

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

**UZUN SÜRELİ SAĞKALIM GÖSTEREN
ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ OLGULARINDA
TEDAVİNİN NÖROPSİKİYATRİK GEÇ
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe İpek Kalafatcılar

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

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

**UZUN SÜRELİ SAĞKALIM GÖSTEREN
ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ OLGULARINDA
TEDAVİNİN NÖROPSİKİYATRİK GEÇ
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe İpek Kalafatcılar

Danışman öğretim üyesi: Prof. Dr. Gülersu İRKEN

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından 2011/03-07 sayı ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İçindekiler.....	I-II
Tablolar Dizini.....	III-IV
Şekiller Dizini.....	V
Kısaltmalar.....	VI
Teşekkür.....	VII
Özet.....	1-2
Summary.....	3-4
1. Giriş ve Amaç.....	5-7
1.1. Giriş.....	5
1.2. Amaç.....	7
2. Genel Bilgiler.....	8-46
2.1. Lösemi tanımı.....	8
2.2. Lösemi epidemiyolojisi ve sınıflaması.....	9
2.3. Lösemi tedavisi.....	9-28
2.3.1. ALL tedavisi.....	9
2.3.1.1. Destek tedavisi.....	11
2.3.1.2. Kemoterapi.....	11
2.3.1.3. Radyoterapi.....	13
2.3.1.4. Kök hücre transplantasyonu.....	13
2.3.2. AML tedavisi.....	14
2.3.3. ALL tedavi protokolleri.....	15-22
2.3.3.1. ALL BFM 95 Protokolü.....	15
2.3.3.2. ALL BFM 90 Protokolü.....	19
2.3.3.3. ALL BFM 90 ve ALL BFM 95 protokolleri arasındaki farklar...22	
2.3.4. AML tedavi protokolleri.....	23-28
2.3.4.1. AML BFM 98 Protokolü.....	23
2.3.4.2. AML BFM 93 Protokolü.....	25
2.4. Akut lösemi tedavisinin uzun dönem etkileri.....	28-46
2.4.1. Non-nörolojik geç etkiler.....	31-33
2.4.1.1. Boy kısalığı ve büyüme hormonu.....	31

2.4.1.2. Obezite.....	31
2.4.1.3. Tiroid hormonu.....	32
2.4.1.4. Cinsel gelişim bozukluğu.....	32
2.4.1.5. Kardiyovasküler.....	32
2.4.1.6. Kemik metabolizması.....	33
2.4.2. İkincil kanserler.....	33
2.4.3. Nörokognitif ve nörolojik geç etkiler.....	34-46
2.4.3.1. Nörolojik geç etkiler ve görüntüleme bulguları.....	35
2.4.3.2. Nörokognitif ve nöropsikolojik geç etkiler.....	37
2.4.3.3. İşitme üzerine geç etkiler.....	39
2.4.3.4. Göz üzerine geç etkiler.....	39
2.4.4. Sosyodemografik özellikler ve yaşam koşulları.....	45
3. Hastalar ve yöntem.....	47-59
3.1. Çalışma grubunun özellikleri.....	47
3.2. Çalışmaya alınma ve dahil edilmeme kriterleri.....	49
3.3. Kontrol grubu.....	49
3.4. Çalışma grubunun değerlendirilmesi.....	50
3.5. İstatiksel yöntem.....	58
4. Bulgular.....	60-109
4.1 Uzun süreli sağkalım gösteren lösemi olgularında nöropsikiyatrik geç etkiler....	64
4.2. Nörolojik muayene ve tetkikler ile saptanan geç etkiler.....	74
4.3. Nörokognitif testler ile saptanan geç etkiler.....	81
4.4. Anket verileri ile saptanan geç etkiler.....	96
5. Tartışma.....	110-122
6. Sonuçlar.....	123-125
7. Kaynakça.....	126-149
8. Ekler.....	150-166

TABLolar DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1.	Lökomogeneze neden olabilen durumlar.....	8
2.	Çocukluk çağı lösemileri ve görülme oranları.....	9
3.	ALL’de risk sınıflama sistemi.....	10
4.	ALL tedavi aşamaları.....	11
5.	MSS tutulum riskini arttıran faktörler.....	13
6.	AML tedavi aşamaları.....	14
7.	ALL-BFM 95 risk sınıflama sistemi.....	15
8.	ALL-BFM 90 risk sınıflama sistemi.....	19
9.	Lösemi tedavisi geç yan etkileri ve görülme oranları.....	30
10.	Çocukluk çağı ALL tedavisi nörokognitif ve nörolojik geç etkileri.....	35
11.	Saf ses odyogram ile saptanan işitme düzeyleri.....	51
12.	Toplam zeka puanı ve karşılık gelen klinik durum tanımlaması.....	54
13.	Olguların çalışma sırasındaki yaşları, tanı anındaki yaşları ve tedavi kesiminden itibaren geçen süre dağılımları.....	60
14.	Olguların cinsiyet ve yaş aralığı dağılımları.....	62
15.	Olguların tanı, alt tip, protokol, risk grubu, RT dozu ve MSS tutulumu Dağılımları.....	63
16.	Olguların fizik muayene (FM), tetkikler, nörokognitif testler ve ankete verilen yanıtlar ile geç etkilerin varlığı.....	64
17.	Olgularda fizik muayene, tetkik sonuçları, nörokognitif testler ve anket verilerinin tümü bir araya getirildiğinde ortaya çıkan geç etki saptanma oranları...65	
18.	Fizik muayene ve tetkikler ile saptanan geç etkiler.....65	
19.	Nörokognitif testlere göre saptanan geç etkiler.....65	
20.	Anket verilerine göre geç etkiler.....66	
21.	Olgularda geç etkilerin gruplara göre dağılımı-1.....72	
22.	Olgularda geç etkilerin gruplara göre dağılımı-2.....73	
23.	Olgularda göz ve görme ilişkili geç etkiler.....74	
24.	Olgularda işitme ilişkili geç etkiler.....75	
25.	Olgularda saptanan kraniyal MR patolojileri.....75	
26.	Olgularda saptanan EEG anormallikleri.....76	
27.	Olgularda göz ve görme ilişkili problemlerin dağılımları.....77	

28.	Olguların yürüme ve postür bozukluğu, kraniyal MR anormallikleri, EEG anormallikleri ve işitme testi anormallikleri dağılımları.....	78
29.	Olguların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve yaş aralığı dağılımı.....	82
30.	Olguların ve kontrol grubunun zeka puanlarının dağılımları.....	83
31.	Olguların ve kontrol grubunun toplam zeka puanına göre sıralamaları.....	83
32.	Olguların ve kontrol grubunun zeka puanlarının cinsiyete göre dağılımı.....	84
33.	Olguların zeka puanlarının, yaş aralığı, hasta özellikleri, tanı ve tedavilere göre dağılımı.....	86
34.	Olguların ve kontrol grubunun psikolojik test sonuçları.....	87
35.	Olguların psikolojik test sonuçlarının dağılımı.....	89
36.	Olguların ve kontrol grubunun psikolojik alt test kategorileri.....	90
37.	Olguların ve kontrol grubunun anormallik olan psikolojik alt testlerinin cinsiyete göre dağılımları.....	90
38.	Olguların psikolojik alt test kategorilerinin yaş, cinsiyet, tanı ve tedavilere göre dağılımı.....	93
39.	Olguların psikolojik alt test kategorilerinin ve zeka puanlarının tetkik sonuçlarıyla karşılaştırılması.....	94
40.	Olguların ankete verdikleri olumlu yanıtla ile cinsiyetlerinin dağılımı.....	97
41.	Olguların okudukları ve mezun oldukları okullar.....	98
42.	Okulda yaşadıkları problem tipleri ve probleme yaklaşım.....	98
43.	Olguların ankette belirttiği psikolojik problemler.....	102
44.	Olgularda anket ile saptanan bulguları ile olguların yaş, tanı, BFM protokolüne göre risk grubu ve RT alma durumlarının dağılımı-1.....	103
45.	Olgularda anket ile saptanan bulguları ile olguların yaş, tanı, BFM protokolüne göre risk grubu ve RT alma durumlarının dağılımı-2.....	104
46.	Olgularda anket ile saptanan bulgular ile olguların kraniyal MR, EEG, işitme testi ve göz muayene bulgularının dağılımı-1.....	105
47.	Olgularda anket ile saptanan bulgular ile olguların kraniyal MR, EEG, işitme testi ve göz muayene bulgularının dağılımı-2.....	106
48.	Olgularda anket ile saptanan bulgular ile olguların nörokognitif test sonuçlarının dağılımı-1.....	107
49.	Olgularda anket ile saptanan bulgular ile olguların nörokognitif test sonuçlarının dağılımı-2.....	108

SEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Steroidin katarakt oluşturma mekanizması.....	42
2	Olguların tanı anında ve çalışma sırasındaki yaşları.....	61
3	Çalışmada fizik muayene, nörolojik tetkikler ve nörokognitif testler ile geç etki saptanan olgu sayıları.....	66
4	Anket verileri ile saptanan geç etki oranları.....	67

KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloid lösemi
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
MSS	: Merkezi sinir sistemi
BK	: Beyaz küre
RT	: Radyoterapi
Gy	: Gray (Absorbe edilen radyasyonun birimi)
cGy	: Absorbe edilen radyasyonun birimi (1 Gy = 100 cGy)
Ara-C	: Sitarabin
6-MP	: 6- Merkaptopurin
GSH	: Glutasyon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
RNA	: Ribonükleik asit
NMDA	: N-metil- D-aspartik asit
FM	: Fizik muayene
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Magnetik rezonans görüntüleme
EEG	: Elektroensefalografi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
WISC-R	: Wechsler Intelligence Scale for Children – Revisted
WAIS-R	: Wechsler Adult Intelligence Scale - Revisted
SZP	: Sözel zeka puanı
PZP	: Performans zeka puanı
TZP	: Toplam zeka puanı
KY	: Kavramsal yetenek
MY	: Mekansal algı yeteneği
KB	: Kazanılmış bilgi
HR	: Yüksek risk
MR	: Orta risk
SR	: Standart risk

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca yetişmemde emeği geçen başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Gülersu İrken'e , Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hale Ören ve Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Semra Hız ve değerleri hocalarıma, çalışmanın yürütülmesi aşamalarında katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Handan Çakmakçı'ya, Doç. Dr. Aynur Akay'a, Uzm. Psk. Esmahan Orçim'e, Göz Hastalıkları Bölüm çalışanlarına, İditme-Denge Ünitesi çalışanlarına ve Çocuk Nöroloji Bilim Dalı EEG teknisyenlerine, sevgisini ve desteğini hergün hissettiğim dostum Dr. Ezgi Ulusoy'a, eğitim sürem boyunca sabır ve anlayışlarını esirgemedi sonuz sevgilerini gösteren eşim Op. Dr. Murat Polat ile babam Y. Doç. Dr. Ömer Arslan Kalafatcılar ve annem Esin Kalafatcılar'a teşekkür ederim.

