 hasta (%3) hayatını kaybetmiştir. Bizim çalışmamızda ALL hastalarının %63,9'unda (n=23) ve AML hastalarının tümünde; toplamda 32 (%71,1) hastada indüksiyon tedavisi esnasında febril nötropeni gelişti. Febril nötropeni geçiren AML'li hasta oranı ALL'li hasta oranından daha fazlaydı (p=0,042). Febril nötropeni atak sayıları incelendiğinde; hastaların 16'sında (%35,6) bir, yedisinde (%15,6) iki, dokuzunda (%20) üç ve üzeri febril nötropenik atak gelişti. ALL'li hastaların 16'sında (%44,4) bir, altısında (%16,7) iki ve birinde (%2,8) ise üçten fazla atak görüldü. AML'li hastaların ise birinde (%11,1) iki atak, sekizinde (%88,9) üçten fazla atak görüldü. Febril nötropeni atak sayısı AML'li hastalarda ALL'li hastalara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0,001). ALL'li hastalarda febril atak dönemindeki ateşli geçirilen gün süresi ortalama $2,8 \pm 1,7$ gün, AML'li hastalarda $3,5 \pm 2,1$ gün olarak bulundu. AML'li hastalarda ortalama pik ateş değeri ($39,9 \pm 1,1^{\circ}\text{C}$) ALL'li hastalara göre ($38,3 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$) daha yüksekti (p=0,008). ALL'li hastaların %50'sinde (n=18), AML'li hastaların ise tümünde çoklu antibiyotik tedavisi uygulandı. Çoklu antibiyotik tedavisinin AML'li hastalarda ALL'li hastalara göre daha fazla kullanıldığı görüldü (p=0,007). ALL tanılı 13 (%36,1), AML tanılı dört (%44,4) toplamda 17 (%37,8) hastanın kan kültüründe üreme vardı. ALL'li hastalarda 16, AML'li hastalarda dört olmak üzere toplamda üreme görülen 20 kan kültüründe % 40 oranında en sık *Staphylococcus epidermidis*, %15 oranında *Escherichia coli*, %10 oranında *Klebsiella pnömonia* izole edildi. Lösemi alt tiplerine göre kan kültürü üremelerine bakıldığında, ALL'li hastalarda %43,75 *Staphylococcus epidermidis*, %50 *Klebsiella pnömonia* en sık izole edilen patojenlerdi. ALL tanılı 10 (%27,8), AML tanılı dört (%44,4) olmak üzere toplamda 14 (%31,1) hastada katater kültüründe üreme gözlemlendi. ALL'li hastalarda 13, AML'li hastalarda dört olmak üzere toplamda üreme görülen 17 kateter kültüründe %41,2 oranında en sık *Staphylococcus epidermidis*, %11,7 oranında *Klebsiella pnömonia* ve %11,7 oranında *Staphylococcus hominis* izole edildi. iki (%5,6) ALL, bir (%11,1)

AML tanılı toplamda üç (%6,7) hastada idrar kültüründe üreme mevcuttu. İdrar kültürlerinde, ALL'li hastalarda %66,7 oranında *Escherichia coli*, %33,3 oranında *Proteus vulgaris*, AML'li hastalarda görülen tek üremede ise *Klebsiella pnömonia* izole edildi. İki AML hastasının gaita kültürlerinde *Enteropatojenik Escherichia coli* (EPEC) ve sapovirüs üremesi saptandı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde toplamda on bir (%24,4) hastada gram pozitif, yedi (%15,6) hastada gram negatif ve üç (%6,7) hastada fungal kültür üremesi gözlemlendi. ALL'li hastaların %8,3'ünde (n=3), AML'li hastaların %44,4'ünde (n=4) gram negatif kültür üremesi mevcuttu; buna göre AML'li hastalarda gram negatif bakteri üremesinin ALL'li hastalara göre daha fazla olduğu görüldü (p=0,034). Çalışmamızda hiçbir AML tanılı hastada fungal enfeksiyon tespit edilmedi; üç (%8,3) ALL tanılı hastada fungal kültür üremesi mevcuttu. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak AML hastalarında febril nötropenik atak sıklığı, ateşli geçirilen gün sayısı, kültürde gram negatif patojen üremesi ve çoklu antibiyotik kullanımı gibi enfeksiyon komplikasyonları daha fazla görüldü. Yine literatürle uyumlu olarak kültürlerden en sık gram pozitif patojen elde edildi. ALL'li hastalarında daha yüksek fungal enfeksiyon görülmesi indüksiyon fazında yüksek doz glukokortikoid kullanılması ile febril nötropeni rehberlerinde düşük ve orta risk grubunda antifungal profilaksi önerilmemesiyle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. AML hastalarında mantar enfeksiyonu oranlarının düşük olması ise rutin olarak antifungal profilaksi kullanılması ile ilişkilidir. Güncel febril nötropeni rehberlerinde AML ve yüksek riskli ALL hastalarına antifungal profilaksi önerilirken düşük ve orta risk grubundaki ALL hastalarına önerilmektedir. Ancak merkezlerin IFI görülme oranlarına göre antifungal profilaksiyi kişiselleştirmesi gerekmektedir. Çalışmamız bu konuda antifungal profilaksinin önemini ve hasta bazında değerlendirilme yapılması gerektiğini de vurgulamaktadır. Ayrıca yüksek febril nötropeni oranlarına rağmen sadece yüksek riskli T ALL tanısı olan ve kontrolsüz Tip 1 diyabetes mellitus gibi ek risk faktörleri bulunan bir hastanın IFI nedeniyle eksitus olması indüksiyon döneminde febril nötropeni yönetiminin de uygun yapıldığını göstermektedir.

Santral venöz kateterler (SVK), kanserli hastalarda kemoterapi, destekleyici ilaçlar, infüzyonlar ve transfüzyonların güvenli ve etkili bir şekilde uygulanmasını sağlar. Periferik yerleştirilen santral kateter, eksternal tünelli SVK ve implante

edilmiş port şeklinde türleri vardır. Yaş, vücut tipi, verilecek tedavi yoğunluğu, destekleyici bakım ihtiyaçları gibi faktörlere bakılarak hangi tür kateterin kullanılacağına karar verilir. Tünelli SVK’larda implante kateterlere kıyasla enfeksiyon ve tromboz riski daha yüksektir; günlük heparin yıkaması gerektirir. Port kateterde günlük aktiviteler kısıtlanmaz. Kateter ilişkili komplikasyonlar arasında enfeksiyon, tıkanmalar, kateter ilişkili tromboz en sık görülenlerdir. Kateter yerleştirme sırasında pnömotoraks, hemotoraks gibi mekanik komplikasyonlar sık görülürken, nadir de olsa kardiyak aritmiler de meydana gelebilir (41, 131). Loh ve ark. (132) 2007 yılında Singapur’da port kateter takılan 80 akut lösemi olgusunu incelemişlerdir. Olguların 68’i ALL, 12’si AML tanısı almıştır. Port takılma süresi ortalama 7 (2-48) gün olarak belirlenmiştir. Kateter kaynaklı enfeksiyon %17,6 oranda saptanmıştır. Kateter kültür üremelerinde en sık metisiline dirençli *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) ve *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda port yerleştirilmesi öncesi bakılan trombosit değerleri $<50.000/\text{mm}^3$ ve $\geq 50.000/\text{mm}^3$ olan iki grup karşılaştırılmış; kateter ilişkili komplikasyonlar açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Handrup ve ark. (133) 2009 yılında Danimarka’da 98 ALL olgusuyla yaptıkları çalışmada, indüksiyon tedavisi için 63 hastaya eksternal tünelli kateter, 35 hastaya implante edilmiş port yerleştirilmiştir. Eksternal kateterlerin 55’i (%87,3) ilk 20 günde, 8’i (%12,7) 20 günden sonra; implante portların 19’u (%54,3) ilk 20 günde, 16’sı (%45,7) 20 günden sonra yerleştirilmiştir. 54 (%55,1) hastada 93 kateter ilişkili enfeksiyon tespit edilmiş; bunların 69’u (%74) tünelli eksternal kateter kullanan hastalarda, 24’ü (%26) ise implante edilmiş port kullanan hastalarda görülmüştür. Tünelli eksternal kateter kullanan hastalarda kateter ilişkili enfeksiyon görülme oranı implante edilmiş port kullanan hastalardakine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, akut lösemi tanılı 45 hastanın 41’ine (%91,1) indüksiyon tedavisi başlangıcında ya da tedavinin ilerleyen günlerinde kateter takılma işlemi uygulandı. Kateteri olan hastalar değerlendirildiğinde, indüksiyon tedavisinin herhangi bir anında ALL’li hastalarda %36,1 (n=13), AML’li hastalarda %66,7 (n=6) olmak üzere toplamda %42,2 (n=19) oranında port kateter; ALL’li hastalarda %69,4 (n=25), AML’li hastalarda %55,6 (n=5) olmak üzere toplamda %66,7 (n=30) oranında SVK takıldığı saptandı. Hastalara ortalama 2 (1-27) günde SVK, 35 (1-50)

günde port kateter takıldığı görüldü. SVK takılma süresi, ALL tanılı hastalarda ortalama 2 (1-7) gün, AML tanılı hastalarda 7 (1-27) gün olarak gözlenirken; port kateterin takılma süresi, ALL hastalarında ortalama 29 (1-50) gün, AML hastalarında 42,5 (33-49) gün idi. AML'li hastalarda port kateter takılmasının ALL'li hastalara göre daha ileri tarihte olduğu saptandı ($p=0,022$). AML hastalarında port kateter takılma zamanının daha ileri tarihte olması, operasyon öncesi kemik iliği rejenerasyonunun beklenmesiyle birlikte klinik ve laboratuvar uygunluk açısından sıklıkla 2. indüksiyon öncesinde planlanmasıyla açıklanabilir. Kateteri olan hastaların 13'ünde (%31,7) kateter kültüründe üreme saptandı; patojen olarak en sık *Staphylococcus epidermidis* izole edildi. 2 (%4,8) hastada kateter ilişkili aritmi görüldü; bu hastalar ALL tanılı idi. Toplamda 14 (%34,1) hastanın kateterinde trombüs, kateterinde trombüs olan 1 (%3) hastanın aynı zamanda intrakraniyal trombozu mevcuttu; 10 (%24,4) hastaya antikoagülan tedavi başlandı. Homosistein düzeyindeki yüksekliklerin tromboza yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hastalarda tanı anında bakılan homosistein düzeyi yüksekliği ile tromboz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Çalışmamızda yeni açılan bir şehir hastanesinde yapıldığı için port takılma ile ilgili prosedürlerin iyileşmesi açısından ilk olarak SVK tercih edilmiştir. Daha sonra port kateter kullanımı yaygınlaştırılmıştır. Çalışmamızda indüksiyon döneminde SVK kullanımı ile port kateterlerine göre tromboz oranları yüksek bulunmuştur. İndüksiyon tedavisinde tromboz görülme oranları yüksek olsada çocukluk çağı lösemilerinde rutin olarak antikoagülan profilaksi önerilmemektedir. Çalışmamız gerekli vakalarda antikoagülan profilaksi kullanımının gerekli olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan çalışmamız hastalara klinik olarak en uygun dönemde, en uygun kateter tipi ve ulaşılabilir kateter kullanımının önemini tekrar vurgulamıştır.

Lösemi hastalarında kanserin doğrudan etkileri, metabolik bozukluklar, organ yetmezlikleri, enfeksiyonlar ve tedaviye bağlı toksisitelerden kaynaklanabilen çeşitli nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir (134). Yoğun tedavi protokolleri sağ kalımda artışa neden olurken aynı zamanda kısa ve uzun dönem yan etkilere de neden olur. Özellikle ALL tedavisinde kullanılan kortikosteroidler, metotreksat ve vinkristinin nörolojik açıdan ciddi yan etkileri mevcuttur. Akut dönemde bildirilen nörolojik komplikasyonlar çoğunlukla periferik nöropati, serebrovasküler olaylar ve

konvülzyonları içermektedir (135, 136). Rahiman ve ark. (137) 2019 yılında yaptıkları çalışmada, 923 ALL olgusunda tedavi ilişkili akut nörolojik komplikasyonlar değerlendirilmiş; toplamda 90 (%9,7) akut nörolojik olay saptanmıştır. Bu komplikasyonların 38'i (%42,2) indüksiyon fazında görülmüştür. İndüksiyon fazında 3 hastada status epileptikus, 7 hastada konvülzyon, 10 hastada nöroenfeksiyon, 7 hastada PRES, 4 hastada intrakraniyal kanama ve 1 hastada hidrocefali saptanmıştır. Konvülzyon, nöroenfeksiyon, PRES ve intrakraniyal kanama sıklıkla indüksiyonda gözlenmiştir. Köker ve ark. (138) 2020 yılında İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nde, vinkristin ilişkili nöropati gelişen 23 ALL tanılı olguyu incelemiştir. 19 (%82,6) hastada vinkristin ilişkili nöropati indüksiyon fazında (protokol I), 4'ü (%17,4) reindüksiyon fazında (protokol II) saptanmıştır. 23 hastanın 20'sinde (%77) derin tendon reflekslerinde değişiklikler (azalma veya kayıp) gözlemlenirken, 12 hastada (%52,2) aşıl refleksi kaybı tespit edilmiştir. 15 (%65,2) hastada kas tonusu kaybı gözlemlenmiştir. En yaygın motor disfonksiyon, 19 hastada (%82,6) görülen yürüme bozukluğu, özellikle distal parezi (%39,1) ve proksimal kas güçsüzlüğü (%47,8) olarak saptanmıştır. 21 hastaya pridoksin ve pridostigmin tedavileri verilmiştir. Elektrofizyolojik incelemede, 22 hastanın 11'inde alt ekstremitelerde ciddi aksonal tutulum gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda indüksiyon tedavisi ilişkili olarak ALL'li hastaların 20'sinde (%55,6) nöropati, ikisinde (%5,6) hem nöropati hem de miyopati gözlemlendi. AML tanılı hastalarda nöropati ve miyopati izlenmedi. Nöropati olarak değerlendirilen 20 (%55,6) hastaya da tedavi olarak B6 vitamini başlandı. Sadece bir (%2,2) hastada konvülzyon gelişti. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak özellikle vinkristin kaynaklı nöropati gelişim oranı yüksek bulundu. Bu durum hastaların genetik polimorfizmine ve kullanılan biyobenzer ilaçlara bağlı gelişmiş olabilir. Ayrıca indüksiyon tedavisi sırasında yakın nörolojik muayenenin yapılması ve fizyoterapi egzersizlerinin önemini bir kez daha vurgulamak istiyoruz.