Dr. Ayşe İpek Kalafatcılar

UZUN SÜRELİ SAĞKALIM GÖSTEREN ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ OLGULARINDA TEDAVİNİN NÖROPSİKİYATRİK GEÇ ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Lösemi çocukluk çağında en sık görülen kanser olup, tedavilerdeki gelişmeler sayesinde günümüzde sağkalım belirgin artmıştır. Yaşayan hastalar arttıkça tedaviye bağlı komplikasyonlar da dikkati çekmeye başlamıştır. Yan etki olarak kullanılan kemoterapötik ajanlara ve radyoterapiye bağlı büyüme ve gelişme geriliği, kardiyak toksisite, endokrinolojik, gastrointestinal, renal, solunumsal problemler, puberte bozuklukları, infertilite, osteopeni/osteoporoz, kemiklerde kırıkların yanı sıra kognitif fonksiyonlarda bozukluk, nörolojik, duysal ve motor fonksiyonlarda bozukluk, psikiyatrik etkilenmeler, görme ve işitme bozuklukları, ve ikincil neoplazmları görülmektedir. Ayrıca gelişebilecek nöropsikiyatrik geç yan etkiler yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Biz bu çalışmada gelişen nöropsikiyatrik geç yan etkilerin sıklığını, ortaya çıkmasında katkısı olan faktörleri araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda tedavi edilmiş olan hastalardan tanı tarihinden itibaren en az beş yıl süre geçen, Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) protokollerine göre tedavi alan ve relaps gelişmemiş, kür olan olgular çalışmaya alındı. Olguların demografik özellikleri kaydedildi, nörolojik ve göz muayeneleri yapıldı. Kraniyal görüntülemeleri ve işitme testleri yapıldı. Psikolojik gelişim testleri ile nörokognitif fonksiyonları değerlendirildi. Bu parametre için olguların yaşına en yakın kardeşi kontrol grubu olarak alındı. Yaşam kalitesini etkileyen yakınmalar anket ile sorgulandı. İstatiksel veriler SPSS 15.0 programı ile değerlendirildi. Ki-kare test, Mann-Whitney U test ve Pearson korelasyon testleri uygulandı. İstatiksel anlamlılığı yansıtan değer olarak $p<0.05$ seçildi.

Bulgular: Çalışmada 8-31 yaş (ortalama 16.4 ± 6.4 yaş), 21'i (%47.7) kız, 23'ü (%52.3) erkek, tedavi kesiminden itibaren 2-18 yıl (ortalama $7.5\text{ yıl}\pm4.4\text{ yıl}$) süre geçen, beşi (%11.4) AML, 39'u (%88.6) ALL tanılı toplam 44 olgu değerlendirildi. Otuziki (%80) olguda fizik muayene, nörolojik tetkikler ve psikolojik testler ile belirlenebilen en az bir geç yan etkinin olduğu, anket verilerine göre de olguların 28'inde (%63.6) en az bir yaşam kalitesini etkileyen yakınmasının olduğu belirlendi. Göz muayenesi ile dört (%9.1) olguda göz ve görme ilişkili problem saptanırken, kraniyal görüntüleme ile sekiz (%18.2) olguda, işitme testleri ile dört

(%9.1) olguda, EEG ile de dört (%9.1) olguda patolojik bulgu olduğu görüldü. On üç (%29.5) olgunun toplam zeka puanları 80'nin altında iken, nörokognitif testler ile 28 (%70) olguda en az bir geç etki saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, nörokognitif testler basamağında aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Anket verilerine göre en sık yakınmayı 19 (%43) olgu baş ağrısı olarak nitelendirdi. Okulda yaşanan problemlerden en sık karşılaşılanı, beş (%11.4) olgunun belirttiği konsantrasyon güçlüğü idi. Olguların yedisi (%15.9) psikolojik sorun yaşadığını belirtti.

Sonuçlar: Çalışmamızda olguların çoğunda en az bir geç etki olduğu görüldü. Tanı anında merkezi sinir sistemi tutulumu olan olgularda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek oranda fizik muayene ve nörolojik tetkikler ile saptanabilen geç etkilerin olduğu belirlendi. BFM protokolü risk kriterlerine göre yüksek risk grubunda olan olgularda katarakt görülme sıklığı daha fazla idi. Çalışma yapıldığı dönemde yaşı büyük olan, tanı anında 6 yaşından büyük olan, tanısı akut miyeloid lösemi (AML) olan ve 18 Gray (Gy) yüksek doz radyoterapi alan olgularda daha yüksek oranda 80 ve altı zeka puanları saptandı. Aynı şekilde nörokognitif disfonksiyonların, çalışmaya alındıkları esnada ileri yaş grubunda olan olgularda daha sık olduğu belirlendi. Bu da yaş ilerledikçe nöropsikiyatrik etkilenmenin giderek belirginleşmeye başladığını düşündürdü. Bu nedenlerle iyileşen lösemili çocukların uzun süreli takip edilmesi ve ortaya çıkan yan etkiler açısından erken tanı ve tedavileri zorunlu olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, tedavi, geç yan etkiler, nöropsikiyatrik, çocukluk çağı

ASSESSMENT OF NEUROPSYCHIATRIC LATE EFFECTS AMONG SURVIVORS OF CHILDHOOD LEUKEMIA

SUMMARY

Objectives: Leukemia is the most common malignancy affecting children. The cure rate has improved significantly with advances in the treatment of acute leukemia. As numbers of childhood leukemia survivors increase the importance of monitoring late effects become more important. Many studies have demonstrated the late effects. Growth failure, obesity, cardiac toxicity, endocrinological and gastrointestinal diseases, pulmonary complications, pubertal disorders, infertility, osteopenia, osteoporosis, neurocognitive dysfunctions, neurological, visual and auditory disorders and second neoplasms are the most reported late effects. The neurocognitive dysfunctions caused by acute leukemia treatment may affect health and life quality of the survivors of childhood leukemia. The objective of this study is to identify the neuropsychiatric late effects of treatment, to provide an assesment about the degree and incidence of these late effects and to give the appropriate therapy when needed.

Patients and Methods: This study was performed with patients treated between 1993-2009, in Dokuz Eylül University Hospital Department of Pediatric Hematology who had been diagnosed as acute leukemia at least five years ago. All of the patients were treated with BFM protocols and none of them had relapsed. Demographic features, signs of neurological and ophtalmological examination were evaluated. Cranial MR imaging, auditory tests and neurocognitive tests were performed and the results are noted. The control group for neurocognitive tests were consisted of brother or sister of the patient who has the closest age to the patient. Questionnaires of quality of life were filled in by patients or parents. The SPSS (The Statistical Package for Social Sciences) 15.0 packet program was used for statistical analysis. Chi Square test, Mann Whitney U test and Pearson correlation tests were used for analysis of data. The p value less than 0.05 was taken as a criterion for statistically significant differences.

Results: In our study there were 44 patients whom were 8-31 years old (mean age 16.4 ± 6.4 years). Of 44 acute leukemia survivors, 21 (%47.7) were females and 23 (%52.3) were males. Five (%11.4) of the patients were diagnosed as AML and 39 (%88.6) of them were diagnosed as ALL. Patients that had been off therapy for 2-18 years (mean 7.5 ± 4.4 years), were diagnosed at least 5 years ago. One or more late effects detected by examination, neurological

tests or neurocognitive tests occurred in 32 (%80) patients, and 28 (%63.6) patients specified at least one complaint in the quality of life questionnaire. Abnormalities were found in four (%9.1) patients by ophthalmological examination and four (%9.1) by auditory tests. MR imaging revealed pathological findings in eight (%18.2) patients and there were EEG abnormalities in four (%9.1) patients. When total intelligence scores of 44 patients were evaluated, it was seen that 13(%29.5) patients' IQ scores were less than 80 and 28 (%70) patients' scores demonstrated neurocognitive dysfunctions. Comparison of the neurocognitive functions between patients and the control group revealed no statistically significant difference. The most frequent complaint was headache in 19 (%43) patients. The most common problem in school was denoted as difficulty in concentration by 5 (%11.4) of the patients.

Conclusion: In our study at least one neuropsychiatric late effect was detected in most of the cases. Patients who had central nervous system involvement at the time of diagnosis had significantly more findings on neurological examination and tests. Based on the BFM protocol risk criteria the patients in the high risk group at the time of the diagnosis had higher incidence of cataract. The patients who are older than 18 years during the study, or younger than 6 years at the time of diagnosis, or had AML, or had taken high dose (18 Gy) RT had lower IQ scores. Also neurocognitive disorders were more frequently detected in the patients older than 18 years at the time of study. This result led us to think that the rate of development of neuropsychological disorders increase with increasing age. In conclusion; survivors of childhood leukemia are at risk of developing neurological and neurocognitive late effects as a result of exposure to chemotherapy and radiotherapy. Therefore long-term follow up and early diagnosis and appropriate treatment of late sequelae are essential in this group of patients. In conclusion; long-term follow up and early diagnosis and appropriate treatment of late sequelae are essential in survivors of childhood leukemia.

Key words: *Acute leukemia, treatment, late effects, neuropsychological, childhood*

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1 Giriş

Lösemi çocukluk çağında en sık görülen malign neoplazidir. Çocukluklarda görülen tüm malignitelerin yaklaşık %26'sını oluşturur^{1,2}. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %77'sini, akut miyeloid lösemi (AML) yaklaşık %11'ini oluşturur. Tedavideki gelişmelere bağlı olarak ALL'de 5 yıllık sağkalım 1960'lı yıllarda %30 iken dramatik olarak artmış ve %80-86'ya ulaşmıştır.³ AML 'de 5 yıllık sağkalım oranları ALL'ye göre daha yavaş bir hızla artmıştır (%44.8).³ Uzun dönem sağkalım gösteren olgu sayısının artması ile, bu olgularda tedavilerin geç etkilerinin takip edilmesi önem kazanmıştır.⁴ Literatürde tedaviye bağlı geç etkiler olarak büyüme geriliği, obezite, malnutrisyon, kardiyopulmoner bozukluklar, endokrinolojik bozukluklar, osteopeni/osteoporoz, gastrointestinal problemler, renal bozukluklar, göz ve görme ile ilgili hastalıklar (katarakt, körlük, retinal hastalıklar ve bulanık görme, çift görme, göz kuruluğu gibi yakınmalar), sağırılık ve tinnitus, baş dönmesi, vertigo gibi işitme ve denge problemleri, kuru ağız, yutma ve çiğneme disfonksiyonu, pitozis, tat ve koku duyusunda değişiklik gibi kranial sinir etkilenmeleri, duysal ve motor defisitler, nöbet gibi nörolojik problemler, kognitif disfonksiyon, dikkat eksikliği hiperaktivite, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar ve ikincil neoplazm gelişimi bildirilmiştir.^{5,7,8} Nörokognitif bozukluklar hastaların uzun dönem yaşam kalitelerini etkilemiş, medeni hali, eğitim durumu ve iş sahibi olma konusunda topluma göre daha zorlandıkları çeşitli çalışmalarda görülmüştür.^{5,6} Sağkalım gösteren pediatrik olguların yaklaşık 2/3'ünde uzun dönemde bu yan etkiler görülmektedir.⁹ Kan beyin bariyeri farmakolojik bariyer gibi davranır, ve sistemik tedaviye rağmen lösemik hücreler beyin omurilik sıvısına (BOS) geçebilir. Bu nedenle merkezi sinir sistemine (MSS) yönelik kemoterapi ve radyoterapi önemlidir. Kranial radyoterapinin (RT) intellektüel fonksiyon ve öğrenme üzerine olumsuz yan etkileri kanıtlandığından beri RT yerine MSS'e yönelik kemoterapi tedavisi önem kazanmıştır. ALL tanılı çocuklarda kemoterapinin nörokognitif fonksiyonlar üzerine uzun dönem etkileri giderek daha çok dikkat çekmektedir, çünkü profilaktik MSS tedavisi verilmez ise ALL tanılı çocukların %80'inde MSS tutulumu gerçekleşir ve MSS relapsı artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. 1970'li yıllarda 24 Gy kranial radyoterapi verilirken, daha sonra buna intratekal metotreksat eklenmiş ve radyoterapi dozu düşürülmüştür. Kranial radyasyonun toksik etkileri; nörolojik komplikasyonlar, büyümenin inhibisyonu ve sekonder maligniteler olarak rapor edilmiş ve

zamanla radyoterapi dozları 12 Gy'e kadar düşülmüştür. Doz azaltılmasına rağmen 1980'li yıllarda hala nörokognitif yan etkiler ve akademik başarı oranının düşüklüğünün devam ettiği görülmüş; tedaviden kranial radyoterapinin çıkarılmasıyla relaps riskinin artmadığı saptanmıştır¹⁰ Günümüzde, metotreksat ya da metotreksat + sitarabine + hidrokortizon ile intratekal tedavi ve sistemik kemoterapi (yüksek doz metotreksat, sistemik kortikosteroid ve dexametazone içeren) birçok tedavi protokolünde kullanılıyor¹⁰ Çocukluk çağı ALL tanılı hastalarda, kranial radyoterapi ve intratekal kemoterapi alanlarda, tedaviden yıllar sonra yapılan çalışmalarda, kontrollere göre kognitif gerilik olduğu, başkalarına bağımlı yaşadıkları ve çoklu antiepileptik tedavi ihtiyacı olduğu görülmüştür.¹¹ Protokollerde kullanılan intratekal metotreksatın nörotoksik etkisi vardır ve bu etkinin multifaktöryal olduğu düşünülmektedir. Anti folat olan metotreksat için en sık kabul gören teoriler, folat metabolizması üzerine etkileri ile oluşan subklinik demyelinizasyon, eksitatör aminoasid üretimi, dopamine ve serotonin sentezinde gerilik üzerine olanlardır¹⁰ Metotreksat dihidrofolat redüktaz inhibisyonu yaparak folat düzeyini azaltır ve nükleik asit sentezi bozulur. Ayrıca homosistein düzeyini arttırarak vasküler endotelial hasara neden olur. Ve bu mekanizma fokal defisit bulgular ile inme benzeri yakınmalardan sorumlu tutulmuştur. Ayrıca artan homosistein; sülfürlü aminoasitlere metabolize olarak, endojen NMDA reseptör agonisti gibi davranır ve eksitatör nörotransmitter olan glutamatın salınımını arttırarak epileptik fokaliteyi aktive eder.¹¹ Bir başka intratekal tedavi ajanı sitarabine ise nükleoside analogu olup, DNA ve RNA sentezini inhibe ederek, ataksi, ensefalopati, miyopati gibi değişik nörolojik komplikasyonlara neden olur.¹¹ Kranial radyoterapi bölünen hücrelerde DNA kırıklarına neden olarak replikasyonu durdurur.¹¹ Prolifere olabilen glial hücreler, vasküler endotelial hücreler ve özellikle hippokampal alandaki nöronlar radyoterapiden olumsuz etkilenirler.¹¹ Kranial radyoterapiye bağlı geç dönemde baş ağrısı, fokal nörolojik defisit, kognitif fonksiyonlarda gerilik gibi ensefalopati semptomları görülür. Ayrıca vinkristin ilişkili periferik nöropati olguları da bildirilmiştir.²¹ Manyetik rezonans ile yapılan görüntülemelerde sıklıkla beyaz cevher anormallikleri, radyoterapiye ya da intratekal kemoterapiye sekonder lökoensefalopati ve beyin dokusunda volüm kaybı, ventriküllerde genişleme görülmüştür.^{11,13,14,21,22} İntratekal tedaviden yıllar sonra multiple antiepileptik kullanmayı gerektiren epilepsileri olan hastaların elektroensefalogramlarında anormal deşarj alanları bulunmuştur.¹¹ Uzun dönem visual yan etkilerde katarakt, körlük, çift görme, glokom, kuru göz gibi yakınmalar bildirilmiştir ve sıklıkla steroid tedavisinin yan etkisi olarak posterior subkapsüler katarakt görülmektedir.¹⁵⁻¹⁸ Sağırılık, tinnitus, baş dönmesi gibi işitme ve denge sistemi etkileyen yan etkilerde bildirilmiştir.^{15,22} Lösemik infiltrasyon ya da radyasyon yan etkisi olarak sensörinöronal

işitme azlığı görülebilmektedir²¹ Çeşitli çalışmalarda da kognitif fonksiyonlar açısından kontrollerle karşılaştırıldığında kranial radyoterapi ve / veya intratekal kemoterapi alan çocukluk çağı ALL tanılı hastalarda gerilik saptanmıştır.^{16,22}

Çocukluk çağı lösemi olgularında sağkalım oranlarının artmasıyla beraber, tedaviye bağlı geç etkilerin görülme sıklığı da artmış olup, olguların uzun dönem yan etkiler açısından takip edilmesi gerekmektedir.

1.2. Amaç

Lösemi çocukluk çağında en sık görülen kanser olup, tedavilerdeki gelişmeler sayesinde günümüzde sağkalım belirgin artmıştır. Yaşayan hastalar arttıkça tedaviye bağlı komplikasyonlar da dikkati çekmeye başlamıştır. Yan etki olarak kullanılan kemoterapotik ajanlara ve radyoterapiye bağlı büyüme ve gelişme geriliği, kardiyak toksisite, endokrinolojik, gastrointestinal, renal, solunumsal problemler, puberte bozuklukları, infertilite, osteopeni/osteoporoz, kemiklerde kırıkların yanısıra kognitif fonksiyonlarda bozukluk, nörolojik, duysal ve motor fonksiyonlarda bozukluk, psikiyatrik etkilenmeler, görme ve işitme bozuklukları, ve ikincil neoplazmların görülmektedir. Ayrıca gelişebilecek nöropsikiyatrik geç yan etkiler yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Biz bu çalışmada, akut lösemi tanısı ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümünde Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) protokolleri ile tedavi edilen, 1993-2009 yılları arasında tedavisi tamamlanan, tanı aldığı tarihten itibaren en az 5 yıl geçen, relaps gelişmeyen ve kök hücre transplantasyonu yapılmamış olan hastalarımızda gelişen nöropsikiyatrik geç yan etkilerin sıklığını, ortaya çıkmasında katkısı olan faktörleri araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LÖSEMİ TANIMI

Lösemi; hematopetik öncül hücrelerin çeşitli etkenlerle neoplastik değişim göstermesi sonucu ortaya çıkan klonal hastalıktır.²³ Akut lenfoblastik lösemilerin kesin etyolojisi bilinmemektedir.²⁴ Lökomogeneze neden olabilen durumlar Tablo 1’de belirtilmiştir.²⁵

Tablo 1. Lökomogeneze neden olabilen durumlar

Çevresel	İyonize radyasyon	
	Kimyasallar	
	Hamilelikte madde kullanımı	Alkol, Sigara, Mariuana
	Beslenme	Kafein, Flavonoid, Kinolon, Çin herbal ürünleri
Konjenital	Enfeksiyonlar	Onkojenik retroviruslar, EBV*
	Genetik Sendromlar ve Bağışıklık sistemi bozuklukları	Down Sendromu
		Fanconi Sendromu
		Kostman Sendromu
		Diamond-Blacfan Sendromu
		NF-1**
		Noonan Sendromu
		Diskeratozis konjenita
		Ailesel trombosit bozuklukları
		Konj.amegakaryositik trombositopeni
		Ataksi-telenjiektazi
		Li-Fraumeni Sendromu
		Klinefelter Sendromu
		Bloom Sendromu
		Schwachman-Diamond Sendromu
Edinsel	Aplastik anemi	
	MDS***	
	Akkiz.amegakaryositik trombositopeni	
	PNH****	

(*EBV: Ebstein Barr Virus, **NF-1: Nörofibromatozis 1, ***MDS: Miyelodisplastik sendrom, ****PNH: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri)

2.2. LÖSEMİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE SINIFLAMASI

Çocuklukta en sık görülen kanser tipi lösemilerdir, tüm kanserlerin %30 41'ini oluşturur.^{1,2,23} Ülkemizde de sıklık %31.3'dür.^{23,26} Çocukluk çağı lösemilerinin de %80'i ALL'dir.²³ En sık 2-5 yaşta görülür.^{23,27} İmmunfenotipe göre cinsiyet dağılım oranları değişkenlik gösterir; gelişmiş ülkelerde Erkek/Kız ALL oranı 1:2 iken, T-ALL'de bu oran 4'e çıkmaktadır.²³ Türk BFM Çalışma Grubu TR-ALL BFM 2000 verilerine göre; ortanca yaş 5 olup, Erkek/Kız ALL oranı 1:2'dir.^{23,28}

Çocukluk çağı lösemilerinin tipleri ve görülme oranları Tablo 2'de verilmiştir.²⁹

Tablo 2. Çocukluk çağı lösemileri ve görülme oranları

Löseminin türü	Görülme oranı
Akut lenfoblastik lösemi	% 77
Akut myeloid lösemi	% 11
Kronik myeloid lösemi	% 2-3
Juvenil kronik myeloid lösemi	% 1-2
Sınıflandırılmayan lösemiler	% 7-9