Akut lenfoblastik lösemi hastaları kritik hastalığın oluşturduğu akut stres, L-asparajinaz gibi kemoterapötik ajanlar ve yüksek doz kortikosteroid kullanımı nedeniyle hiperglisemi gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Yapılan çalışmalarda indüksiyon tedavisi sırasında görülen hiperglisemi, özellikle tedavinin ilk yılında enfektif komplikasyonların oranlarında artış ile ilişkilendirilmiştir (139).

Hipergliseminin, AML tanılı yetişkinlerde hastane mortalite oranlarında artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (140). Sonabend ve ark. (141) 2009 yılında 167 ALL olgusuyla, hipergliseminin sağkalımla ilişkisine yönelik yaptıkları çalışmada, hiperglisemi kriterlerini 97 (%58) hasta karşılamış; bu hastaların 41'inde orta derecede hiperglisemi, 56'sında ise ciddi hiperglisemi tespit edilmiştir. İndüksiyon sırasında 11 hasta insülin tedavisi almıştır. Eghbali ve ark. (142) 2023 yılında 192 ALL olgusuyla yaptıkları vaka-kontrol grubu çalışmasında 44 olguda hiperglisemi (%22,9) gelişmiştir. Kontrol grubuna göre hiperglisemik olan hastalar, uzamış hastanede kalış süresi, kemoterapi gecikmesi ve hastane enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, remisyon ve sağkalım açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda indüksiyon tedavisi sırasında ALL tanılı hastaların 12'sinde (%33,3) ve AML tanılı hastaların 3'ünde (%33,3) olmak üzere toplamda 15 (%33,3) hastada geçici hiperglisemi gözlemlendi; bu hastalara diyabetik diyet verildi. 13 (%86,7) hastada diyabetik diyet ile normoglisemi sağlanırken; ALL tanılı 2 (%13,3) hastada insülin tedavisi ihtiyacı gelişti. Hiperglisemik değerleri olan AML hastaları incelendiğinde; 2'sinin aktif enfeksiyon dönemlerinde oldukları görüldü. Çalışmamızda indüksiyon tedavisinde kullanılan yüksek doz kortikosteroid ve L-asparaginaz tedavisi ilişkili geçici hiperglisemi komplikasyonu literatürle benzer oranda bulunmuştur. Hastalarımızda yakın takiple uzun süreli insülin tedavisi gerektiren ciddi hiperglisemi gelişme oranı düşük saptanmıştır. Akut lösemi tedavisi uygulanan hastalar hiperglisemi açısından yakın takip edilmelidir. Bu hastaların diyet uyumunun artırılması insülin kullanımını azaltabilir. Ayrıca çalışmamızda gösterildiği gibi enfeksiyon dönemlerinde hipergliseminin iyi yönetilmesi morbidite ve mortalite oranlarını da azaltacaktır.

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında SIADH en yaygın nedeni genellikle vinkristin tedavisidir (143). Seetharam ve ark. (144) 2019 yılında, 166 ALL olgusunu indüksiyon tedavisi sırasında hiponatremi açısından inceledikleri bir çalışmada toplamda 29 hastada (%17,4) hiponatremi saptanmıştır. 18 (%10,8) hastada hiponatreminin SIADH kaynaklı olduğu belirlenmiştir. SIADH gelişen 1 (%5,6) hastada hiponatremi nedeniyle konvülsiyon görülmüştür. Janczar ve ark. (145) Polonya'da 84 ALL olgusuyla yatıkları tek merkezli çalışmada, tüm kemoterapi süreci boyunca ciddi hiponatremi insidansı %11,9 (n = 10) olarak rapor edilmiştir.

Bu hastaların 7'sinde hiponatremi vinkristin tedavisi sonrası gelişmiştir. Ciddi hiponatremi epizotlarının 4'ü indüksiyon tedavisinde sırasında gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda indüksiyon tedavisi süresince ALL tanılı 10 (%27,8), AML tanılı 3 (%33,3) olmak üzere toplamda 13 (%28,9) hastada hiponatremi; 2 (%4,4) hastada SIADH geliştiği saptandı. SIADH gelişen hastalarımızın 1'inde (%50) hiponatremik konvülzyon gözlendi. Çalışmamızda SIADH görülme sıklığı diğer çalışmalara göre daha düşüktür. Bu durum hastalara uygun ve kontrollü sıvı desteği verilmesi ve yakın elektrolit takibi ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızın hiponatreminin erken saptanmasının ve yönetilmesinin morbidite üzerine olan etkisinin önemini vurgulaması nedeniyle önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Akut lenfoblastik lösemide ardışık 28 gün boyunca kortikosteroid ile tedavi edilen hastalarda tedavinin kesilmesinden sonra adrenal yetmezlik görülebilir. Hastalarda halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, karın ağrısı, ishal, hipotermi veya hipertermi, hipotansiyon, mental durum değişikliği gibi semptomların varlığında adrenal yetmezlik açısından dikkatli olmak gerekir. Laboratuvar bulgularında hiponatremi, hipoglisemi, hiperkalemi, metabolik asidoz ve prerenal azotemi saptanabilir (7). Einaudi ve ark. (146) 2007 yılında 64 ALL tanılı olguyu dahil ettikleri çalışmada yüksek doz glukokortikoid tedavisi düşük doz ACTH testi sonrası bakılan sabah kortizol düzeyleri 40 (%62,5) hastada <6 mcg/dL bulunmuştur; bu hastaların 35'inde (%87,5) kortizol düzeyi 3 mcg/dL'den düşüktür. Mahachoklertwattana ve ark. (147) 2003 yılında Tayland'da 24 ALL olgusuyla yaptıkları çalışmada steroid tedavisi bitiminden 2 hafta sonra yapılan düşük doz ACTH testi sonucu hastaların %46'sında adrenal baskılanma saptanmıştır. Hastalarda 4 hafta sonra %38, 8 hafta sonra %29 ve 20 hafta sonra %13 oranında baskılanma devam etmiştir. Bizim çalışmamızda indüksiyon tedavisi sonrası ALL tanılı 25 hastanın ACTH düzeyi ortanca 16,7 (0,1-77,2) ng/L, kortizol düzeyi 6,4 (0,05-22,5) µg/dL idi. Bu hastaların %60'ında (n=15) kortizol düşüklüğü gözlendi. İki (%5,6) hastada adrenal yetmezlik ilişkili bulgu geliştiği görüldü; kortizol düşüklüğü olan hastalarda adrenal yetmezlik ilişkili bulgu gelişimi %13,3 (2/15) olarak saptandı. Bu hastaların 14'üne (%93,3) hidrokortizon tedavisi başlandı. ALL tanılı iki (%22,2) hastaya; birine tanı esnasında adrenal yetmezlik ilişkili bulguların görülmesi, diğerine de tedavi esnasında genel durum bozukluğu gelişmesi sonucu

bakılan ACTH ve kortizol düzeylerinin düşük olması nedeniyle hidrokortizon tedavisi başlandı. Özellikle ALL tedavisi sırasında kullanılan yüksek doz kortikosteroid tedavisi adrenal yetmezlik için risk oluşturmaktadır. Bu hastalarda semptomlar açısından yakın takip edilmelidir. Özellikle enfeksiyon, sepsis ve cerrahi girişim gibi vücudun stres ile karşılaştığı dönemlerde adrenal yetmezliğin iyi yönetilmesi gerekmektedir. Çalışmamızın ülkemizde lösemi tedavisinde adrenal yetmezliğin önemini vurgulayan ilk çalışmalardan biri olması nedeniyle literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Akut lenfoblastik lösemi tedavisinde en sık görülen doz sınırlayıcı tedavi ilişkili toksisitelerden ikisi hepatotoksisite ve pankreatittir. Bu toksisiteler, tedavi süresince yaygın olarak kullanılan L-asparajinaz ve antimetabolit kemoterapi ajanlarının kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (148). Denton ve ark. (149) 262 ALL olgusunu dahil ettikleri kohort çalışmasında, hastalarda NCI (CTCAE) v4.03 kullanılarak hepatotoksisite ve pankreatit gelişimi araştırılmıştır. Tüm tedavi süresince 71 (%27) hastada hepatotoksisite, 28 (%11) hastada pankreatit gelişmiştir. Hepatotoksisite vakalarının yaklaşık %25'i (18/71) ve pankreatit vakalarının %25'i (8/28) yalnızca indüksiyon evresinde ortaya çıkmıştır. Teksas'ta 2006-2014 yılları arasında Lösemi Elektronik Kayıt Özetleme Ağı (LEARN) verileri kullanılarak, ALL tanısı almış 1-21 yaş arası 782 olgunun dahil edildiği çalışmada, hastalarda NCI (CTCAE) v5.0 kullanılarak tedavi ilişkili ciddi hepatotoksisite araştırılmıştır. İndüksiyon sonrası hastaların %15,9'unun (n=110) en az bir tedavi ilişkili hepatotoksisite epizodu yaşadığı görülmüştür (150). Bizim çalışmamızda akut lösemi tanılı hastaların %84'ünde (n=38) transaminaz yüksekliği saptandı. Transaminaz yüksekliğinin başladığı günler karşılaştırıldığında; ALL tanılı hastalarda ortalama 9 (1-36) gün, AML'li hastalarda ortalama 11 (6-63) gün olarak bulundu; tüm hastalar değerlendirildiğinde transaminaz yüksekliğinin başlaması ortalama 9 (1-63) gün olarak saptandı. Bir (%2,2) hastada transaminaz yüksekliği ile eş zamanlı albümin düşüklüğü görüldü; hipoalbuminemi T-ALL tanılı hastada indüksiyon tedavisinde deksametazon kullanımı ile ilişkilendirildi. Hiçbir hastada koagülasyon bozukluğu görülmedi. Beş (%11,1) hastada kolestaz, bir (%2,2) safra taşı, altı (%13,3) hastada safra çamuru saptandı. NCI-CTCAE v5.0 hepatobiliyer toksisite sınıflamasına göre 13 (%28,9) hasta grade-3, üç (%6,7) hasta grade-4 olarak değerlendirildi. İndüksiyon

tedavisinin toplamda 16 (%35,6) hastada ciddi hepatobiliyer toksisiteye neden olduğu görüldü. Hiçbir hastada pankreatit görülmedi. Özellikle ALL'nin indüksiyon tedavisi sırasında hepatotoksisite ile sık karşılaşılmaktadır. Bu hastaların evreleme yöntemleri kullanılarak sınıflandırılması hem morbidite hem de kemoterapi devamlılığın sağlanması açısından çok önemlidir. Çalışmamızda evreleme yöntemi kullanılarak hastalar sınıflandırılmış ve kemoterapi yönetimi sağlanmıştır. Bu açıdan çalışmamız evreleme yöntemlerinin kullanılmasının önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda indüksiyon fazında yoğun kortikosteroid kullanımının hipertansiyon gelişimini tetiklediği bilinmektedir. Glukokortikoidler mineralokortikoid reseptörünü aşırı uyarır. Bu durum böbreklerde sodyum tutulumuna, ardından hacim genişlemesine ve sonuç olarak kan basıncında artışa neden olur (151). Malhotra ve ark. (152) 2017 yılında 208 ALL olgusuyla yaptıkları çalışmada, 61 (%29) hastada indüksiyon tedavisi sırasında antihipertansif tedavi gerektiren hipertansiyon geliştiği görülmüştür. Bakk ve ark. (153) 2017 yılında 5578 ALL olgusuyla yaptıkları çalışmada, %14.7 (n=820) oranında hipertansiyon geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada özellikle 1 yaş altındaki hastalarda steroid ilişkili hipertansiyon görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ALL hastalarının %52,8'inde (n=19) hipertansiyon geliştiği görüldü. Hipertansiyon ortalanca dört (1-35) günde başladı. Hipertansiyon gelişen hastaların tümüne antihipertansif tedavi başlandı; tekli antihipertansif tedavi, takipte yeterli oldu. Çalışmamızda hipertansiyon oranları literatüre oranla fazla görülmüştür. Bu durumun diyet uyumuna, kullanılan kortikosteroid türüne, etnik değişkenliklere ve hasta sayısına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Asparajinaz tedavisi ALL hastalarında özellikle yüksek risk gruplarında sağkalımı artırmak ve nüks riskini azaltmak için hayati öneme sahiptir. Ancak, hipersensitivite reaksiyonları ve diğer toksisiteler gibi yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanım ve yakın takip gerektirir (154). Schmidt ve ark. (155) 2021 yılında 165 ALL olgusuyla L-asparaginaz toksisitesini inceledikleri çalışmada 40 (%24.1) hastada klinik hipersensitivite görülmüştür. Hastalarda en sık cilt tutulumu mevcuttur. Battistel ve ark. (156) 2019 yılında 98 ALL olgusuyla yaptıkları