Risk gruplarına göre, yoğun kemoterapi, radyoterapi protokolleri ve destek tedavilerindeki gelişmeler sayesinde ALL'de 5 yıllık sağkalım, 1960'lı yıllarda %30 iken, günümüzde %80-86'ya ulaşmıştır.^{3,4} AML'de sağkalım oranları ALL'ye göre daha yavaş bir hızda artmış olup, %60'lara ulaşmıştır.³⁰

2.3 LÖSEMİ TEDAVİSİ

2.3.1. ALL TEDAVİSİ

ALL tedavisi, hastanın yaşı, lökosit sayısı, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ya da ekstrameduller tutulumun olup olmaması, hastalığın fenotipine, genotipine, risk grubuna ve tedaviye erken yanıtın olup olmaması gibi bazı klinik durumlara ve laboratuvar parametlerine göre belirlenir. Öncelikle sitomorfolojik (miyeloperoksidaz,

nonspesifik esteraz, sudan black B ile ayırım) , immunolojik (çok parametrelı akım sitometrisi), sitogenetik (FISH), moleküler genetik incelemeler (PCR, füzyon genlerinin gösterilmesi) tamamlanır ve tedaviye verdikleri erken yanıtı göre uygun tedavi protokolü belirlenir.³¹ Bu parametreler doğrultusunda risk grupları belirlenerek, uygun tedavi protokolleri geliştirilmiştir.³² ALL risk grupları Tablo 3’de gösterilmiştir.³⁰

Tablo 3. ALL’de risk sınıflama sistemi

Risk grubu	Özellikleri
Düşük (Standart risk gibi tedavi edilir)	>1 ve <10 yaş Beyaz küre (BK) < 50.000/mm ³ TEL-AML ya da trizomi 4, 10,17
Standart	>1 ve <10 yaş BK < 50.000/mm ³ TEL-AML ya da trizomi 4, 10,17 olmaması
Yüksek	> 10 YAŞ BK ≥ 50.000/mm ³ MSS ya da testikuler tutulum MLL translokasyonu
Çok yüksek	t(9;22) Philadelphia kromozomu Hipodiploidi İndüksiyon ile remisyonun olmaması

Yüksek risk grubunda olma, tedaviye erken yanıtın iyi olmaması, indüksiyonun ilk iki haftasından sonra persistan minimal rezidüel hastalık olması durumunda daha yoğun kemoterapi programları uygulanır ve allojenik kök hücre nakli düşünülür. Birçok merkezde ALL tedavisinde indüksiyon (kısa dönem ve yoğun kemoterapide; yüksek doz metotreksat, sitarabin, siklofosfamide, deksametazon, prednizolon, vinkristin kullanılır), rezidüel lösemiye yok etmek için konsolidasyon, merkezi sinir sistemi profilaksisi-eradikasyonu, idame tedavi kullanılır. ALL tedavi şemaları Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. ALL tedavi aşamaları

1. Destek tedavisi
2. Kemoterapi
İndüksiyon
Konsolidasyon
MSS lösemi profilaksisi / tedavisi
İdame
3. Radyoterapi
MSS profilaksisi / tedavisi
4. Kök hücre transplantasyonu

2.3.1.1 Destek Tedavisi

Destek tedavisi; enfeksiyonlara karşı profilaksi ve tedavi, febril nötropeni tedavisi, hematolojik replasman, tümör lizis sendromu tedavisi, dissemine intravasküler koagülopati (DİK) tedavisi, bulantı, kusma, ağrı semptomlarının giderilmesi, hasta ve ailesine psikososyal destek sağlanması, gerektiğinde total parenteral nutrisyon, tedavilerin yan etkilerinin engellenmesi ya da azaltılmasını kapsar.²⁴

2.3.1.2 Kemoterapi

ALL tedavi protokollerinde kemoterapinin 4 temel ögesi vardır,^{31,33}

a. Remisyon induksiyonu; Amaç lösemik hücre yükünü yok edip, normal hematopoezi sağlamaktır.^{24,31} Remisyonunda kemik iliğinde blast oranı %5'den azdır. Bu tedavi döneminde 4-6 hafta süreyle hastalara glukokortikoid (prednizon, prednizolon veya deksametazone), vinkristin, asparajinaz ve/veya antrasiklin birlikte uygulanır. Standart risk grubunda genellikle antrasiklin olmaksızın tedavi uygulanırken, yüksek riskli hastalarda tedavi dört ilaçla yapılır.^{24,33} Eski protokollerde prednizon ve prednizolon kullanılırken, son yıllarda deksametazone; MSS'e daha iyi penetre olduğu, yarılanma ömrü ve sitotoksik etkisi daha fazla olduğu için tercih edilir olmuştur. Ancak deksametazonun da erken dönemde ciddi enfeksiyon, geç dönemde de nörobilişsel yan etkileri vardır. Bugünkü tedavi rejimleriyle ALL'li çocukların %95-98'inde induksiyon tedavisiyle remisyon sağlanabilmektedir ve destek tedavileri sayesinde bu dönemde mortalite %3'den azdır. İndüksiyon tedavisinin başarısızlığı %5'den az oranda görülür ve prognozu kötü etkiler. İndüksiyon tedavisine 15. gün yanıtı yavaş olanlarda relaps riski fazladır ve daha yoğun kemoterapi protokolüne geçilir.³¹

b. Konsolidasyon tedavisi: İndüksiyon tedavisinden sonra, normal hematopoez sağlanınca konsolidasyona başlanır.³¹ Rezidü blastların ortadan kaldırılması amaçlanır. İndüksiyondaki ilaçlarla çapraz direnç oluşturmeyen kemoterapötikler kullanılır.³⁴ Standart riskli hastalarda; vinkristin, asparajinaz, oral merkaptopurin verilirken, yüksek ve çok yüksek riskli hastalarda tedaviye siklofosfamide, sitozin arabinozid (ARA-C), yüksek doz metotreksat (MTX) ve yoğunlaştırılmış asparajinaz ve vinkristin eklenir.³¹ MSS tutulumuna yönelik profilaksi ya da tedavi amacıyla radyoterapi genellikle bu dönemde uygulanır.³⁴ Tedavinin başlangıcından birkaç ay sonra reindüksiyon-konsolidasyon (Geç intensifikasyon), önceki tedavilerin kısaltılmış tekrarları, tedavisine geçilir.³¹

c. İdame tedavisi: ALL tedavisi uzun süreli olmalı, 12-18 ayın altına inmemelidir, nedeni bilinmese de bu protokoller başarılı olmamıştır.^{31,35} ALL tedavisi idame tedavisi ile toplam 2 yıl veya daha uzun sürede tamamlanır.³⁴ İdame tedavisinde hergün merkaptopurin (6-MP) ve haftada bir MTX kullanılır. Merkaptopurin akşam alınmalı ve içerdiği ksantin oksidaz ilacı bozacağı için süt ve süt ürünleriyle birlikte alınmamalıdır. Bu ilaçlar tolere edilebildikleri en üst sınırdan alındığında prognozu olumlu etkilerler.^{31,36} Merkaptopurin karaciğer enzimlerini yükseltebilir. Tedavi süresinde amaç periferdeki lökosit sayısını <3000/mm³ olacak şekilde tutmaktır. Bazı protokollerde (örn: ALL BFM-95 idame MR-B tedavi kolu) idame tedavisine glukokortikoid, vinkristin intratekal tedavi de eklenmiştir.³⁴

d. MSS profilaksisi: Standart dozlarda sistemik olarak verilen ilaçlar MSS'e geçemediğinden, lösemik blastlar MSS'e sekestre olur ve daha sonra relapsa yol açarlar. Bu nedenle başlangıçta MSS tutulumu yok ise profilaktik, MSS tutulumu var ise terapötik amaçlı tedavi uygulanır.³⁴ MSS profilaksisi yapılmayan ALL'li hastaların %60'ında MSS lösemisi gelişir.

Tablo 5’de MSS tutulum riskini arttıran faktörler belirtilmiştir.^{31,294}

Tablo 5. MSS tutulum riskini arttıran faktörler

Yüksek ve çok yüksek risk grubu
T hücreli ALL
Süt çocuğu lösemisi
Lösemik hücre yükünün fazla olması
BOS’da lösemik hücre bulunuşu

Profilaktik olarak yüksek doz metotreksat (MTX) ve/veya sitarabin (Ara-C) veya intratekal MTX ve kranial radyoterapi uygulanır. Terapötik olarak ise üçlü intratekal (MTX, Ara-C ve hidrokortizon) ve kranial ve/veya spinal radyoterapi uygulanır.³⁴ Önceki protokollerde kranial radyoterapi daha yüksek dozlarda (24 Gy, 18 gy) verilirken, günümüzde radyoterapi dozu 12 Gy’e kadar azaltılmış olup, başta metotreksat olmak üzere sitozin arabinozid, hidrokortizon gibi ilaçlar intratekal olarak tedaviye eklenmiştir. Radyoterapi, ikincil kanserler, nörobilişsel sekeller, endokrinopati gibi yan etkileri nedeniyle , profilakside daha nadir kullanılmakta olup, sadece çok yüksek riskli ve ilk gelişte lökosit sayısı çok yüksek T hücreli ALL ve MSS tutulumu olan hastalarda uygulanmaktadır. Aşırı myelosupresyon ve medulla spinalis gelişimine olumsuz etkileri nedeniyle spinal ışınlama uygulanmamaktadır.³¹ MSS profilaksi tedavileri sayesinde MSS relaps sıklığı %10’dan azdır, standart riskli hastalarda ise %5’den azdır.^{31,294}

2.3.1.3 Radyoterapi

Profilaktik olarak kranial radyoterapi ya da terapötik amaçlı kranial ve/veya spinal radyoterapi olarak uygulanır.³⁴

2.3.1.4 Kök hücre transplantasyonu

ALL’de yüksek riskli grupta ilk remisyonda, diğer hastalarda ikinci remisyonda ve AML’de ilk remisyonda önerilmektedir.²⁹⁵

2.3.2 AML TEDAVİSİ

AML’de de risk grubuna göre tedavi uygulanır. Hücre morfolojisi, sitogenetik, moleküler genetik özellikler, tedaviye yanıt durumlarına göre standart ya da yüksek risk olarak sınıflandırılırlar. Tablo 5’de AML tedavi aşamaları belirtilmiştir.³⁰

Tablo 6. AML tedavi aşamaları

1. Destek tedavisi
2. Kemoterapi
İndüksiyon
Konsolidasyon
Yoğunlaştırma
MSS lösemi profilaksisi / tedavisi
İdame
3. Radyoterapi
MSS profilaksisi / tedavisi
4. Kök hücre transplantasyonu