retrospektif kohort çalışmasında, 16 (%16,3) hastada L-asparaginaz kullanımıyla alerjik reaksiyon gelişmiştir. 22 hastaya intravenöz (IV), 48 hastaya intramusküler (IM) ve 28 hastaya hem IV hem IM yolla L-asparaginaz verilmiştir. Tüm alerjik reaksiyonlar CTCAE'ye göre 2. veya 3. derece olarak sınıflandırılmıştır. Üç hastada (%18,6) 2. derece alerjik reaksiyon (semptomatik ilaç tedavisine ve/veya infüzyonun kısa süreli kesilmesine yanıt veren), 12 hastada ise (%75) 3. derece alerjik reaksiyon (semptomatik ilaç tedavisine ve/veya infüzyonun kısa süreli kesilmesine hızlı yanıt vermeyen) görülmüştür. Alerjik reaksiyon gelişen 10 (%62,5) hastaya IV yolla L-asparaginaz verilmiş olması nedeniyle, IV yol kullanımı alerjik reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların %17,8'inde (n=8) indüksiyon tedavisi ilişkili ilaç alerjisi geliştiği gözlemlendi. ALL tanılı beş (%13,9) hastada altı kez ilaç alerjisi gelişti; alerjik reaksiyon gelişmesine en sık neden olan ilaç %50 (n=3) oranda L-asparaginaz idi. ALL'de alerjik reaksiyona neden olan diğer ilaçlar; %16,7 (n=1) daunorubisin, %16,7 (n=1) piperasilin-tazobaktam ve %16,7 (n=1) vankomisindi. AML tanılı iki (%66,7) hastada meropenem, bir (%33,3) hastada piperasilin-tazobaktam ile alerjik reaksiyon geliştiği görüldü. ALL'li hastalarda daha sıklıkla indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla alerjik reaksiyon gelişirken, AML'li hastalarda kullanılan antibiyotiklerle alerjik reaksiyon geliştiği saptandı. Alerjik reaksiyonlarda %17,8 (n=8) oranda en sık cilt bulgusu görüldü. Bir hastada cilt, solunum bulguları ve hipotansiyon ile, bir hastada cilt ve GI bulgular ile toplamda iki ALL tanılı (%4,4) hastada anafilaksi geliştiği gözlemlendi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastalarda en sık L-asparaginaz ile hipersensitivite reaksiyonu gözlenmiş, en sık cilt bulgusu ile prezente olmuştur. Çalışmamızda L-asparaginaz kaynaklı alerji oranları literatüre göre daha düşük saptanmıştır. Bu durum L-Asparaginaz alerjilerinin indüksiyon döneminde daha az görülmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Kanser tanısı alan çocuklar tedavi sırasında uyum problemi yaşamaktadır. Hem hastalar hem aileler için hastalığı kabullenme sürecinde psikolojik desteğe ihtiyaç duymaktadır. Sharan ve ark. (157) yaşları 6 ile 12 arasında değişen 30 ALL olgusuyla yaptıkları çalışmada, hastaların üçte birine depresyon, anksiyete, davranış bozukluğu ve psikotik semptomlar gibi psikiyatrik tanılar konulmuştur. 2008 yılında 41 ALL olgusuyla yapılan çalışmada steroid kullanım dönemlerinde hastalarda

duygu-durum bozukluklarının daha sık gözlemlendiği, yaşam kalitesinin düştüğü bildirilmiştir (158). Bizim çalışmamızda indüksiyon tedavisi süresince ALL tanılı 19 (%52,8), AML tanılı üç (%33,3) olmak üzere toplamda 22 (%48,9) hastada uyum bozukluğu geliştiği görüldü. ALL hastalarındaki bu durum steroid ilişkili afektif bozuklukla ilişkilendirildi. Dokuz (%40,9) hastaya çocuk psikiyatristinin önerisiyle medikal tedavi başlandı, diğer hastaların ailelerine davranış terapileri önerildi. Çalışmamızda hastalarımızın çoğunluğu 1-6 yaş ve adölesan yaş grubunda dağılım göstermişti. Hastalarımızda literatürle uyumlu olarak benzer oranda ve benzer yaş gruplarında davranış ve uyum bozuklukları görülmüştür. Lösemi hasta, hasta yakını, doktor ve diğer sağlık çalışanlarının birlikte uyum içinde olmalarını gerektiren, multidisipliner ve yıpratıcı tedavi yaklaşımları görülen kritik bir hastalıktır. Bu süreçte hem hasta hem de ailesine psikolojik açıdan gereken her anda destek verilmelidir. Özellikle deksametazon kullanan adölesan çocuklarda steroid ilişkili afektif bozukluğa dikkat çekmek istiyoruz.

Kronik tüketim nedeniyle oluşan hemositopeni ve kemoterapinin neden olduğu kemik iliği baskılanması nedeniyle akut lösemili çocuklarda sıklıkla kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulmaktadır (159). Sun ve ark. (160) 2019 yılında 163 ALL olgusuyla indüksiyon sırasındaki kan ürünü transfüzyonlarını inceledikleri bir çalışmada toplam 643 ünite ES ve 377 ünite TS kullanıldığını bildirmişlerdir. Sadece dört hasta hiçbir kan ürünü almamıştır. Hastalarda yedi alerjik transfüzyon reaksiyonu ve beş febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu gelişmiştir. Alkayed ve ark. (161) 2012 yılında 136 ALL olgusuyla yaptıkları çalışmada, indüksiyon döneminde 121 hasta (%89) ES, 79 hasta (%58) TS, 15 hasta (%11) TDP transfüzyonu almıştır. Her bir hasta için ES transfüzyon sayısı ortanca 2 (0-21), TS transfüzyon sayısı ortanca 1 (0-25) olarak bulunmuştur. Çoklu tranfüzyon öyküsünün sağkalıma olan etkisi anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda hastalara ortanca dört (1-13) kez toplamda 230 kez ES uygulandı. ES transfüzyonu yapılan ortalama hemoglobin değeri $7,3\pm0,9$ gr/dl (min: 3,6 gr/dl, max: 9,4 gr/dl) idi. ALL tanılı hastalara ortanca dört (1-10) kez, toplamda 149 kez ES tranfüzyonu uygulandı. AML hastalarında ise ortanca dokuz (8-13) kez toplamda 81 kez ES tranfüzyonu uygulandı. ALL hastalarında ortalama $7,2\pm1,0$ gr/dl, AML hastalarında ortalama $7,3\pm0,8$ gr/dl hemoglobin değerine ES transfüzyonu yapıldı. Akut lösemi tanılı 38

(%84,4) hastaya ortalama altı (1-23) kez, toplamda 290 ünite TS verildi. TS transfüzyonu gerektiren trombosit düzeyi ortalama $26879 \pm 13811 / \text{mm}^3$ (min: $1000 / \text{mm}^3$, max: $89000 / \text{mm}^3$) idi. ALL tanılı 29 (%(80,6) hastaya ortalama beş (1-23) kez, toplamda 177 kez TS verildi. ALL hastalarında TS transfüzyonu gerektiren trombosit düzeyi ortalama $26372 \pm 13289 / \text{mm}^3$ (min: $1000 / \text{mm}^3$, max: $89000 / \text{mm}^3$) olarak saptandı. AML tanılı hastalara ortalama 12 (7-21) kez, toplamda 113 ünite TS transfüzyonu uygulandı. AML hastalarında TS transfüzyonu gerektiren trombosit düzeyi ortalama $27672 \pm 14673 / \text{mm}^3$ (min: $2000 / \text{mm}^3$, max: $70000 / \text{mm}^3$) olarak saptandı. Akut lösemi tanılı 26 (%57,8), ALL tanılı 22 (%61,1) ve AML tanılı 4 (%44,4) hastanın tanı ve indüksiyon tedavisi süresince TDP transfüzyonuna ihtiyacı oldu. ALL tanılı hastalara iki (1-14) kez, AML tanılı hastalara iki (1-3) kez, tüm hastalarda ortalama iki (1-14) kez TDP transfüzyonu verildi. TDP transfüzyonu gerektiren fibrinojen düzeyi en düşük 65 mg/dl, en yüksek 131 mg/dl olmak üzere ortalama 87 ± 16 mg/dl olarak saptandı. ALL hastalarında TDP transfüzyonu gerektiren fibrinojen düzeyi en düşük 65 mg/dl, en yüksek 131 mg/dl olmak üzere ortalama $86,6 \pm 15,8$ mg/dl olarak saptandı. AML hastalarında TDP transfüzyonu gerektiren fibrinojen düzeyi en düşük 78 mg/dl, en yüksek 117 mg/dl olmak üzere ortalama $92,6 \pm 21,2$ mg/dl olarak saptandı. Akut lösemi tanılı 16 (%35,6), ALL tanılı 15 (%41,7) ve AML tanılı bir (%11,1) hastanın tanı ve indüksiyon tedavisi süresince kriyopresipitat transfüzyonuna ihtiyacı oldu. Hastalara ortalama iki (1-6) kez, ALL tanılı hastalara bir (1-6) kez, AML tanılı bir hastaya iki kez kriyopresipitat transfüzyonu verildi. Kriyopresipitat transfüzyonu gerektiren fibrinojen düzeyi ortalama $84,4 \pm 15,4$ mg/dl olarak saptandı. ALL tanılı hastalarda ortalama $82,7 \pm 14,8$ mg/dl olarak saptandı. AML tanılı bir (%11,1) hastaya iki kez kriyopresipitat verildi. Kriyopresipitat verilen fibrinojen düzeyleri sırasıyla 110 ve 97 mg/dl idi. Akut lenfoblastik lösemi tanılı bir (%2,8), AML tanılı bir (%11,1) hastada olmak üzere akut lösemi hastalarının %4,4'ünde (n=2) transfüzyon ilişkili reaksiyon geliştiği görüldü. Akut lenfoblastik lösemi ve AML hastaları transfüzyon özellikleri bakımından karşılaştırıldığında, transfüzyon alma oranları ve transfüzyon öncesindeki kan değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmamızda özellikle ES ve TS transfüzyon sıklığı diğer çalışmalara göre daha yüksek bulundu. Bunun nedeni derin anemik ve trombositopenik hasta

yoğunluğunun fazla olması olabilir. Çalışmamızda hemoglobin eşik değerlerinin ortalama 7,3 gr/dl olması rehberlere uygun yönetildiğini düşündürmüştür. Diğer taraftan trombosit eşik değerlerimizin 26879/mm³ olması rehberlerde önerilen eşik değerlere göre yüksek bulunmuştur. Bu durum hastaların febril nütropeni dönemlerinin sıklığı, girişimsel işlemler öncesi trombosit düzeylerinin belirli bir seviyede tutulmak istenmesi ve kullanılan kemoterapi ajanlarının kanamaya yatkınlık yaratması gibi olaylara bağlı olduğu düşünülmüştür. TS transfüzyoları hastanın ateş, enfeksiyon, kanama ve kemoterapi uygulama dönemlerine göre kişiselleştirilmelidir. Diğer taraftan çalışmamızda transfüzyon ilişkili alerjik reaksiyonu diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur. Hastalara verilen her kan ürünü alerjik reaksiyon açısından risk oluşturmaktadır. İstenmeyen olayların bildirilmesi ve yakın takibi hastaların transfüzyon yönetiminde önemlidir. Yoğun kemoterapi rejimlerinin uygulandığı indüksiyon döneminde kemik iliği baskılanması nedeniyle hastaların kan transfüzyonu ihtiyaçlarının da arttığı görülmüştür. Hastalara yakın klinik ve laboratuvar takipleriyle mümkün olan en az sayıda ışınlanmış ve filtrelenmiş kan ürünlerinin verilmesi tedavi sürecinde destekleyici olacaktır.