İndüksiyon, konsolidasyon ve yoğunlaştırma tedavisinde yüksek doz sitarabin, mitoksantron, idarubisin, intratekal sitarabin , idame tedavisinde ise thioguanin, sitarabin kullanılmaktadır.³⁰

2.3.3 ALL TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Günümüzde ALL tedavisinde dünyanın birçok yerinde iki büyük çocukluk çağı kanser araştırma gruplarının tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Bu gruplar; Kuzey Amerika’da Childrens Oncology Group (COG) ve Avrupa’da Berlin, Frankfurt, Münster (BFM) çalışma gruplarıdır.^{31,294}

Bu çalışmada değerlendirilen hastaların tedavisinde kullanılan ALL BFM 95 ve ALL BFM 90 protokollerinin özellikleri aşağıda belirtilmiştir.^{39,40}

2.3.3.1 ALL BFM 95 Protokolü

Tablo 7’de ALL-BFM 95 risk sınıflaması verilmiştir.³¹

Tablo 7 ALL-BFM 95 risk sınıflama sistemi

Risk grubu	Kriterler
Standart Risk (SR)	Leu <20000/mm ³ ve yaş ≥1, <6 8.gün periferik yayma(PY) blast sayısı <1000/mm ³ T immunolojisi (-) t(9;22) ve bcr/abl (-) 33.gün kemik iliği (Kİ) M1 remisyonunda
Orta Risk (MR)	Leu ≥20000/mm ³ veya yaş <1 veya >6 8.gün periferik yayma(PY) blast sayısı <1000/mm ³ t(9;22) ve bcr/abl (-) t(4;11) ve MLL/AF4 (-) 33.gün kemik iliği (Kİ) M1 remisyonunda
Yüksek Risk (HR)	8.gün periferik yayma(PY) blast sayısı ≥1000/mm ³ t(9;22) ve bcr/abl (+) t(4;11) ve MLL/AF4 (+) 33.gün kemik iliği (Kİ) M2/M3

a. İndüksiyon ALL BFM 95

Protokol I (Tüm tedavi gruplarında)

Prednizolon (po) 60 mg/m²/gün, 1-7 gün

Metotreksat (ith) 12 mg/doz, 1.gün

Faz A (Tüm tedavi gruplarında)

Prednizolon (po) 60 mg/m²/gün

- Standart ve orta risk; 8-28.günler

- Yüksek risk; 8-22.günler

Vinkristin (iv) 1.5 mg/m²/doz (max 2mg), 8., 15., 22., 29. günler

Daunorubisin 30 mg/m²/doz/1 saatlik iv infüzyon,

-Standart; 8 ve 15. gün

-Orta risk ve yüksek risk; 8., 15., 22., 29. günler

E.coli L-Asparajinaz 5000 IU/m²/doz/1 saatlik iv infüzyon,

-Standart ve orta risk; 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30., 33. günler

-Yüksek risk; 12., 15., 18., 21., 24., 27. günler

Metotreksat (ith) 12 mg/doz

-Standart ve orta risk; 12. ve 33. gün

-Yüksek risk; 12. ve 27. gün

Faz B (Standart ve orta risk grubu)

Siklofosfamide 1000 mg/m²/gün/1 saatlik iv infüzyon, 36. ve 64. gün

Sitarabin (iv) 75 mg/m²/gün, 36-39., 45-48., 52-55., 59-62. günler

6-Merkaptopurin (po) 60 mg/m²/gün, 36-63. günler

Metotreksat (ith) 12 mg/doz, 45. ve 59. gün

b. Konsolidasyon ALL BFM 95

Protokol M (Standart ve orta risk grubu)

Metotreksat 5000 mg/m²/doz/ 24 saatlik iv infüzyon, 8., 22., 36., 50. günler

Metotreksat (ith) 12 mg/doz, 8., 22., 36., 50. günler

6-Merkaptopurin (po) 25 mg/m²/gün, 1-56. günler

c. İntensif konsolidasyon ALL BFM 95 (Yüksek risk grubu hastalarda)

İki kez (HR-1, HR-2, HR-3)

HR-1'

Deksametazone (po) 20 mg/m²/gün, 1-5 gün

Vinkristin (iv) 1.5 mg/m²/doz (max 2 mg), 1. ve 6. gün

Metotreksat 5000 mg/m²/doz/ 24 saatlik iv infüzyon, 1.gün

Siklofosfamide 200 mg/m²/doz/1 saatlik iv infüzyon, 2-4. günler, 12 saat ara ile 5 doz

Sitarabin 2000 mg/m²/doz/ 3 saatlik iv infüzyon, 5.gün, 12 saat ara ile, 2 doz

E.coli L-Asparajinaz 25.000 IU/m²/doz/6 saatlik iv infüzyon 6.gün

Metotreksat 12 mg/doz, Sitarabin 30 mg/doz, Prednizolon 10 mg/doz (ith), 1.gün

HR-2'

Deksametazone (po) 20 mg/m²/gün, 1-5 gün

Vindesin (iv) 3 mg/m²/doz (max 5 mg), 1. ve 6. gün

Metotreksat 5000 mg/m²/doz/ 24 saatlik iv infüzyon, 1.gün

İfosfamide 800 mg/m²/doz/1 saatlik iv infüzyon, 2-4. günler, 12 saat ara ile 5 doz

Daunorubisin 30 mg/m²/doz/ 24 saatlik iv infüzyon, 5.gün

E.coli L-Asparajinaz 25.000 IU/ m²/doz/6 saatlik iv infüzyon 6.gün

Metotreksat 12mg/doz, Sitarabin 30mg/doz, Prednizolon 10mg/doz (ith), 1.gün

SSS tutulumu olan olgularda HR-2 Blok 5. günde ek intratekal üçlü tedavi verilir

HR-3'

Deksametazone (po) 20 mg/m²/gün, 1-5 gün

Sitarabin 2000 mg/m²/doz/ 3 saatlik iv infüzyon, 1-2 gün, 12 saat ara ile, 4 doz

Etoposid (iv) 100 mg/m²/doz 3-5 gün, 12 saat ara ile 5 doz

E.coli L-Asparajinaz 25.000 IU/m²/doz/6 saatlik iv infüzyon 6.gün

Metotreksat 12 mg/doz, Sitarabin 30 mg/doz, Prednizolon 10 mg/doz (ith), 5.gün

d. Reintensifikasyon ALL BFM 95

Protokol II (Tüm tedavi gruplarında)

Faz A

Deksametazone (po) 10 mg/m²/gün, 1-22. gün

Vinkristin (iv) 1.5 mg/m²/doz (max 2mg), 8., 15., 22., 29. günler

Doksorubisin 30 mg/m²/doz/ 1 saatlik iv infüzyon, 8., 15., 22., 29. günler

E.coli L-Asparajinaz 10.000 IU/m²/doz/1 saatlik iv infüzyon 8., 11., 22., 25.

günler

Faz B

Siklofosfamide 1000mg/m²/gün/1 saatlik iv infüzyon, 36. gün

Sitarabin (iv) 75 mg/m²/gün, 38-41., 45-48. günler

6-Thioguanin (po) 60mg/m²/gün, 36-49. günler

Metotreksat (ith) 12 mg/doz, 38. ve 45. gün

SSS tutulumu olan olgularda Protokol II 1. ve 18. günde ek intratekal metotreksat verilir.

e. Kranial radyoterapi ALL BFM 95

Profilaktik RT (Doz; yaş ve risk grubuna göre belirlenir.)

Orta risk grubunda, sadece T Hücreli ALL’de , Protokol II Faz B’nin 38. gününden itibaren uygulanır

< 1 yaş : 0 Gy

≥ 1 yaş : 12 Gy

Yüksek risk grubunda, 2. HR-3 bloktan 5 hafta sonra uygulanır

< 1 yaş : 0 Gy

≥ 1 yaş : 12 Gy

Terapötik RT (Doz; yaşa göre belirlenir.)

MSS tutulumu olan hastalarda uygulanır.

< 1 yaş : 0 Gy

1-2 yaş: 12 Gy

≥ 2 yaş: 18 Gy

f. İdame ALL BFM 95 (Tüm tedavi gruplarında)

6-Merkaptopurin (po) 50 mg/m²/gün

Metotreksat (po) 20mg/m²/doz/ haftada 1 kez

i) Standart risk grubu; Yoğun kemoterapinin sonunda başlar.

Kızlarda tanı anından itibaren 104. haftaya kadar

Erkeklerde tanı anından itibaren 156. haftaya kadar

ii) Orta ve Yüksek risk grubu; Yoğun kemoterapinin sonunda başlar.

Tanıdan itibaren 104. haftaya kadar

2.3.3.2 ALL BFM 90 Protokolü

Tablo 8’de ALL-BFM 90 risk sınıflaması verilmiştir.³¹

Tablo 8. ALL-BFM 90 risk sınıflama sistemi

Risk grubu	Kriterler
Standart Risk (SR)	RF<0.8 8.gün periferik yayma(PY) blast sayısı <1000/mm ³ Pre-T, T olmayan t(9;22) ve bcr/abl (-) MSS tutulumu olmayan 33.gün kemik iliği (Kİ) M1 remisyonda
Orta Risk (MR)	RF≥0.8 8.gün periferik yayma(PY) blast sayısı <1000/mm ³ t(9;22) ve bcr/abl (-) 33.gün kemik iliği (Kİ) M1 remisyonda
Yüksek Risk (HR)	8.gün periferik yayma(PY) blast sayısı ≥1000/mm ³ t(9;22) ve bcr/abl (+) 33.gün kemik iliği (Kİ) M2/M3

a. İndüksiyon ALL BFM 90

Protokol I (Tüm tedavi grupları)

Prednizolon (po) 60mg/m²/gün, 1-7 gün

Metotreksat (ith) 12 mg/doz, 1.gün

Faz A (Tüm tedavi grupları)

Prednizolon (po) 60 mg/m²/gün

-Standart ve orta risk; 8-28.günler

-Yüksek risk; 8-22.günler

Vinkristin (iv) 1.5mg/m²/doz (max 2mg), 8., 15., 22., 29. günler

Daunorubisin 30 mg/m²/doz/1 saatlik iv infüzyon, 8., 15., 22., 29. günler

L-Asparajinaz 5000 IU/m²/doz/1 saatlik iv infüzyon,

-Standart ve orta risk; 12., 15., 18., 21., 24., 27., 30., 33. günler

-Yüksek risk; 12., 15., 18., 21., 24., 27. günler

Metotreksat (ith) 12 mg/doz 15. ve 29. gün

SSS tutulumu olan olgularda Protokol I'in 8. ve 22. günlerinde ek intratekal metotreksat tedavi verilir.