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında sağkalım oranı %80'in üzerindedir (162). Tedavi başarısızlığının en önde gelen nedeni relaps olup, bununla ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörler arasında yetersiz tedavi en önemlilerinden biridir (163). İndüksiyon sonunda hastalardan çok küçük bir yüzdesinde tam remisyon sağlanamaz. Bu hastalar yüksek risk grubuna dahil edilerek allojenik hematopoietik kök hücre nakli için aday olurlar (164, 165). Hazar ve ark. (113) 2010 yılında BFM-TR ALL 2000 protokolünü kullanarak 146 ALL olgusunu dahil ettikleri çalışmada, indüksiyon sırasında bir hasta tedaviyi bırakmıştır. 124 hasta (%87,9) prednizolon tedavisine iyi yanıt vermiştir. 9 hastada (%6,4) 33. günde M2 veya M3 kemik iliği tespit edilmiştir. Üç hasta (%2,1) indüksiyon sırasında enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybetmiştir. İndüksiyon protokolü sonrasında 129 hasta (%91,5) indüksiyon remisyonu elde edilmiştir. Jovanovska ve ark. (166) 2019 yılında ALL IC BFM 2002 protokolünü kullandıkları 64 ALL olgusuyla yaptıkları çalışmada, 57 (%89,1) hasta prednizolona iyi yanıt vermiştir. 64 hastanın 37'sinde (%57,8) indüksiyon tedavisi sonunda MRD negatif (<%0,01), 27 hastada ise (%42,2) MRD pozitif (≥%0,01) bulunmuştur. Nath ve ark. (167) 2023 yılında ALL IC BFM

2009 protokolünü kullandıkları 75 ALL olgusuyla yaptıkları çalışmada, hastaların %86'sı 8. günde iyi steroid yanıtı elde etti. Hastaların %73'ü ve %38'i, sırasıyla 15. günde kemik iliği M1 yanıtı ve MRD $<0,1$ elde etti. Hastaların %97'si ve %77'si, sırasıyla 33. günde M1 kemik iliği yanıtı ve MRD $<0,01$ elde etti. Bizim çalışmamızda hastalarının 8. gün periferik kan örnekleri değerlendirildiğinde; ABS $<1000/\mu\text{l}$ olan hasta sayısı 32 (%88,9), $>1000/\mu\text{l}$ olan hasta sayısı 4 (%11,1) idi. 8. gün periferik kanda ABS'ye göre hastalarda %88,9 (n=32) oranında PGR ve %11,1 (n=4) oranında PPR görüldü. 15. gün Kİ'da blast yüzdelere bakıldığında, Kİ durumu 28 (%77,8) hastada M2, 6 (%16,6) hastada M1 ve 2 (%5,6) hastada M3 olarak değerlendirildi. Hastalarda 15. gün minimal kalıntı hastalık (MRD); %63,9 (n=23) oranında $<0,1$, %27,8 (n=10) oranında $0,1-10$ ve %8,3 (n=3) oranında >10 olarak ölçüldü. 33. gün Kİ'de blast yüzdeleri, %97,2 (n=35) oranda <5 , %2,8 (n=1) oranda >5 olarak değerlendirildi. Hastalarda 33. gün MRD, %83 (n=29) oranında $<0,01$, %17 (n=6) oranında $>0,01$ olarak ölçüldü. ALL tanılı hastaların %97,2'si (n=35) indüksiyon sonunda remisyondaydı. Çalışmamızda 8. gün ABS'ye göre PGR oranı literatürle uyumlu bulunmuştur. İndüksiyon tedavisi sonrası remisyon oranlarımız literatüre benzerdi. Çalışmamızda sadece yüksek riskli T ALL hastamızda indüksiyon tedavisi sonrasında remisyon elde edilemedi. Çalışmamızda 15. ve 33. gün MRD negatifliği diğer çalışmalara göre daha yüksekti. ALL'de indüksiyon tedavisi sonrasında remisyon değerlendirilmesi ve MRD sonuçlarının analizi risk sınıflamasında önemli olduğu için uygun rejeneratif kemik iliği örneklerinde değerlendirilmelidir.

Tedavilerdeki güncel yaklaşımlarla AML hastalarında genel sağkalım oranlarının %70-80'lere, olaysız sağkalım oranlarının %50-60'lara ulaştığı bildirilmiştir. Son çalışmalarda AML hastalarında tedavi yanıtını belirlemede kemik iliği MRD değerlendirmesinin, morfolojik yanıt değerlendirmesinden üstün olduğu doğrulanmıştır (168). Arslantaş ve ark. (114) 2023 yılında 65 AML olgusuyla yaptıkları çalışmada, 61 hastada AML BFM 2012,2019 protokolü, 4 hastada Birleşik Krallık Tıbbi Araştırma Konseyi (Medical Research Council 2012/MRC AML-12) protokolü kullanılmıştır. 51 (%79) hasta ilk indüksiyon sonunda tam remisyonla ulaşmış, 8 (%12) hasta parsiyel yanıt/ tedavi yanıtı sızlığı olarak değerlendirilmiştir. 6 (%9) hastaya genel durum bozukluğu nedeniyle 28. günde kemik iliği

değerlendirilmesi yapılamamıştır. Bizim çalışmamızda ALL tanılı hastaların 1. indüksiyon sonunda değerlendirilen MRD; dört (%44,6) hastada $\leq$ %0,1, beş (%55,4) hastada $>$ %0,1 olarak ölçüldü. 2. indüksiyon sonunda değerlendirilen MRD; dört (%44,6) hastada $\leq$ %0,1, beş (%55,4) hastada $>$ %0,1 olarak ölçüldü.

İndüksiyon tedavisi sonunda akut lösemi tanılı hastaların %93,2'si (n=41); ALL tanılı hastaların %97,2'si (n=35) ve AML tanılı hastaların %77,8'si (n=7), remisyonda olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak, akut lösemi tedavisinin temeli indüksiyon tedavisiyle başlar ve tedavi seyrini belirleyen komplikasyonlar sıklıkla bu dönemde görülür. Bizim çalışmamızda da diğerlerinde olduğu gibi indüksiyon döneminde hastalık ve tedavi ilişkili akut komplikasyonlar görülmüştür; ancak bu komplikasyonlara doğru ve etkili bir yaklaşımla müdahale edilerek hastalarda %90'ın üzerinde remisyon sağlanmış, yalnızca bir hasta ek hastalıklar ve enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Akut lösemi tedavi protokolleri pek çok merkezde benzer şekilde yürütülmektedir. Hastaların prognozunu ve sağkalımını artırmak için, tanı anından itibaren oluşabilecek komplikasyonların öngörülmesi ve bunlara yönelik erken ve etkili müdahalelerin uygulanması temel bir yaklaşım olarak benimsenmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dahil edilen 45 akut lösemi hastasının yaş ortalaması $86,9 \pm 62,1$ aydı. ALL tanısı olan 36 hastasının (%80) ortalama yaşı $84,3 \pm 60,3$ ay, AML tanısı olan dokuz (%20) hastanın ise $97,3 \pm 72,0$ ay olarak saptandı. ALL tanılı hastaların biri (%2,8) bir yaşından küçük, 18'i (%50) 1-6 yaş aralığında, altısı (%16,7) 6-10 yaş aralığında, 11'i (%30,5) 10 yaşından büyüktü. AML tanılı hastaların ikisi (%22,2) bir yaşından küçük, ikisi (%22,2) 1-6 yaş aralığında, biri (%11,1) 6-10 yaş aralığında ve dördü (%44,4) 10 yaşından büyüktü.
2. ALL hastalarının 20'si (%55,6) ve AML hastalarının 5'i (%55,6) olmak üzere hastaların 25'i (%55,6) erkek; ALL hastalarının 16'sı (%44,4) ve AML hastalarının 4'ü (%44,4) olmak üzere toplamda 20 (%44,4) hasta kızdı. Erkek kız oranı 1,25 saptandı.
3. Beş hastanın (%11,1) 37. gebelik haftasının altında doğduğu saptandı. Bu hastaların dördü (%11,1) ALL tanılı, biri (%11,1) AML tanılı idi. ALL tanılı hastaların 2'sinin (%6,2) 2500 gramın altında doğduğu saptandı. AML tanılı hastaların ise düşük doğum ağırlığı öyküsü yoktu.
4. Akut lösemi tanılı hastaların ortalama anne yaşı $35,7 \pm 6,4$ yıl, ortalama baba yaşı $38,4 \pm 8,9$ yıl; ALL tanılı hastaların ortalama anne yaşı $35,7 \pm 6,4$ yıl, ortalama baba yaşı $40,0 \pm 9,0$ yıl; AML tanılı hastaların ortalama anne yaşı $32,7 \pm 7,9$ yıl ve ortalama baba yaşı $35,9 \pm 8,4$ yıl olarak bulundu. Tüm hastalar için annelerin %22'si >40 yaş iken babaların %44,4'ü >40 yaş idi.
5. Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların 15'inin (%41,7) ailesinde malignite öyküsü, 9 (%25) hastanın ailesinde ise ikiden fazla malignite öyküsünün olduğu görüldü.
6. Akut lösemi hastalarının başvuru şikayetlerinde en sık halsizlik (%55,6), ateş (%46,7) ve kas-eklem ağrısı (%33,3) gözlemlendi. Bu şikayetleri solukluk (%20), kilo kaybı (%20), üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) semptomları (%20) izledi.

7. Hastalarda başvuru anında hem ALL'de (%55,6) hem AML'de (%55,6) en sık halsizlik şikayeti saptandı.
8. ALL tanılı hastalarda başvuruda kas eklem ağrısı şikayeti AML tanılı hastalara göre daha yüksek oranda görüldü ($p=0,032$).
9. Akut lösemi tanılı hastaların tanı öncesi şikayetlerinin ortalama $26,8 \pm 22,0$ gün, ALL hastalarının ortalama $28,1 \pm 23,1$ gün, AML hastalarının ise ortalama $21,9 \pm 17,1$ gün önce başladığı görüldü.
10. Tanı esnasındaki fizik muayene bulgularında en sık hepatomegali (%66,7), splenomegali (%60), lenfadenopati (%57,8), solukluk (%55,6), peteşi-purpura-ekimoz (%55,6), ateş (%44,4) ve kemik hassasiyeti (%31,1) saptandı.
11. ALL hastalarında hepatomegali (%72,2), splenomegali (%63,9), lenfadenopati (%58,3) ve kemik hassasiyeti (%36,1) AML hastalarına göre daha sıklıkla saptandı. AML hastalarında solukluk (%66,7) ve ateş (%55,6) ALL hastalarına göre daha sık izlendi.
12. Hastaların başvuru anındaki beyaz küre sayısı ortanca 15370 (1350-895140)/mm³, ALL hastalarının 14380 (1520-895140)/mm³, AML hastalarının ise 50580 (1350-189260)/mm³ olarak saptandı. ALL hastalarının % 58,3'ünün ($n=21$) beyaz küre sayısı 20.000/mm³'in altında iken, AML hastalarının %44,4'ünün ($n=4$) beyaz küre sayısı 50.000-100.000/mm³ aralığında idi.
13. Altı ALL ve bir AML olmak üzere toplamda yedi (%15,6) hastanın başvuru anında beyaz küre sayısının 100.000/mm³'in üzerinde olduğu görüldü. Sadece AML tanılı bir (%2,2) hastaya lökostatiz nedeniyle lökoferez uygulandı.
14. Hastaların başvuru anında hemoglobin değeri ortanca 7,5 (3,7-14,7) gr/dl, ALL hastalarının hemoglobin değeri 7,4 (3,7-14,7) gr/dl, AML hastalarının 8 (5,2-9,3) gr/dl olarak saptandı. 16 (%44,4) ALL, dört (%44,4) AML tanılı toplamda 20 (%44,4) hastanın hemoglobin değerleri ≤ 7 gr/dl idi.
15. Hastaların başvuru anında trombosit sayısı ortanca 54000 (50-486000)/mm³, ALL hastalarının 66500 (4000-486000)/mm³ ve AML

hastalarının 43000 (24000-195000)/mm³ olarak saptandı. ALL hastalarının 26'sının (%72,2), AML hastalarının yedisinin (%77,8) olmak üzere toplamda 33 (%73,3) hastanın tanı anında trombositopenik olduğu görüldü.

16. ALL hastalarının dördünde (%11,1), AML hastalarının ikisinde (%22,2) koagülasyon bozukluğu mevcuttu. İki (%5,6) ALL tanılı hastada koagülopatiye ek olarak trombositopeni, fibrinojen düşüklüğü ve D-dimer yüksekliğiyle YDIP tablosu izlendi.
17. Toplamda ALL tanısı olan dokuz (%20) hastada ürik asit, üç (%6,7) hastada BUN ve üç (%6,7) hastada da kreatinin yüksekliği vardı. ALL hastalarında AML hastalarına göre başvuru anındaki serum ürik asit (p=0,003) ve BUN (p=0,005) düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ALL'li hastaların %83,3'ünde (n=30), AML'li hastaların %66,7'sinde (n=6), toplamda 36 (%80) hastada LDH yüksekliği saptandı. Hastaların hiçbirinde tanı anında hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi yoktu.
18. Akut lösemi tanılı hastaların %20'sinde (n=9) total kolesterol yüksekliği, %17,8'inde (n=8) LDL yüksekliği mevcuttu; total kolesterol ve LDL yüksekliği saptanan hastaların tümü ALL tanılı idi. Hastaların %71,1'inde (n=32) tanı anında trigliserid yüksekliği görüldü. ALL hastalarının %86,1'inde (n=31), AML hastalarının tümünde olmak üzere akut lösemi hastalarının %88,9'unda (n=40) tanı anında HDL düşüklüğü mevcuttu. Bu parametreler ALL ve AML hastaları arasında karşılaştırıldığında total kolesterol düzeyi (p=0,002) ve LDL düzeyi (p=0,007) ALL hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
19. Tanı anında 43 hastanın D vitamini değerleri incelendiğinde; D vitamini eksikliği (<12 µg/L) olan 23 (%53,5) hasta, D vitamini yetersizliği (12-20 µg/L) olan 17 (%39,5) hasta olduğu görüldü.
20. Homosistein düzeyine bakılan 34 hastanın 21'inde (%61,8) homosistein yüksekliği izlendi.
21. ALL hastalarının %27,8'inde (n=10), AML hastalarının %33,3'ünde (n=3) vitamin B12 eksikliği; ALL hastalarının %20'sinde (n=7), AML

hastalarının %22,2'sinde (n=2) folik asit eksikliği saptandı. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da ALL hastalarında AML hastalarına göre vitamin B12 düzeyi düşük saptandı. Hastaların %68,4'ünde (n=26), ALL hastalarının %67,7'sinde (n=21) ve AML hastalarının %71,4'ünde (n=5) A vitamini eksikliği görüldü.

22. Akut lösemi tanılı 45 hastanın 11'inin (%24,4) tanı anındaki postero-anterior akciğer grafisi (PAAG) incelemelerinde mediasten genişlemesi mevcuttu. On bir hastanın 9'u (%25) ALL, 2'si (%22,2) AML tanılı idi. PAAG'de mediasten genişlemesi olan ALL hastalarına bakıldığında ise 7'sinin T-ALL tanılı olduğu görüldü. Sadece T-ALL tanılı bir (%2,2) hastada mediasten basısı mevcuttu. Hiçbir hastada vena cava superior sendromuna rastlanmadı.
23. Hastaların tanı anında yapılan abdomen USG bulgularına göre; hastaların %60'ında (n=27) hepatomegali, %66,7'sinde (n=30) splenomegali saptandı. Hepatomegali ALL'li hastaların %69,4'ünde (n=25), AML'li hastaların da %22,2'sinde (n=2); splenomegali ise ALL'li hastaların %75'inde (n=27), AML'li hastaların %33,3'ünde (n=3) görüldü. ALL'li hastalarda AML'li hastalara göre hem hepatomegali (p=0,019) hem splenomegali (p=0,042) anlamlı olarak fazla saptandı.
24. Üç T-ALL tanılı erkek hastaya testiküler tutulum açısından skrotal USG yapıldı. Bir (%5) hastada testiküler tutulum izlendi.
25. Kemik grafisi çekilen 40 hastanın 28'inde (%70) kemik grafisinde toplamda 45 patolojik görünüm mevcuttu. Anormal radyografik bulgu olarak en sık %48,9 osteopeni, %17,8 sklerotik değişiklikler, %15,6 litik değişiklikler, %13,3 radyolüsen band, %4,4 fibrotik görünüm ve %2,2 kistik görünüm izlendi.
26. Tanı anında 18 hastaya kraniyal MRG yapılmış olup bu hastaların 3'ünde (%16,7) lösemik tutulum olduğu görüldü.
27. Beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri incelendiğinde; üç (%6,7) hastada BOS'ta anlamlı sayıda hücre görüldü, 3 (%6,7) hastanın BOS örneği travmatize olarak değerlendirildi; bu 6 hasta ALL tanılı idi.

28. Sekiz (%17,8) akut lösemi tanılı hastada toplamda 12 oftalmolojik bulgu görüldü. Hastalarda en sık %15,6 (n=7) ile retinal kanama saptandı, bunu %4,4 (n=2) ile retinal lösemik infiltrasyon ve %4,4 (n=2) ile retinal venlerde genişleme izledi. ALL tanılı 1 hastada altıncı sinir paralizisi nedeniyle dışa bakış kısıtlılığı vardı.
29. BOS bulguları, başvuru şikayetleri, oftalmolojik ve nörogörüntüleme bulgularına göre değerlendirildiğinde, hastaların %73,3'ü (n=33) SSS 1, %8,9'u (n=4) SSS 2 ve %17,8'i (n=8) SSS 3 olarak kabul edildi. Beş ALL ve üç AML tanılı hasta BOS bulgusu olmadan, nörogörüntüleme bulgusu ve oftalmolojik bulgulardan herhangi birine sahip olması nedeniyle SSS 3 kabul edildi.
30. Akut lösemi tanılı 45 hastanın 36'sı (%80) ALL, 9'u (%20) AML olarak değerlendirildi. ALL'li hastalar immünofenotip açısından sınıflandırıldığında 29'unun (%80,6) B-ALL, 7'sinin (%19,4) T-ALL olduğu görüldü.
31. ALL tanılı hastaların 19'u (%52,8) pre B ALL, dokuzu (%25) common B-ALL, biri (%2,8) pro B-ALL olarak; üçü (%8,3) T-ALL, üçü (%8,3) kortikal T-ALL ve biri (%2,8) pre T-ALL şeklinde sınıflandırıldı.
32. AML tanılı hastaların üçü (%33,3) AML-M5, üçü (%33,3) AML-M2, biri (%11,1) AML-M0, biri (%11,1) AML-M1 ve biri (%11,1) de AML-M4 olarak sınıflandırıldı.
33. Akut lenfoblastik lösemi hastalarının sitogenetik incelemelerinde %42,4 (n=14) bölgesel hiperdiploidi, %18,1 (n=6) t(12;21), %12,1 (n=4) CDKN2A, %6 (n=2) t(1;19) ve %6 (n=2) oranında IGH; %3'er (n=1) oranda t(9;22), KMT2A(MLL), AFF1 ve C-MYC saptandı. Hastaların %27,8'inde (n=10) sitogenetik negatifti.
34. AML hastalarının sitogenetik incelemelerinde iki hastada (%22,2) MLL; birer hastada (%11,1) bölgesel hiperdiploidi t(8;21), NPM1, FLT-3 ITD, inv(16), t(9;11), t(9;22) ve 17p13(p53) saptandı. Bir hastada ise (%11,1) sitogenetik anormallik saptanmadı.

35. ALL hastalarının %63,9'u (n=23) MRG, %36,1'i (n=13) HRG olarak değerlendirildi. AML hastalarının %66,7'si (n=6) HRG, %22,2'si (n=2) MRG ve %11,1'i (n=1) SRG olarak değerlendirildi.
36. Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların 10'u (%27,8) tanı anında, ikisinin de (%5,8) takipte yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı oldu. Yoğun bakım ünitesinde kalma süreleri tanı anında ortalama $5,7 \pm 3,7$ gün, takip esnasında ise ortalama $5,0 \pm 2,8$ gün olarak saptandı. AML hastalarının tanı anında ikisinde (%22,2) yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı oldu. Yoğun bakım ünitesinde kalma süresi ortalama $4,0 \pm 2,8$ gün olarak saptandı. Takipte hiçbir AML'li hastanın yoğun bakım ünitesinde yatış ihtiyacı gelişmedi. Akut lösemi hastalarının %26,7'sinde (n=12), başvuru anında derin anemi, hiperlökositoz/lökostaz , laboratuvar ve klinik TLS tanıları ile takipte ise tedavi ilişkili komplikasyonlar nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edildi.
37. İndüksiyon tedavisi sırasında hastaların yedisinde (%15,6) hiperürisemi, yedisinde (%15,6) hiperfosfatemi, altısında (%13,3) hipokalsemi ve dördünde (%8,9) hiperpotasemi geliştiği görüldü. ALL hastalarının yedisinde (%19,4) hiperürisemi gelişirken AML hastalarının hiçbirinde ürik asit yüksekliği görülmedi. ALL (%5,6) ve AML (%22,2) hastalarının ikisinde hiperpotasemi gözlendi. ALL hastalarının beşinde (%13,9) ve AML hastalarının ikisinde (%22,2) hiperfosfatemi görüldü. ALL hastalarının dördünde (%11,1) ve AML hastalarının ikisinde (%22,2) ise hipokalsemi izlendi. LDH değeri hastaların 20'sinde (%44,4') <500 U/L, 18'inde (%40) $500-1000$ U/L ve yedisinde (%15,6) >1000 U/L olduğu görüldü.
38. Çalışmamızda yedi (%19,4) ALL ve üç (%33,3) AML tanılı olmak üzere toplamda 10 (%22,2) hastada indüksiyon tedavisi ilişkili laboratuvara dayalı TLS geliştiği gözlendi. İki (%4,4) hastada akut böbrek hasarı ve beraberinde diyaliz ihtiyacı gelişti. Ortalama diyaliz süresi $8,5 \pm 2,1$ gün olarak saptandı. T-ALL tanılı bu iki hasta klinik TLS olarak kabul edildi. Hiçbir hastada TLS ilişkili aritmi, konvülzyon gözlenmedi.

39. TLS gelişen ALL hastalarının üçü T-ALL, dördü B-ALL tanılıydı. TLS gelişen B-ALL tanılı 4 hastanın LDH düzeyi 500-1000 U/L aralığında, T-ALL tanılı bir hastanın ise >1000 U/L idi ve bu hastada klinik TLS gelişti. TLS gelişen üç AML hastasının tümünün LDH düzeyi 500-1000 U/L aralığında idi. LTLS gelişen bir T-ALL ve bir AML tanılı hastanın başvuruda hiperlökositozu mevcuttu.
40. Hastaların %71,1'inde (n=32); ALL hastalarının %63,9'unda (n=23) ve AML hastalarının tümünde indüksiyon tedavisi esnasında febril nötropeni gelişti. AML'li hastalarda febril nötropeni gelişiminin ALL'li hastalara göre daha fazla olduğu görüldü (p=0,042). Hastaların 16'sında (%35,6) bir, yedisinde (%15,6) iki, dokuzunda (%20) üç ve üzeri febril nötropenik atak gelişti.
41. ALL'li hastaların 16'sında (%44,4) bir, altısında (%16,7) iki ve birinde (%2,8) ise üçten fazla atak görüldü. AML'li hastaların ise birinde (%11,1) iki atak, sekizinde (%88,9) üçten fazla atak görüldü. Febril nötropeni atak sayısı AML'li hastalarda ALL'li hastalara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0,001).
42. Ateşli geçirilen gün süreleri tüm hastalarda ortalama $3,1 \pm 1,9$ gündü. ALL ve AML hastaları arasında ateş süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).
43. ALL'li hastalarda ortalama pik ateş değeri $38,3 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ iken AML'li hastalarda $39,9 \pm 1,1^{\circ}\text{C}$ olarak görüldü. Pik ateş değeri AML'li hastalarda ALL'li hastalara göre daha yüksekti (p=0,008).
44. Akut lenfoblastik lösemili hastaların 18'inde (%50), AML'li hastaların ise tümüne kombine antibiyotik tedavisi uygulandı. Kombine antibiyotik tedavisinin AML'li hastalarda ALL'li hastalara göre daha fazla kullanıldığı görüldü (p=0,007).
45. ALL tanılı 13 (%36,1) ve AML tanılı 4 (%44,4) olmak üzere toplam hastaların 17'sinde (%37,8) kan kültüründe üreme saptandı. Toplamda 17 hastada 20 kan kültürü üremesi görüldü. Hastaların sekizinde (% 40) *Staphylococcus epidermidis*, üçünde (%15) *Escherichia coli*, ikisinde (%10) *Klebsiella pnömonia* izole edildi.

46. Akut lösemi hastalarının 14'ünde (%31,1); ALL tanılı hastaların 10'unda (%27,8) ve AML tanılı hastaların 4 'ünde (%44,4) kateter kültürlerinde üreme gözlemlendi. Toplamda 14 hastada 17 kateter kültürü üremesi görüldü. Kateter kültürlerinin yedisinde (%41,2) *Staphylococcus epidermidis*, ikisinde (%11,7) *Staphylococcus hominis*, ikisinde (%11,7) *Klebsiella pnömonia* izole edildi.
47. Tüm hastalar değerlendirildiğinde toplamda 11 (%24,4) hastada gram pozitif, 7 (%15,6) hastada gram negatif ve 3 (%6,7) hastada fungal kültür üremesi gözlemlendi. ALL'li hastaların üçünde (%8,3), AML'li hastaların dördünde (%44,4) gram negatif kültür üremesi saptandı. AML'li hastalarda gram negatif bakteri üremesinin ALL'li hastalara göre daha fazla olduğu görüldü ($p=0,034$).
48. İndüksiyon tedavisi sırasında 18 (%40) hastada üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), 12 (%26,7) hastada alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) ve 4 (%8,9) hastada hipoksi görüldü. ALL tanılı bir hastada CMV pnömonisi, bir hastada invaziv pulmoner aspergilloz saptandı.
49. ALL tanılı beş (%11,1) hastada ise invaziv fungal enfeksiyon saptandı; bir (%2,2) hastada septik şok görüldü.
50. On bir (%24,4) hastada ishal mevcuttu, bu hastaların dokuzu (%81,8) AML tanılı idi. ALL'li hastaların ikisinde (%5,6), AML'li hastaların üçünde (%33,3) olmak üzere toplam hastaların beşinde (%11,1) fizik muayene ve abdomen görüntülemeler doğrultusunda tiflit saptandı. ALL hastalarının dokuzunda (%25) ve AML hastalarının sekizinde (%88,9) olmak üzere toplam 17 (%37,8) hastada oral mukozit vardı.
51. AML'li hastalarda ishal ($p<0,001$), oral mukozit ($p<0,001$) ve tiflit ($p=0,047$) görülme oranı ALL'li hastalara göre anlamlı olarak daha fazla görüldü.
52. ALL tanılı ve kontrolsüz Tip 1 DM, tanı anında böbrek yetmezliği olan bir (%2,2) hasta indüksiyon tedavisi sonunda invaziv fungal enfeksiyon nedeniyle exitus oldu.
53. Akut lösemi tanılı 45 hastanın 41'ine (%91,1) indüksiyon tedavisi başlangıcında ya da tedavinin ilerleyen günlerinde kateter işlemi

uygulandı. ALL'li hastalarda %36,1 (n=13), AML'li hastalarda %66,7 (n=6) olmak üzere toplamda %42,2 (n=19) oranında port kateter; ALL'li hastalarda %69,4 (n=25), AML'li hastalarda %55,6 (n=5) olmak üzere toplamda % 66,7 (n=30) oranında SVK takıldığı saptandı.