Faz B (Standart ve orta risk grubunda)

Siklofosfamide 1000 mg/m²/gün/1 saatlik iv infüzyon, 36. ve 64. gün

Sitarabin (iv) 75 mg/m²/gün, 36-39., 45-48., 52-55., 59-62. günler

6-Merkaptopurin (po) 60 mg/m²/gün, 36-63. günler

Metotreksat (ith) 12 mg/doz, 45. ve 59. gün

b. Konsolidasyon ALL BFM 90

Protokol M (Standart ve orta risk grubu)

Metotreksat 5000 mg/m² /doz/ 24 saatlik iv infüzyon, 8., 22., 36., 50. günler

Metotreksat (ith) 12 mg/doz, 8., 22., 36., 50. günler

6-Merkaptopurin (po) 25 mg/m²/gün, 1-56. günler

c. Reintensifikasyon ALL BFM 90 (Standart ve orta risk grubu)

Protokol II

Faz A

Deksametazone (po) 10 mg/m²/gün, 1-22. gün

Vinkristin (iv) 1.5 mg/m²/doz (max 2mg), 8., 15., 22., 29. günler

Doksorubisin 30 mg/m²/doz/ 1 saatlik iv infüzyon, 8., 15., 22., 29. günler

L-Asparajinaz 10000 IU/m²/doz/1 saatlik iv infüzyon 8., 11., 22., 25. günler

Faz B

Siklofosfamide 1000 mg/m²/gün/1 saatlik iv infüzyon, 36. gün

Sitarabin (iv) 75 mg/m²/gün, 38-41., 45-48. günler

6-Thioguanin (po) 60 mg/m²/gün, 36-49. günler

Metotreksat (ith) 12 mg/doz, 38. ve 45. gün

SSS tutulumu olan olgularda Protokol II 1. ve 18. günde ek intratekal metotreksat verilir.

d. İntensif konsolidasyon ALL BFM 90 (Yüksek risk grubunda)

Üç kez (HR-1, HR-2, HR-3)

HR-1

Deksametazone (po) 20 mg/m²/gün, 1-5 gün

6-Merkaptopurin (po) 100 mg/m²/gün, 1-5 gün

Vinkristin (iv) 1.5 mg/m²/doz (max 2 mg), 1. ve 6. gün

Metotreksat 5000 mg/m²/doz/ 24 saatlik iv infüzyon, 1.gün

Sitarabin 2000 mg/m²/doz/ 3 saatlik iv infüzyon, 5.gün, 12 saat ara ile, 2 doz

L-Asparajinaz 25000 IU/m²/doz 6.gün

Metotreksat 12 mg/doz, Sitarabin 30 mg/doz, Prednizolon 10 mg/doz (ith), 1.gün

HR-2

Deksametazone (po) 20 mg/m²/gün, 1-5 gün

6-Merkaptopurin (po) 100 mg/m²/gün, 1-5 gün

Vindesin (iv) 3 mg/m²/doz (max 5 mg), 1. gün

Metotreksat 5000mg/m²/doz/ 24 saatlik iv infüzyon, 1.gün

İfosfamide 400 mg/m²/doz/1 saatlik iv infüzyon, 1-5. günler

Daunorubisin 50 mg/m²/doz/ 24 saatlik iv infüzyon, 5.gün

L-Asparajinaz 25000 IU/m²/doz 6.gün

Metotreksat 12 mg/doz, Sitarabin 30 mg/doz, Prednizolon 10 mg/doz (ith), 1.gün

HR-3

Deksametazone (po) 20 mg/m²/gün, 1-5 gün

Sitarabin 2000 mg/m²/doz/ 3 saatlik iv infüzyon, 1-2 gün, 12 saat ara ile, 4 doz

Etoposid (iv) 100 mg/m²/doz 3-5 gün, 12 saat ara ile 5 doz

L-Asparajinaz 25000 IU/m²/doz 6.gün

Metotreksat 12 mg/doz, Sitarabin 30 mg/doz, Prednizolon 10 mg/doz (ith), 5.gün

e. Kranial radyoterapi ALL BFM 90

Profilaktik RT (Doz; yaş ve risk grubuna göre belirlenir.)

Orta risk grubunda, Protokol II Faz B'nin 38. gününden itibaren uygulanır

< 1 yaş : 0 Gy

≥ 1 yaş : 12 Gy

Yüksek risk grubunda, 3. HR-3 bloktan 5 hafta sonra uygulanır

< 1 yaş : 0 Gy

≥ 1 yaş : 12 Gy

Terapötik RT (Doz; yaşa göre belirlenir.)

MSS tutulumu olan hastalarda uygulanır.

< 1 yaş : 0 Gy

1-2 yaş: 18 Gy

≥ 2 yaş: 24 Gy

f. İdame ALL BFM 90 (Tüm tedavi grupları)

6-Merkaptopurin, (po) 50 mg/m²/gün

Metotreksat (po) 20 mg/m²/doz/ haftada 1 kez

Yoğun kemoterapinin sonunda başlar, tanıdan itibaren 104. haftaya kadar

2.3.3.3 ALL BFM 90 ve ALL BFM 95 arasındaki farklar

Kranial Radyoterapi; Her iki grupta da standart risk grubuna kranial radyoterapi verilmemiştir. ALL BFM 90'da profilaktik olarak orta risk grubunda, T hücreli ALL'de ve yüksek risk grubunda 12 Gy kranial RT verildi. MSS tutulumu olanlarda ise RT dozu; 1-2 yaş için 18 Gy, ≥ 2 yaş için 24 Gy. ALL BFM 95'de ise profilaktik radyoterapi yüksek risk grubu ve T hücreli ALL'li olgulara verildi ve MSS tutulumu olanlarda doz; 1-2 yaş için 12 Gy, ≥ 2 yaş için 18 Gy idi.

Intratekal tedavi; Her iki protokolde de 11 kez intratekal metotreksat verildi. Yüksek riskli gruplarda, ALL BFM 90'da 3 kez intratekal metotreksat, 9 kez üçlü (MTX, Ara-C, Prednizolon) intratekal tedavi verildi. ALL BFM 95'de ise 5 kez intratekal metotreksat ve 6 kez üçlü intratekal tedavi verildi. MSS tutulumu mevcut olanlara,

indüksiyon fazında iki, reintensifikasyon fazında iki ek doz intratekal metotreksat yapıldı.

Antrasiklin dozu; ALL BFM 90 protokolunu alan standart ve orta risk gruba 240mg/ m², yüksek risk grubuna 270mg/ m², ALL BFM 95 protokolunu alan standart risk grubuna 180mg/ m², orta risk grubuna 240mg/m², yüksek risk grubuna 300mg/ m² antrasiklin verildi.

Steroid dozu; ALL BFM 90 protokolunu alan, standart ve orta risk grubuna 1680mg/ m² prednizolon ve 220mg/m² deksametazone, yüksek risk grubuna ise 1320 mg/m² prednizolon ve 900mg/m² deksametazone verildi. ALL BFM 95 protokolunu alan, standart ve orta risk grubuna 1680mg/m² prednizolon ve 220mg/m² deksametazone, yüksek risk grubuna ise 1320 mg/m² prednizolon ve 820mg/m² deksametazone verildi.

Yüksek risk grubu tedavisi; ALL BFM 90 protokolünde indüksiyondan sonra 6 günlük , üç farklı kemoterapi bloğu; HR-1, HR-2, HR-3 üçer kez uygulandı. ALL BFM 95 protokolünde ise bu üç blok HR-1', HR-2', HR-3' olarak modifiye edildi ve protokol II tedavi şemasına eklendi. Yani ALL BFM 90'daki yedinci, sekizinci ve dokuzuncu HR blok tedavilerinin yerini, ALL BFM 95'de protokol II aldı.

Tedavi süresi; ALL BFM 95'de standart risk erkek olgularda tedavi süresi 36 ay, diğer olgularda ve ALL BFM 90'da 24 aydır.

2.3.4 AML TEDAVİ PROTOKOLLERİ

2.3.4.1 AML BFM 98 Protokolü (Tüm gruplarda)

a.İndüksiyon kemoterapisi (AİE)

Sitarabin 100 mg/m²/gün, 48 saatlik iv infüzyon

Sitarabin 100 mg/m²/gün, 12 saatte bir, 30 dk iv infüzyon, toplam 12 kez

Etoposide 150 mg/m²/gün, 6.,7.,8.günlerde

İdarubisin 12 mg/m²/gün, 3.,5.,7.günlerde

İntratekal sitarabin <1yaş 20 mg, 1-<2yaş 26 mg, 2-<3 yaş 34 mg, ≥3 yaş 40 mg,

1. ve 8. gün

b.İndüksiyon HAM

Yüksek doz sitarabin 3000 mg/m²/gün, 1-3 gün, 12 saat arayla, toplam 6 kez

Mitoksantron 10 mg/m²/gün, 3-4.günlerde, toplam 2 kez

İntratekal sitarabin <1yaş 20 mg, 1-<2yaş 26 mg, 2-<3 yaş 34 mg, ≥3 yaş 40 mg,

1.gün

c.Konsolidasyon

Konsolidasyon A1 Blok

Sitarabin 500 mg/m²/gün, 96 saat iv infuzyon

İdarubisin 7 mg/m²/gün, 3. ve 5. günlerde

İntratekal sitarabin, <1yaş 20 mg, 1-<2yaş 26 mg, 2-<3 yaş 34 mg, ≥3 yaş 40 mg,

1. ve 6. günlerde

Konsolidasyon bloğu HAM

Yüksek doz sitarabin 1000 mg/m²/gün, 1-3 gün, 12 saat arayla, toplam 6 kez

Mitoksantron 10 mg/m²/gün, 3-4.günlerde, toplam 2 kez

İntratekal sitarabin <1yaş 20 mg, 1-<2yaş 26 mg, 2-<3 yaş 34 mg, ≥3 yaş 40 mg,

1.ve 6.günlerde

d.HAE (Yüksek doz sitarabin/etoposid) Yoğunlaştırma tedavisi

Yüksek doz sitarabin 3000 mg/m²/gün, 1-3 gün, 12 saat arayla, toplam 6 kez

Etoposid 125 mg/m²/gün, 1 saatlik iv infuzyon, 2-5.günlerde, toplam 4 kez

İntratekal sitarabin <1yaş 20 mg, 1-<2yaş 26 mg, 2-<3 yaş 34 mg, ≥3 yaş 40 mg,

1.ve 6. günlerde

e.Kraniyal radyoterapi

Profilaktik RT

< 1 yaş : 0 Gy

≥1 yaş- 2 yaş: 12 Gy

≥ 2 yaş : 12 Gy

Teröpatik RT

< 1 yaş : 0 Gy

≥1 yaş- 2 yaş: 18 Gy

≥ 2 yaş : 18 Gy

f.İdame tedavisi

Yoğunlaştırma tedavisinden 4 hafta sonra başlanıp, MSS ışınlamasına paralel veriliyordu.1 yıl süre ile verildi.