54. Hastalara ortalama 2 (1-27) günde SVK, 35 (1-50) günde port kateter takıldığı görüldü. SVK takılma süresi, ALL tanılı hastalarda ortalama 2 (1-7) gün, AML tanılı hastalarda 7 (1-27) gün olarak gözlenirken; port kateterin takılma süresi, ALL hastalarında ortalama 29 (1-50) gün, AML hastalarında 42,5 (33-49) gün idi. AML'li hastalarda port kateter takılmasının ALL'li hastalara göre daha ileri tarihte olduğu saptandı (p=0,022).
55. Toplamda 14 (%34,1) hastanın kateterinde trombus, 1 (%2,2) hastada ise intrakraniyal tromboz mevcuttu; 10 (%24,4) hastaya antikoagülan tedavi başlandı.
56. İndüksiyon tedavisi ilişkili olarak ALL'li hastaların 20'sinde (%55,6) nöropati, ikisinde (%5,6) hem nöropati hem de miyopati gözlemlendi. AML tanılı hastalarda nöropati ve miyopati izlenmedi. Nöropati olarak değerlendirilen 20 (%55,6) hastaya da tedavi olarak B6 vitamini başlandı.
57. İndüksiyon tedavisi süresince ALL tanılı 10 (%27,8), AML tanılı üç (%33,3) olmak üzere toplamda 13 (%28,9) hastada hiponatremi ve ALL tanılı iki (%4,4) hastada uygunsuz ADH sendromu (SIADH) geliştiği saptandı.
58. ALL tanılı hastaların 12'sinde (%33,3) ve AML tanılı hastaların üçünde (%33,3) olmak üzere toplamda 15 (%33,3) hastada geçici hiperglisemi gözlemlendi. Hastaların 13'ünde (%86,7) diyabetik diyet ile normoglisemi sağlanırken ALL tanılı iki (%13,3) hastada insülin tedavisi uygulandı.
59. İndüksiyon tedavisi sonrası ALL tanılı 25 hastanın ACTH düzeyi ortalama 16,7 (0,1-77,2) ng/L, kortizol düzeyi 6,4 (0,05-22,5) µg/dL idi. Bu hastaların 15'inde (%60) kortizol düşüklüğü gözlemlendi. İki (%5,6) hastada adrenal yetmezlik ilişkili klinik bulgu geliştiği görüldü. Kortizol düşüklüğü olan hastalarda adrenal yetmezlik ilişkili klinik bulgu gelişimi

%13,3 (2/15) olarak saptandı. Bu hastaların 14'üne (%93,3) hidrokortizon tedavisi başlandı.

60. Akut lösemi tanılı hastaların 38'inde (%84) transaminaz yüksekliği saptandı. Transaminaz yüksekliğinin başlaması ortalama 9 (1-63) gün olarak saptandı. Toplamda 31 (%68,9) hastada destek tedavi ihtiyacı gelişti. Bu hastalara tedavide %58,9 (n=30) oranında ursodeoksikolik asit (UDCA), %23,5 (n=12) oranında n-asetil sistein (NAC) ve %17,6 (n=9) oranında deve diken ekstre (silmarin) uygulandı.
61. Bir (%2,2) hastada transaminaz yüksekliği ile eş zamanlı albümin düşüklüğü görüldü. Hipoalbuminemi T-ALL tanılı hastada indüksiyon tedavisinde deksametazon kullanımı ile ilişkilendirildi. Hiçbir hastada karaciğer yetmezliği ilişkili koagülasyon bozukluğu görülmeydi.
62. NCI-CTCAE hepatobilyer toksisite sınıflamasına göre 13 (%28,9) hasta grade-3, 3 (%6,7) hasta grade-4 olarak değerlendirildi. İndüksiyon tedavisinin toplamda 16 (%35,6) hastada ciddi hepatobilyer toksisiteye neden olduğu görüldü. Hiçbir hastada pankreatit izlenmedi.
63. İndüksiyon tedavisi ilişkili ALL hastalarının 19'unda (%52,8) hipertansiyon geliştiği görüldü. Hipertansiyonun ortalama 4 (1-35) günde başladığı görüldü. Hastaların tümü tekli antihipertansif tedavi ile kontrol altına alındı.
64. Hiçbir AML hastasında hipertansiyon gelişmedi. ALL'li hastalarda tedaviye bağlı hipertansiyon gelişimi ve tedavi başlanması anlamlı olarak yüksekti (p=0,006).
65. Hastaların sekizinde (%17,8) indüksiyon tedavisi ilişkili ilaç alerjisi geliştiği gözlemlendi.
66. ALL tanılı beş (%13,9) hastada altı kez ilaç alerjisi gelişti. Alerjik reaksiyon gelişmesine en sık neden olan ilaç %50 (n=3) oranında L-asparajinaz idi. AML tanılı iki (%66,7) hastada meropenem, bir (%33,3) hastada piperasilin-tazobaktam ile alerjik reaksiyon geliştiği görüldü.
67. Alerjik reaksiyonlarda %17,8 (n=8) oranda en sık cilt bulgusu görüldü. Bir hastada cilt, solunum bulguları ve hipotansiyon ile, bir hastada cilt ve

GI bulgular ile toplamda iki ALL tanılı (%4,4) hastada anafilaksi geliştiği gözlemlendi.

68. İndüksiyon tedavisi süresince ALL tanılı 19 (%52,8), AML tanılı üç (%33,3) olmak üzere toplamda 22 (%48,9) hastada uyum bozukluğu geliştiği görüldü. ALL hastalarındaki bu durum steroid ilişkili afektif bozuklukla ilişkilendirildi. Dokuz (%40,9) hastaya çocuk psikiyatristinin önerisiyle medikal tedavi başlandı, diğer hastaların ailelerine davranış terapileri önerildi.
69. Hastalara ortalama dört (1-13) kez toplamda 230 kez eritrosit süspansiyonu (ES) uygulandı. ES transfüzyonu yapılan ortalama hemoglobin değeri $7,3 \pm 0,9$ gr/dl (min: 3,6 gr/dl, max: 9,4 gr/dl) idi.
70. Akut lösemi tanılı 38 (%84,4) hastaya ortalama altı (1-23) kez, toplamda 290 ünite trombosit süspansiyonu (TS) verildi. TS transfüzyonu gerektiren trombosit düzeyi ortalama $26879 \pm 13811 / \text{mm}^3$ (min: 1000/ mm^3 , max: 89000/ mm^3) idi.
71. Akut lösemi tanılı 26 (%57,8) hastanın tanı ve indüksiyon tedavisi süresince taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonuna ihtiyacı oldu. Hastalarda ortalama iki (1-14) kez TDP transfüzyonu verildi. TDP transfüzyonu gerektiren fibrinojen düzeyi en düşük 65 mg/dl, en yüksek 131 mg/dl olmak üzere ortalama 87 ± 16 mg/dl olarak saptandı.
72. Akut lösemi tanılı 16 (%35,6) hastanın tanı ve indüksiyon tedavisi süresince kriyopresipitat transfüzyonuna ihtiyacı oldu. Hastalara ortalama iki (1-6) kez kriyopresipitat transfüzyonu verildi. Kriyopresipitat transfüzyonu gerektiren fibrinojen düzeyi ortalama $84,4 \pm 15,4$ mg/dl olarak saptandı.
73. Akut lenfoblastik lösemi tanılı bir (%2,8), AML tanılı bir (%11,1) hastada olmak üzere akut lösemi hastalarının %4,4'ünde (n=2) transfüzyon ilişkili reaksiyon geliştiği görüldü.
74. Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarının 8. gün periferik kan örnekleri değerlendirildiğinde; mutlak blast sayısı (ABS) $<1000 / \mu\text{l}$ olan hasta sayısı 32 (%88,9), $>1000 / \mu\text{l}$ olan hasta sayısı 4 (%11,1) idi. 8. gün periferik kanda ABS'ye göre hastalarda %88,9 (n=32) oranında

prednizona iyi yanıt (PGR) ve %11,1 (n=4) oranında prednizona kötü yanıt (PPR) görüldü. ALL hastalarında 15. günde kemik iliği 28 (%77,8) hastada M2; 15. gün MRD %63,9 (n=23) oranında $\leq$ %0,1 ve 33. gün MRD %83 (n=29) oranında $\leq$ %0,01 idi.

75. AML hastalarında hem 1. hem 2. indüksiyon sonunda değerlendirilen MRD dört (%44,6) hastada $\leq$ %0,1 idi.

76. İndüksiyon tedavisi sonunda akut lösemi tanılı hastaların %93,2'si (n=41); ALL tanılı hastaların %97,2'si (n=35) ve AML tanılı hastaların %77,8'si (n=7), remisyonda olarak değerlendirildi.



KAYNAKLAR

1. Seth R, Singh A. Leukemias In Children. The Indian Journal of Pediatrics. 2015;82:817-24.
2. Hutter JJ. Childhood leukemia. Pediatrics in review. 2010;31(6):234-41.
3. Pui C-H. Cell biology and pathobiology. In: Behm FG, editor. Childhood Leukemias2012. p. 72-112.
4. Hamid GA. Acute leukemia clinical presentation. Leukemia. 2013;75.
5. Rose-Inman H, Kuehl D. Acute Leukemia. Hematology/Oncology Clinics. 2017;31(6):1011-28.
6. Kaplan JA. Leukemia in children. Pediatrics in review. 2019;40(7):319-31.
7. Pui C-H. Complications and supportive care. In: Scott C. Howard RCR, and Ching-Hon Pui, editor. Childhood Leukemias2012. p. 660-700.
8. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. Journal of clinical oncology. 2012;30(14):1663-9.
9. Bernbeck B, Wüller D, Janssen G, Wessalowski R, Göbel U, Schneider D. Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice. Klinische Pädiatrie. 2009;221(06):369-73.
10. Béné MC, Bernier M, Castoldi G, Faure GC, Knapp W, Ludwig W-D, et al. Impact of immunophenotyping on management of acute leukemias. Haematologica. 1999;84(11):1024-34.
11. Orfao A, Chillón MC, Bortoluci AM, López-Berges MC, García-Sanz R, Gonzalez M, et al. The flow cytometric pattern of CD34, CD15 and CD13 expression in acute myeloblastic leukemia is highly characteristic of the presence of PML-RARalpha gene rearrangements. Haematologica. 1999;84(5):405-12.
12. Liu S, Hu B, Zhang J. Epidemiological characteristics and influencing factors of acute leukemia in children and adolescents and adults: a large population-based study. Hematology. 2024;29(1):2327916.
13. Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk Çağında Akut Lenfoblastik Lösemi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2018;27(4):483-99.

14. Philip Lanzkowsky JDF, Jeffrey M. Lipton. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Carroll PMPaWL, editor. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology Seventh Section 2022. p. 413-38.
15. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental health perspectives*. 2007;115(1):138-45.
16. Wiemels J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chemico-biological interactions*. 2012;196(3):59-67.
17. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2020;395(10230):1146-62.
18. Fujita TC, Sousa-Pereira N, Amarante MK, Watanabe MAE. Acute lymphoid leukemia etiopathogenesis. *Molecular Biology Reports*. 2021;48:817-22.
19. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2013;381(9881):1943-55.
20. Philip Lanzkowsky JDF, Jeffrey M. Lipton. Acute Myeloid Leukemia. In: Kessel ARaR, editor. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology Seventh Section 2022. p. 439-58.
21. Rabin K, Gramatges M, Margolin J. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Seventh edition, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Wolters Kluwer, Philadelphia. 2016.
22. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
23. Uzunhan TA, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. *Çocuk Dergisi*. 2012;12(1):6-15.
24. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(7):2292-302.
25. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2009;23(4):655-74.
26. Roganovic J. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Leukemia*. 2013:39-74.
27. Abbott B, Rubnitz J, Tong X, Srivastava D, Pui C, Ribeiro R, Razzouk B. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia*. 2003;17(11):2090-6.