Thioguanin 40 mg/m²/gün po

Sitarabin 40 mg/m²/gün sc, 4 haftada bir, 4 gün

İntratekal sitarabin; <1yaş 20 mg, 1-<2yaş 26 mg, 2-<3 yaş 34 mg, ≥3 yaş 40 mg,

MSS ışınlamasına paralel, haftada bir, toplam 4 kez.

2.3.4.2 AML BFM 93 Protokolü

Standart Risk Grubu

a.İndüksiyon ADE

Sitarabin 100mg/m²/gün, 48 saatlik iv infüzyon

Sitarabin 100 mg/m²/gün, 12 saatte bir, 30 dk iv infüzyon, toplam 12 kez

Etoposide 150 mg/m²/gün, 6.,7.,8.günlerde

Daunorubisin 30 mg/m²/gün, 3-5.günlerde, 12 saattebir, toplam 6 kez

İntratekal sitarabin <1yaş 20 mg, 1-<2yaş 26 mg, 2-<3 yaş 34 mg, ≥3 yaş 40 mg ,

1. gün

b.Konsolidasyon

Faz I

Prednisolon 40 mg/m²/gün, po, 1-28.günler

Tioguanin 60 mg/m²/gün,po, 1-28.günler

Vinkristin 1,5 mg/m²/gün, iv, 1.,8.,15.,22. günler

Adriamisin 30 mg/m²/gün, 1.,8.,15.22. günler

Sitarabin 75 mg/m²/gün 3-6./ 10-13. / 17-20. / 24-27. günlerde

İntratekal sitarabin <1yaş 20 mg, 1-<2yaş 26 mg, 2-<3 yaş 34 mg, ≥3 yaş 40 mg ,

1. ve 15. günlerde

Faz II

Tioguanin 60 mg/m²/gün,po, 29-43.günler

Sitarabin 75 mg/m²/gün 31-34. ve 38-41. günlerde

Siklofosfamide 500 mg/m²/gün, 29. ve 43. günlerde

İntratekal sitarabin <1yaş 20 mg, 1-<2yaş 26 mg, 2-<3 yaş 34 mg, ≥ 3 yaş 40 mg ,
29. ve 43. günlerde

c.HAE (yüksek doz sitarabin / etoposid) Yoğunlaştırma tedavisi

Yüksek doz sitarabin 3000 mg/m²/gün, 1-3 gün, 12 saat arayla, toplam 6 kez
Etoposid 125 mg/m²/gün, 1 saatlik iv infüzyon, 2-5.günlerde, toplam 4 kez

d. İdame tedavisi (1 yıl süre ile verildi.)

Thioguanin 40 mg/m²/gün po

Sitarabin 40 mg/m²/gün sc, 4 haftada bir, 4 gün

Yüksek Risk Grubu

a.İndüksiyon kemoterapisi (AİE)

Sitarabin 100mg/m²/gün, 48 saatlik iv infüzyon

Sitarabin 100 mg/m²/gün, 12 saatte bir, 30 dk iv infüzyon, toplam 12 kez

Etoposide 150 mg/m²/gün, 6.,7.,8.günlerde

İdarubisin 12 mg/m²/gün, 3.,5.,7.günlerde

İntratekal sitarabin <1yaş 20 mg, 1-<2yaş 26 mg, 2-<3 yaş 34 mg, ≥ 3 yaş 40 mg ,
1. ve 8. gün

b.İndüksiyon HAM

Yüksek doz sitarabin 3000 mg/m²/gün, 1-3 gün, 12 saat arayla, toplam 6 kez

Mitoksantron 10 mg/m²/gün, 3-4.günlerde, toplam 2 kez

c.Konsolidasyon

Faz I

Prednisolon 40 mg/m²/gün, po, 1-28.günler

Tioguanin 60 mg/m²/gün,po, 1-28.günler

Vinkristin 1,5 mg/m²/gün, iv, 1.,8.,15.,22. günler

Adriamisin 30 mg/m²/gün, 1.,8.,15.22. günler

Sitarabin 75 mg/m²/gün 3-6., 10-13., 17-20. ve 24-27. günlerde

İntratekal sitarabin <1yaş 20 mg, 1-<2yaş 26 mg, 2-<3 yaş 34 mg, ≥3 yaş 40 mg ,

1. ve 15. günlerde

Faz II

Tioguanin 60 mg/m²/gün,po, 29-43.günler

Sitarabin 75 mg/m²/gün 31-34. ve 38-41. günlerde

Siklofosfamide 500 mg/m²/gün, 29. ve 43. günlerde

İntratekal sitarabin <1yaş 20 mg, 1-<2yaş 26 mg, 2-<3 yaş 34 mg, ≥3 yaş 40 mg ,

29. ve 43. günlerde

d.HAE (yüksek doz sitarabin / etoposid) Yoğunlaştırma tedavisi

Yüksek doz sitarabin 3000 mg/m²/gün, 1-3 gün, 12 saat arayla, toplam 6 kez

Etoposid 125 mg/m²/gün, 1 saatlik iv infuzyon, 2-5.günlerde, toplam 4 kez

e.İdame tedavisi (1 yıl süre ile verildi.)

Thioguanin 40 mg/m²/gün po

Sitarabin 40 mg/m²/gün sc, 4 haftada bir, 4 gün

f.Kraniyal radyoterapi

Profilaktik RT

< 1 yaş : 0 Gy

≥1 yaş- 2 yaş: 15 Gy

≥ 2 yaş : 18 Gy

Teröpatik RT

< 1 yaş : 0 Gy

≥1 yaş- 2 yaş: 18 Gy

≥ 2 yaş : 24 Gy

2.4 AKUT LÖSEMİ TEDAVİSİ UZUN DÖNEM ETKİLERİ

Çocukluk çağında kanser gelişmiş ülkelerde 4.sırada ölüm nedenidir. ALL çocukluk çağı kanserleri arasında %25 oran ile ilk sıradadır.^{5,29,41-43} Çocukluk çağında kanser prevelansı her yıl %0.6 artmakla beraber, mortalite azalmaktadır.⁵ Yapılan çalışmalarda elde edilen istatistiklere göre, gelişmiş ülkelerde öngörülen sonuç, her 836 erkekten birinin, kadınların da %0.12'sinin hayatı boyunca en az bir kez ALL tanısı alacağı şeklindedir.⁴⁴ Tanı ve tedavideki yenilikler sayesinde son 30 yılda çocukluk çağı lösemi olgularında sağkalım ciddi şekilde artmıştır.^{43,45,205} ALL 5 yıllık sağkalım oranları %86'a ulaşmıştır.^{3-5,8,43,44} AML 'de 5 yıllık sağkalım oranları ALL'ye göre daha yavaş bir hızla artmıştır ve %60'lara ulaşmıştır.³ Hiç radyoterapi almamış olanlarda sağkalım , radyoterapi alanlardan daha yüksektir.⁴⁶ Sağkalım oranları ne kadar artsa da, 5 yıllık izleme bakıldığında MacArthur ve arkadaşları, kanser tedavisi gören çocukların, genel popülasyona göre 9 kat daha fazla mortalite riski taşıdığını öne sürmüştür.⁴⁷ Mody ve arkadaşlarının çalışmasında ALL'de 5 yıllık mortalite %13 olarak belirtilmiş ve en sık ölüm nedeni rekürren ALL ve ikincil neoplazmlar olarak gösterilmiştir.^{8,47} Günümüzde yüksek oranda çocukluk çağında kanserle karşılaşmış hasta sağkaldığı için gerek kemoterapi gerekse radyoterapinin uzun dönem yan etkilerinin izlemi önem kazanmıştır.^{43,48,49}

Çocukluk çağında kanser tanısı alıp tedavi görmüş ve yaşayan hastalarla ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda, %62-%74 oranlarında, hastaların en az bir, tedavi yan etkisi olabilecek, kronik durumdan etkilenmiş oldukları gösterilmiştir.^{5,7,8,50-52} 20-25 yıllık uzun süreli çalışmalarda hiç radyoterapi almayan, relaps gelişmeyen, en iyi prognozlu hastalarda dahi primer hastalığın tedavisine bağlı geç sekellerin gelişebildiği görülmüştür.^{7,8}

Geç etkiler arasında; infertilite ve üreme problemleri, büyüme gelişme geriliği, kardiyak fonksiyonlarda bozulma, endokrinopatiler, kemik metabolizması bozuklukları, okul performansında düşüklük, nörolojik etkilenme, sekonder maligniteler sayılabilir.^{4-8,37,38,43,53} Bazı durumlarda, klinik bulgu tedavi bitiminden yıllar sonra ortaya

çıkabilmektedir. Bu nedenle tüm hastalar tedavileri tamamlanmış olsa dahi ömür boyu yakın izlenmelidir.

Uzun dönem yan etkilerin görülmesine dolaylı olarak neden olan, sağkalımın artmasını sağlayan, son 30 yılda ALL tedavisinde meydana gelen değişiklikler şöyle sıralanabilir;

- Kranial radyasyon dozunda 24 Gy, 18 Gy ve 12 Gy şeklinde doz redüksiyonu yapıldı. MSS relaps oranlarında anlamlı değişiklik olmadan, yan etkilerin azaldığı görüldü. 1988'den beri çoğu hastalar sadece intratekal kemoterapi almaktadır.

- Deksametazone, siklofosfamide, etoposide ve daha az sıklıkla antrasiklinin tedavide kullanımı arttı ve bunların organ spesifik yan etkileri görüldü. (Örneğin; antrasiklin kullanımı ile kardiyak toksisite)

- AML'de idame tedavi süresi ve ALL'de toplam süre (5 yıldan 2-3 yıla azaldı) azaltıldı.

- Rekkurren ya da refraktor ALL'de ve AML'de yoğun kemoterapi ve allojenik kök hücre transplantasyonu ile sağkalım oranları arttı.

Tablo 9'da lösemi tedavisinin sağkalım gösteren olgularda uzun dönem geç etkileri, çalışmalarda belirlenen oranlarıyla belirtilmiştir.