28. Robert J. Arceci IMH, Owen P. Smith. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Hann OPSaIM, editor. Pediatric Hematology, Third Edition 2006. p. 450-82.
29. Pui C-H. History and general issues. In: Pui MOaC-H, editor. Childhood Leukemias 2012. p. 21-48.
30. Seibel NL. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. ASH Education Program Book. 2008;2008(1):374-80.
31. Radhakrishnan V, Thampy C, Ganesan P, Rajendranath R, Ganesan TS, Rajalekshmy K, Sagar TG. Acute myeloid leukemia in children: experience from tertiary cancer centre in India. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2016;32:257-61.
32. Özdemir ZC, Traininig G. Assessment of hematological toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia, receiving treatment with ALL IC-BFM 2009 protocol. Open Access Library Journal. 2017;4(08):1.
33. Robert J. Arceci IMH, Owen P. Smith. Acute Myeloid Leukemia. In: Leslie S. Kean RJAaWGW, editor. Pediatric Hematology, Third Edition 2006. p. 360-83.
34. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatrics International. 2018;60(1):4-12.
35. Derneği TH. AML-pdf www.thd.org.tr 2021 [
36. Pommert L, Margossian S, Burke M. Diagnosis and treatment-related complications of acute leukemia. Critical Care of the Pediatric Immunocompromised Hematology/Oncology Patient: An Evidence-Based Guide. 2019:9-28.
37. Naeem B, Moorani KN, Anjum M, Imam U. Tumor lysis syndrome in pediatric acute lymphoblastic leukemia at tertiary care center. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2019;35(4):899.
38. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C, et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. The Lancet Oncology. 2016;17(6):e231-e9.
39. Caniza MA, Odio C, Mukkada S, Gonzalez M, Ceppi F, Chaisavaneeyakorn S, et al. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. Expert review of hematology. 2015;8(5):627-45.
40. Vietti TJ, Ragab AH. Complications and total care of a child with acute leukemia. Cancer. 1975;35(S3):1007-14.

41. Philip Lanzkowsky JDF, Jeffrey M. Lipton. Supportive Care of Patients with Cancer. In: Feusner AKAAJ, editor. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology Seventh Section 2022. p. 675-711.
42. Chan KW. Acute lymphoblastic leukemia. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2002;32(2):40-9.
43. McCormick MC, Litt JS, Smith VC, Zupancic JA. Prematurity: an overview and public health implications. Annual review of public health. 2011;32(1):367-79.
44. Kline MW. Chapter 161: Disorders of Lipid and Lipoprotein Metabolism. In: Craigen LAUWJ, editor. Rudolph's Pediatrics 2018. p. 2355-88.
45. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. European journal of clinical nutrition. 2020;74(11):1498-513.
46. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. The Journal of pediatrics. 2001;138(1):10-7.
47. Henter J-I, Sieni E, Eriksson J, Bergsten E, Hed Myrberg I, Canna S, et al. Diagnostic guidelines for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis revisited. Blood Journal. 2024;blood. 2024025077.
48. Rizzari C, Szczepanski T, Ampatzidou M, Gotti G, Stutterheim J. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Standard Clinical Practice Protocol 2023.
49. Reinhardt D. Recommendations for diagnostics, therapy and follow-up care of children and adolescents with Acute Myeloid Leukemia (AML) 2019 2019.
50. Sutherland SM, Kwiatkowski DM. Acute kidney injury in children. Advances in Chronic Kidney Disease. 2017;24(6):380-7.
51. Duman M, Şevketoğlu E, Arslanköylü AE, Köroğlu TF, Yılmaz HL, Saz U, et al. Çocuklarda sepsis ve septik şok protokolü. Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği. 2018:1-22.
52. Grubu ÇAÇ, Şıklar Z, Yıldız M, Yıldırım R, Baş F. Santral Adrenal Yetmezlik Nedenleri ve Tanı Yaklaşımı. 2023:155-71.
53. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. The American journal of medicine. 1957;23(4):529-42.
54. Shah S. Common terminology criteria for adverse events. National Cancer Institute: USA. 2022;784:785.

55. Demir AM, Yaman A, Hızal G, Ateş BB, Kırsacıoğlu CT, Ece D, et al. Kolestazlı Çocuklarda Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Yaş Gruplarına Göre Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2020;14(5):385-90.
56. Orhan F, Civelek E, Şahiner ÜM, Arga M, Can D, Çaliskaner AZ, et al. Anafilaksi: Türk Ulusal Rehberi 2018. *Asthma Allergy Immunology/Astim Allerji Immunoloji*. 2018;16.
57. Tebbi CK. Etiology of acute leukemia: A review. *Cancers*. 2021;13(9):2256.
58. Karbuz A, Yaralı N, Işık P, Bay A, Kara A, Tunç B. Akut Lösemi Hastalarının Demografik Özellikleri ve Tedavi Sırasında Görülen Komplikasyonları: Tek Merkez Deneyimi. *Journal of Pediatric Disease/Cocuk Hastaliklari Dergisi*. 2017;11(1).
59. Toret E, Kar YD, Turhan AB, Özdemir ZC, Bör Ö. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tanı ve Laboratuvar Özellikleri. *Osmangazi Tıp Dergisi*. 2020;42(3):296-300.
60. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC cancer*. 2011;11:1-11.
61. Yümlü K. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2015;16(1):83-90.
62. Bajel A, George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha M, Srivastava A, Chandy M. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in India using a BFM protocol. *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(5):621-5.
63. Caughey RW, Michels KB. Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence. *International Journal of Cancer*. 2009;124(11):2658-70.
64. Milne E, Greenop KR, Metayer C, Schüz J, Petridou E, Pombo-de-Oliveira MS, et al. Fetal growth and childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from the childhood leukemia international consortium. *International journal of cancer*. 2013;133(12):2968-79.
65. Sergeantanis TN, Thomopoulos TP, Gialamas SP, Karalexi MA, Biniaris-Georgallis S-I, Kontogeorgi E, et al. Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age. *European journal of epidemiology*. 2015;30:1229-61.
66. Nematollahi P, Arabi S, Mansourian M, Yousefian S, Moafi A, Mostafavi SN, et al. Environmental risk factors for pediatric acute leukemia: methodology and early findings. *International Journal of Preventive Medicine*. 2023;14(1):103.

67. Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist K. Perinatal and familial risk factors for acute lymphoblastic leukemia in a Swedish national cohort. *Cancer*. 2015;121(7):1040-7.
68. Perrillat F, Clavel J, Jaussent I, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, et al. Family cancer history and risk of childhood acute leukemia (France). *Cancer Causes & Control*. 2001;12:935-41.
69. Zierhut H, Linet MS, Robison LL, Severson RK, Spector L. Family history of cancer and non-malignant diseases and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. *Cancer epidemiology*. 2012;36(1):45-51.
70. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(10):894-901.
71. Aytekin SE, Aytekin G, Tokgoz H, Caliskan U. Single center 10 years' experience of acute lymphoblastic leukemia in childhood: Retrospective cohort study. 2019.
72. Clarke RT, Jones CH, Mitchell CD, Thompson MJ. 'Shouting from the roof tops': a qualitative study of how children with leukaemia are diagnosed in primary care. *BMJ open*. 2014;4(2):e004640.
73. Harpani P, Parmar B, Makwana A. Clinicopathological profile of acute leukemia in children. *J Nepal Paediatr Soc*. 2012;32(2):95-8.
74. Elmas S, lenfoblastik Lösemi YSA. Lösemiler. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2004;26:372-85.
75. Kittivisuit S, Jongthitnon N, Sripornsawan P, Songthawee N, Chavananon S, Limratchapong C, et al. Hyperleukocytosis in childhood acute leukemia: early complications and survival outcomes. *Cancers*. 2023;15(12):3072.
76. Akın OA. Aydın'da Akut Lösemili Çocuklarda Klinik, Moleküler ve Sitogenetik Özelliklerin Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. AYDIN: T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.
77. Mogensen PR, Grell K, Schmiegelow K, Overgaard UM, Wolthers BO, Mogensen SS, et al. Dyslipidemia at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *PloS One*. 2020;15(4):e0231209.
78. Penkert RR, Jones BG, Tang L, Su Y, Jeha S, Yang J, et al. Association of Vitamin A and D Deficiencies with Infectious Outcomes in Children Undergoing Intensive Induction Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Journal of Pediatrics*. 2024;114:148.

79. de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food and nutrition bulletin*. 2008;29(2_suppl1):S238-S44.
80. Volkov I. The master key effect of vitamin B12 in treatment of malignancy–A potential therapy? *Medical hypotheses*. 2008;70(2):324-8.
81. Moulik NR, Kumar A. Are concerns about folic acid supplementation in children with acute lymphoblastic leukemia justified? *Indian Pediatrics*. 2014;51(9):754-5.
82. Sehgal S, Sharma S, Chandra J, Nangia A. Coagulation profile at diagnosis in patients with acute lymphoblastic leukemia. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016;83:1082-6.
83. Ribeiro RC, Pui C-H. The clinical and biological correlates of coagulopathy in children with acute leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1986;4(8):1212-8.
84. Vadivelu MK, Damodaran S, Solomon J, Rajaseharan A. Distribution of ABO blood groups in acute leukaemias and lymphomas. *Annals of hematology*. 2004;83:584-7.
85. Alavi S, Ashraf H, Rashidi A, Hosseini N, Abouzari M, Naderifar M. Distribution of ABO blood groups in childhood acute leukemia. *Pediatric hematology and oncology*. 2006;23(8):611-7.
86. Riquelme V, García C. Imaging studies in early diagnosis of childhood leukemia. *Rev Chil Radiol*. 2012;18(1):24-9.
87. Robazzi TC, Silva LR, Mendonça N, Barreto JH. Gastrointestinal manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*. 2008;38(2):126-32.
88. Irfan B, Zhailaubaeva A, Tashenova G, Tulebayeva A, Bulabaeva G. Extramedullary Symptoms at The Initial Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Interdisciplinary Approaches to Medicine*. 2023;4(1):4-9.
89. Ojala AE, Lanning FP, Lanning BM. Abdominal sonographic findings at primary diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children: a comparison with different clinical risk factors. *Pediatric hematology and oncology*. 1995;12(4):355-61.
90. Rahat-ul-Ain Kashif MF, Anwar S. Pediatric Malignant Mediastinal Masses. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2019;29(3):258-62.
91. Smith WT, Shiao KT, Varotto E, Zhou Y, Iijima M, Anghelescu DL, et al. Evaluation of Chest Radiographs of Children with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Journal of pediatrics*. 2020;223:120-7. e3.

92. Nguyen HTK, Terao MA, Green DM, Pui CH, Inaba H. Testicular involvement of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Diagnosis, biology, and management. *Cancer*. 2021;127(17):3067-81.
93. Hijiya N, Liu W, Sandlund J, Jeha S, Razzouk B, Ribeiro R, et al. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia*. 2005;19(8):1399-403.
94. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *Journal of pediatric orthopaedics*. 2008;28(1):20-8.
95. Mostoufi-Moab S, Halton J. Bone morbidity in childhood leukemia: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Current osteoporosis reports*. 2014;12:300-12.
96. Riccio I, Marcarelli M, Del Regno N, Fusco C, Di Martino M, Savarese R, et al. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia. *Journal of Pediatric Orthopaedics B*. 2013;22(3):264-9.
97. Chefchaouni C, Belmekki M, Hajji Z, Tahiri H, Amrani R, El Bakkali M, Berraho A. Ophthalmic manifestations of acute leukemia. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2002;25(1):62-6.
98. Reddy S, Jackson N. Retinopathy in acute leukaemia at initial diagnosis: correlation of fundus lesions and haematological parameters. *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2004;82(1):81-5.
99. Kincaid MC, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukemia. *Survey of ophthalmology*. 1983;27(4):211-32.
100. Orhan B, Malbora B, Bayar SA, Avcı Z, Alioğlu B, Özbek N. Ophthalmologic findings in children with leukemia: a single-center study. *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2016;46(2):62.
101. Russo V, Scott I, Querques G, Stella A, Barone A, Delle Noci N. Orbital and ocular manifestations of acute childhood leukemia: clinical and statistical analysis of 180 patients. *European journal of ophthalmology*. 2008;18(4):619-23.
102. Ranta S, Palomäki M, Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Mellgren K, et al. Role of neuroimaging in children with acute lymphoblastic leukemia and central nervous system involvement at diagnosis. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017;64(1):64-70.
103. Pui C-H, Dahl GV, Kalwinsky DK, Look AT, Mirro J, Dodge RK, Simone JV. Central nervous system leukemia in children with acute nonlymphoblastic leukemia. 1985.

104. Kobayashi R, Tawa A, Hanada R, Horibe K, Tsuchida M, Tsukimoto I, Group JCACS. Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2007;48(4):393-8.
105. Bisschop M, Revesz T, Bierings M, Van Weerden J, Van Wering E, Hählen K. Extramedullary infiltrates at diagnosis have no prognostic significance in children with acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2001;15(1):46-9.
106. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. *Pediatric blood & cancer*. 2010;55(3):414-20.
107. Burger B, Zimmermann M, Mann G, Kuhl J, Loning L, Riehm H, et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(2):184-8.
108. Celik F. 18 Yıllık Sürede Takip Edilen Akut Lösemi Tanılı Çocuk Olguların Analizi [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi; 2019.
109. Sadiq MA, Shamsad GU, Ali N, Ghani E, Ahmed S, Arshad M. Haematological Manifestations and Frequency of Fab Subtypes in Patients of Acute Myeloid Leukaemia: A Single Center Study: Fab Subtypes in AML. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. 2015;65(5):610-515.
110. Öztürk DST. 1997-2017 Yılları Arasında Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde Takip Edilen Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloblastik Lösemi Tanılı Olguların Retrospektif Analizi.
111. Radtke I, Mullighan CG, Ishii M, Su X, Cheng J, Ma J, et al. Genomic analysis reveals few genetic alterations in pediatric acute myeloid leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(31):12944-9.
112. Güneş AM, Ören H, Baytan B, Bengoa ŞY, Evim MS, Gözmen S, et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Annals of hematology*. 2014;93:1677-84.
113. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: factors influencing treatment and outcome: a single center experience. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2010;32(8):e317-e22.
114. Arslantaş E, Ayçiçek A, Karagenç AÖ, Tekgündüz SA, Yıldırğan D, Güçer TNT, et al. Çocukluk Çağı Akut Miyeloid Lösemisinde Tedavi Sonuçları: Tek Merkez Deneyimi.

115. Piastra M, Fognani G, Franceschi A, The OBOT, Oncology IINFICIP. Pediatric Intensive Care Unit admission criteria for haemato-oncological patients: a basis for clinical guidelines implementation. *Pediatric reports*. 2011;3(2).
116. Ranta S, Broman LM, Abrahamsson J, Berner J, Fläring U, Myrberg IH, et al. ICU Admission in children with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: prevalence, outcome, and risk factors. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2021;22(12):1050-60.
117. Ranta S, Broman LM, Abrahamsson J, Karlsson L, Norén-Nyström U, Palle J, et al. High need for intensive care in paediatric acute myeloid leukaemia: A population-based study. *Acta Paediatrica*. 2022;111(11):2235-41.
118. Cheung WL, Hon KL, Fung CM, Leung AK. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs in Context*. 2020;9.
119. Truong TH, Beyene J, Hitzler J, Abba O, Maloney AM, Weitzman S, Sung L. Features at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for tumor lysis syndrome. *Cancer*. 2007;110(8):1832-9.
120. Xue Y, Chen J, Gao S, Zhai X, Wang N, Gao J, et al. Clinical characteristics of tumor lysis syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Scientific Reports*. 2021;11(1):9656.
121. Dutcher JP, Schiffer C, Wiernik P. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. *Journal of Clinical Oncology*. 1987;5(9):1364-72.
122. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Gamis AS. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*. 2012;97(11):1770.
123. Chen K-H, Liu H-C, Liang D-C, Hou J-Y, Huang T-H, Chang C-Y, Yeh T-C. Minimally early morbidity in children with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis treated with prompt chemotherapy without leukapheresis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014;113(11):833-8.
124. Kishimoto K, Kobayashi R, Ichikawa M, Sano H, Suzuki D, Yasuda K, et al. Risk factors for tumor lysis syndrome in childhood acute myeloid leukemia treated with a uniform protocol without rasburicase prophylaxis. *Leukemia & Lymphoma*. 2015;56(7):2193-5.
125. Carlesse F, de Sousa AVL. Infections in children and adolescents with Acute Leukemia. *EJC Paediatric Oncology*. 2024;3:100142.
126. Bochennek K, Hassler A, Perner C, Gilfert J, Schöning S, Klingebiel T, et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased

mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. Blood cancer journal. 2016;6(1):e382-e.

127. Zengin E, Sarper N, Gelen SA, Demirsoy U, Karadoğan M, Kılıç SÇ, et al. High infection-related mortality in pediatric acute myeloid leukemia without preventive antibiotics and antifungals: Retrospective cohort study of a single center from a middle-income country. Turkish Journal of Hematology. 2017;34(4):340.
128. Miller LH, Keller F, Mertens A, Klein M, Allen K, Castellino S, Woods WG. Impact of fluid overload and infection on respiratory adverse event development during induction therapy for childhood acute myeloid leukemia. Pediatric blood & cancer. 2019;66(12):e27975.
129. Afzal S, Ethier M-C, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, Richardson SE, et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. The Pediatric infectious disease journal. 2009;28(12):1064-8.
130. Meir HM, Balawi IA, Meer HM, Nayel H, Al-Mobarak MF. Fever and granulocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia under induction therapy. Saudi Med J. 2001;22(5):423-7.
131. da Silva PSL, Waisberg J. Induction of life-threatening supraventricular tachycardia during central venous catheter placement: an unusual complication. Journal of Pediatric Surgery. 2010;45(8):e13-e6.
132. Loh AHP, Chui CH. Port-A-Cath insertions in acute leukemia: does thrombocytopenia affect morbidity? Journal of pediatric surgery. 2007;42(7):1180-4.
133. Handrup MM, Møller JK, Frydenberg M, Schrøder H. Placing of tunneled central venous catheters prior to induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatric blood & cancer. 2010;55(2):309-13.
134. Campbell R, Marshall W, Chessells JM. Neurological complications of childhood leukaemia. Archives of Disease in Childhood. 1977;52(11):850-8.
135. Aytaç S, Yetgin S, Tavil B. Acute and long-term neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia. The Turkish journal of pediatrics. 2006;48(1):1-7.
136. Ochs JJ. Neurotoxicity due to central nervous system therapy for childhood leukemia. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 1989;11(1):105.
137. Rahiman EA, Rajendran A, Sankhyan N, Singh P, Muralidharan J, Bansal D, Trehan A. Acute neurological complications during acute lymphoblastic leukemia therapy: A single-center experience over 10 years. Indian Journal of Cancer. 2021;58(4):545-52.

138. Aydin Köker S, Gözmen S, Demirağ B, Ünalp A, Karapinar TH, Oymak Y, et al. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a single-center experience. *Neurological Sciences*. 2021;1-6.
139. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with increased infectious complications in childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(3):387-92.
140. Ali NA, O'Brien Jr JM, Blum W, Byrd JC, Klisovic RB, Marcucci G, et al. Hyperglycemia in patients with acute myeloid leukemia is associated with increased hospital mortality. *Cancer*. 2007;110(1):96-102.
141. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(1):73-8.
142. Eghbali A, Rahimi Afzal R, Eghbali A, Karbalaie A, Shabani Fouladi B, Sanatkar SA. The effect of hyperglycemia during induction chemotherapy on the prognosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Canon Journal of Medicine*. 2023;4(2):50-4.
143. Howard SC, Pui C-H. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood reviews*. 2002;16(4):225-43.
144. Seetharam S, Thankamony P, Gopakumar KG, Krishna KJ. Higher incidence of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion during induction chemotherapy of acute lymphoblastic leukemia in indian children. *Indian Journal of Cancer*. 2019;56(4):320-4.
145. Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, Mlynarski W. Severe hyponatremia in a single-center series of 84 homogenously treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2017;39(2):e54-e8.
146. Einaudi S, Bertorello N, Masera N, Farinasso L, Barisone E, Rizzari C, et al. Adrenal axis function after high-dose steroid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2008;50(3):537-41.
147. Mahachoklertwattana P, Vilaiyuk S, Hongeng S, Okascharoen C. Suppression of adrenal function in children with acute lymphoblastic leukemia following induction therapy with corticosteroid and other cytotoxic agents. *The Journal of pediatrics*. 2004;144(6):736-40.
148. Schmiegelow K, Müller K, Mogensen SS, Mogensen PR, Wolthers BO, Stoltze UK, et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Research*. 2017;6.

149. Denton CC, Rawlins YA, Oberley MJ, Bhojwani D, Orgel E. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens. *Pediatric blood & cancer*. 2018;65(3):e26891.
150. Joanna SY, Chambers TM, Getz KD, Miller TP, Burrows E, Daves MH, et al. A report from the Leukemia Electronic Abstraction of Records Network on risk of hepatotoxicity during pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment. *haematologica*. 2022;107(5):1185.
151. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. *Pediatric nephrology*. 2012;27:1059-66.
152. Malhotra P, Kapoor G, Jain S, Garg B. Incidence and risk factors for hypertension during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *Indian Pediatrics*. 2018;55:877-9.
153. Bakk I, Koch T, Stanek J, O'Brien SH, Reed S. Steroid-induced hypertension during induction chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in US children's hospitals. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2018;40(1):27-30.
154. Gupta S, Wang C, Raetz EA, Schore R, Salzer WL, Larsen EC, et al. Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology*. 2020;38(17):1897-905.
155. Schmidt M-P, Ivanov A-V, Coriu D, Miron I-C. L-Asparaginase toxicity in the treatment of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(19):4419.
156. Battistel AP, Rocha BSd, Santos MTd, Daudt LE, Michalowski MB. Allergic reactions to asparaginase: retrospective cohort study in pediatric patients with acute lymphoid leukemia. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2021;43:9-14.
157. Sharan P, Mehta M, Chaudhry V. Psychiatric morbidity in children suffering from acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric hematology and oncology*. 1999;16(1):49-54.
158. de Vries MA, van Litsenburg RR, Huisman J, Grootenhuis MA, Versluys AB, Kaspers GJL, Gemke RJ. Effect of dexamethasone on quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia: a prospective observational study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008;6:1-8.
159. Vossoughi S, Perez G, Whitaker BI, Fung MK, Stotler B. Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions. *Transfusion*. 2018;58(1):60-9.
160. Sun J-B, Lu Y-Y, Huang L-L, Yu Q-Q, Tu S-J, Xie Z-W. Characteristics of blood transfusion during induction remission in children with acute

- lymphoblastic leukemia: a single-center retrospective investigation. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2020;42(6):e410-e5.
161. Alkayed K, Al Hmood A, Madanat F. Prognostic effect of blood transfusion in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood research*. 2013;48(2):133.
 162. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24(2):265-84.
 163. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984–1999. *Leukemia*. 2010;24(2):383-96.
 164. Oudot C, Auclerc M-F, Levy V, Porcher R, Piguet C, Perel Y, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(9):1496-503.
 165. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C, De Lorenzo P, Klingebiel T, Peters C, et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *The Lancet*. 2005;366(9486):635-42.
 166. Jovanovska A, Kocheva S, Trajkova-Antevska Z, Coneska-Jovanova B, Panovska-Stavridis I, Stankovikj S, et al. Clinical significance of minimal residual disease at the end of remission induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(17):2818.
 167. Nath UK, Kumar K, Gupta A, Benson R, Kachhwaha DA. Measurable Residual Disease Results & Survival with Augmented Early Intensification Therapy in Intermediate-Risk & High-Risk Group Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated with ALL IC-BFM 2009 Protocol: A Single-Center Study from India. *Blood*. 2023;142:2881.
 168. Reedijk A, Klein K, Coebergh J, Kremer L, Dinmohamed A, de Haas V, et al. Improved survival for children and young adolescents with acute myeloid leukemia: a Dutch study on incidence, survival and mortality. *Leukemia*. 2019;33(6):1349-59.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onam Formu

ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME VE ETİK KURULU				
Araştırmanın Açık Adı		Yeni Tanı Akut Lösemilerde Hastalık ve İndüksiyon Tedavisi İlişkili Komplikasyonların Değerlendirilmesi		
Çalışmaya Etik Kurul Tarafından Verilen Numara/Kod		AEŞH-BADEK-2024-267		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Etlik Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme ve Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Varlık Mh. Halil Sezai Erkut Cc. No:5 Etlik/ANKARA		
	TELEFON	0312 797 00 00/ 123098		
	E-POSTA	etiksh.etikkurul@saglik.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Doç. Dr. Ali FETTAH		
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Çocuk Hematoloji		
	Sorumlu Araştırmacının Bulunduğu Merkez/Klinik	Ankara Etlik Şehir Hastanesi		
	Araştırmanın Amacı	Tez ☒ Akademik ☐		
	Tez Sahibi	Dr. Gözde MİSKUTULAR		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	PROSPEKTİF	☐	
		Analitik	☐	
		Kesitsel	☐	
		Vaka-Kontrol	☐	
		Kohort	☐	
		Metodolojik	☐	
		Anket/Ölçek	☐	
		Tanımlayıcı	☐	
		RETROSPEKTİF	☒	
Diğer ise belirtiniz :				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:AEŞH-BADEK-2024-267	Tarih: 20/03/2024		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME VE ETİK KURULU

Araştırmanın Açık Adı	Yeni Tanı Akut Lösemilerde Hastalık ve İndüksiyon Tedavisi İlişkili Komplikasyonların Değerlendirilmesi
Çalışmaya Etik Kurul Tarafından Verilen Numara/Kod	AEŞH-BADEK-2024-267

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki	
Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN (Kurul Başkanı)	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Ahmet Burak ERDEM (Kurul Başkan Yardımcısı)	Acil Tıp Kliniği	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Sibel ÖRSEL	Psikiyatri	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Ece ÜNLÜ AKYÜZ	Fizik Tedavi-Rehabilitasyon	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Ebru GÖK OĞUZ	Nefroloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Rasime Pelin KAVAK	Radyoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Prof. Dr. Ayşen Sumru KAVURT	Neonatoloji	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Emin GEMCİOĞLU	Dahiliye	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Emine ARIK	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Doç. Dr. Canan TOPÇUOĞLU	Tıbbi Biyokimya	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Dr. Öğ. Ü. Burcu KÜÇÜK BİÇER	Halk Sağlığı	Gazi Üni. Tıp Fak. Tıp Eğitimi ve Bilişimi AD	E ☐	H ☒
Uzm. Dr. Hürriyet Ekmel OLCAY	Farmakoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Mütehar CANİTEZ ORHAN	Biyomedikal	Ankara Etlik Şehir Hastanesi	E ☐	H ☒
Avukat Çiğdem GÜNERİ AYDIN	Hukukçu	S.B. Halk Sağlığı Genel Mdr.	E ☐	H ☒
Serdar YILMAZ	Sağlık Mensubu Olmayan	Emekli Bürokrat	E ☐	H ☒

20/03/2024

*:Toplantıda Bulunma

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.