Tablo 9. Lösemi tedavisi geç yan etkileri ve görülme oranları⁵

Nonnörolojik Geç Etkiler		Nörolojik/Nörokognitif Geç Etkiler	
Endokrinolojik	Gelişme geriliği (boy	Göz Hastalıkları	Katarakt %2.5
	kısalığı, GH eksikliği) %5.6		Çift görme %0.9
	Obezite %4.6		Pitozis %1.2
	Malnutrisyon %0.1		Görme bulanıklığı %0.9
	Pubertal bozukluklar (over		Miyopi %0.3
	yetmezliği, testikuler		Retinal dekolman %0.3
	yetmezlik, gecikmiş		Üveit, retinit %0.3
	menstruasyon, küçük testis)		
	%6.8		
	Hiperglisemi		
Kemik	Hipotiroidi, hipertiroidi	Nörolojik Durumlar	
	Osteoporosis, osteopeni		
Metabolizma	%7.1		
Bozuklukları	Kolay kemik kırılması %5.9		Nöromuskuler defekt %7.1
	Skolyoz, kifoz, lordoz %3.7		Nöbet %4
	Femur başı nekrozu %0.9		Alt ekstremitte güçsüzlüğü, düşük ayak %1.5
Renal Patolojiler	Yetersiz ADH salınımı %0.9		Ataksi, zayıf motor kontrol %0.6
	Böbrek yetmezliği %0.3		Periferik nöropati %0.3
	Hidronefroz %0.3		Kranial sinir paralizi ¹⁰⁸
Kardiyak	Hipertansiyon %6.5		İşitme kaybı %6 ¹⁰⁷
Problemler %9.9	Kardiyak sorunlar %3.4	MRI Bulguları	Tinnitus
	Konjestif kalp yetm. %1.5		Serebral hasar %3.7
	Azalmış LV fonk. %1.2		Serebral atrofi %1.2
	KMP %0.3		Lökoensefalopati %1.2
	Bradikardi %0.3		Subdural, subaraknoid hematoma %0.6
	KCFT yüksekliği %7.7		Parieto-occipital enfarkt %0.3
Gastrointestinal	Portal fibrozis %0.6	Nörokognitif Bozukluklar	Serebral enfarkt %0.3
	GIS kanama %0.3		Öğrenme güçlükleri %9.9
	Perfore Meckel div. %0.3		DEHB %2.2
Pulmoner patoloji	Astım, wheezing %1.2		Şizofreni %0.3
Diğer	Diş defektleri %0.3		Depresyon %3.4, Suicide %0.3
	Ekst. / sırt ağrıları %7.1		Enurezis, enkoprezis %0.9
İkincil Kanserler	%4.3		Diğer psikiyatrik bozukluklar (anksiyete, fobi, hipokondria, davranış problemleri)

2.4.1 NON-NÖROLOJİK GEÇ ETKİLER

2.4.1.1 Boy Kısaldığı ve Büyüme Hormonu

Boy kısaldığı özellikle kranial radyoterapi veya total vücut ışınlaması uygulanan çocuklarda sık görülen bir geç etkidir.⁵⁴ Bu problem özellikle radyasyonun hipotalamik-pituiter aksı etkileyerek santral büyüme hormonu (growth hormon: GH) salınımını azaltması ve iskelet gelişimini etkilemesi sonucu oluşur.^{5,55-59} GH eksikliği ile bazal pulsatil GH salınımı ve prokovatif uyarılara GH yanıtı azalır.⁶⁰ Büyüme hormonu radyoterapiye en duyarlı olan hipofiz hormonudur, sadece kemoterapi ile de GH eksikliği gelişebilir.⁶¹ Bu etkiler hem radyoterapinin dozu hem de uygulanma yaşı ile ilişkilidir.⁶² Özellikle tedavi yaşı 5 yaş altında olan çocuklarda, kızlarda ve yüksek doz radyoterapi alanlarda boy kısaldığı daha belirgindir ve GH eksikliği eşlik edebilir.^{55,56} Kızlarda daha belirgin olmasının nedeni, kranial radyoterapi alan kızlarda pubertenin erken yaşta başlamasına bağlı olabilir.⁴³ Çalışmalarda, radyoterapi dozunun 24 Gy'den 18 Gy'e indirilmesi ile GH eksikliğinin daha az görüldüğü gösterilmiştir.^{63,64} Çoğu olguda hedef boydaki azalma orta derecede olup, büyüme hormonu replasmanı gerektirmez.⁶⁰ Büyüme hormonu replasmanı alanlarda da, büyüme hormonunun hücre proliferasyonunu uyarıcı etkisi ile relapsa ya da ikincil kansere neden olabileceği düşünülse de, çalışmalarda replasman alan ve almayanlarda rekürrens oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır.^{65,66}

2.4.1.2 Obezite

Günümüzde obezite çocukluk ve adolesan döneminde önemli bir sağlık sorunudur.⁶⁷ Gelişmiş ülkelerde %16.3 oranında, ülkemizde %3.7 ve % 10.3 arasında değerlerde görülmektedir.⁶⁸⁻⁷⁰ Obezite sıklığı da radyoterapi dozu (özellikle 20 Gy ve üstü), kız cinsiyet ve beş yaş altında tedavi alma öyküsü ile artmaktadır.⁷¹⁻⁷⁶ Radyoterapi almadan sadece kemoterapi ile de GH eksikliği gibi obezite ve metabolik sendrom görülebilmektedir.^{71,77} ALL hastalarında obezitenin görülme nedenleri; hipotalamus hasarlanması (radyoterapi ya da kemoterapi nedenli) ile ventromedial çekirdekteki doyma merkezinin etkilenmesi ve GH eksikliği, leptin duyarsızlığı, psikolojik problemler, azalmış fiziksel aktivite, glukokortikoid ve alkileyici ajanlarla tedavi şeklinde sıralanabilir.^{53,78-80} Lösemi tedavisi alan kadınlarda leptin reseptör gen

polimorfizminin obeziteye neden olabileceğini öne sürülmüştür.^{53,81,82} Leptin yağ dokusundan salgılanır, yağ kitlesi ile orantılı olup, hipotalamus üzerine etki ederek iştahı ve enerji kullanımını düzenlemektir.^{83,84} Radyoterapi veya kemoterapiye bağlı hipotalamus hasarı ve GH eksikliği ile hiperleptinemi görülür.^{79,85} Çocuklukta 5-7 yaş arası dönem, vücut kitle indeksinin en düşük düzeye ulaştıktan sonra tekrar artmaya başladığı dönemdir ve sıklıkla bu yaş döneminde ALL tanısı alıp, kemoterapi ve radyoterapi yan etkileriyle hızlı kilo alımının gerçekleşmesi, erişkin dönem obezite riskini artırır.^{53,78,84,86,87}

2.4.1.3 Tiroid

Hipotiroidizm radyoterapinin en sık görülen yan etkisi olup, hipertiroidizm ve sekonder tiroid kanserleri de görülebilmektedir.^{88,89}

2.4.1.4 Cinsel Gelişim Bozukluğu

Kranial radyoterapi ve alkileyici ajanlara(siklofosfamide) bağlı cinsel gelişim basamaklarında gecikme ya da duraksama görülebilir.^{43,90,91} Özellikle kemik iliği transplantasyonu yapılarak total vücut ışınlaması yapılanlarda hipogonadizm ya da testikuler tutulumla bağlı radyoterapi alanlarda infertilite riski artmıştır.⁷⁹

2.4.1.5 Kardiyovasküler

Kardiyak etkilenmeler sıklıkla geç dönemde ortaya çıkar, progresiftir ve persiste eder.⁹² Kronik kardiyotoksisite; kardiyomyopati, perikardit ve konjestif kalp yetmezliği olarak kendini gösterir.⁴³ Sıklıkla antrasiklinlere, doksorubisine ve daunorubisine bağlı gelişir.^{43,94-97} Antrasiklin ilişkili kardiyak toksisite riski, mediastinal radyoterapi, kontrolsüz hipertansiyon, altta yatan kardiyak anomaliler, antrasiklin yanında diğer kemoterapitiklerle tedavi (siklofosfamide, vinkristin, metotreksat), kız cinsiyet, küçük yaş ve elektrolit imbalansı, obezite ve azalmış fiziksel aktivite ile artar.^{43,98-104,105-107} Antrasiklinler ile çocukluk çağında myosit kaybı geliştirir ve erişkin dönem için gereken yeterli miyokard kütleline ulaşamaz.^{108,109} Antrasiklin kardiyotoksisitesi doz bağımlıdır.^{110,111} Metotreksat da kardiyak yan etkilere neden olur.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Metotreksat ile kan homosistein düzeyleri artar ve artan homosistein düzeyleri, vasküler endoteline oksidatif hasar ile zarar vererek, atherogenez, dislipidemi ve insulin direnci, neticede

kardiyovasküler hastalık gelişmesine zemin hazırlar.^{112,113} Hipertansiyon; kardiyak yetmezlik ve serebral hemorajinin erken uyarıcı bulgusu olduğu için önemli ve takip edilmesi gereken bir geç etkidir.^{5,114}

2.4.1.6 Kemik Metabolizması

Çocukluk çağında radyoterapi ya da kemoterapi alanların daha düşük kemik mineral dansitesine (BMD) sahip olduğu ve bununla ilişkili olarak daha sık fraktürlerin, skolyoz, lordoz, kifoz gibi vertebral bozuklukların, femur başı nekrozunun görüldüğü ve daha sık ekstremitelerde, sırt ağrısı yaşadıkları belirtilmiştir.¹¹⁵⁻¹¹⁷

2.4.2 İKİNCİL KANSERLER

İkincil kanserler tedavi ile ilişkili en ciddi geç etkidir.^{8,118-123} Literatürde ikincil kanser sıklığı tanıdan sonra ilk 10 yılda %1 iken, 15 yılda %2, 20 yılda %2.3-%3.1, 25 yıldan sonra ise %5.1'e kadar artmaktadır.^{8,43,122,123} Antimetabolitler ve radyoterapi en önemli nedenleri olmakla beraber, genetik yatkınlık ve altta yatan immünyetmezlik gibi durumlar da etkilidir.^{118,122-126} Sadece kemoterapi alanlarda, genel topluma göre, radyoterapi alanlarda ise almayanlara göre daha fazla oranda ikincil kanserler görülmektedir.^{8,37} Kadın cinsiyet, relaps ALL tanısı ve kraniyospinal radyoterapi ile ikincil malignite riski belirgin artmaktadır.⁴³ İkincil maligniteler en sık MSS'de görülmektedir ve kranial radyoterapiye bağlı olarak bu bölgede gelişir.^{43,46,127-129} Sekonder MSS tümörü olarak da en sık yüksek dereceli gliomlar (glioblastom, malign astrositom) görülür.^{43,129} Tiopurin S-metiltransferaz polimorfizmi, ALL tedavisi alan çocuklarda MSS'de sekonder malignite gelişimi için risk faktörüdür.¹²⁶ Ayrıca tiroid kanserleri, lenfoma, AML de bildirilen ikincil kanserlerdendir.^{38,43} Tiroid kanseri gelişme riski yayınlarda %6-17 olarak belirtilmiştir ve tedaviden 10 yıl sonra risk artar.^{43,124,129} ALL tedavisine sekonder AML düşük oranda görülse de, epipodofilotoksinlerle tedaviden 5-6 yıl sonra %3.6 oranında gelişebilir.⁴³ İkincil kanserlerden korunmak için genel yaşam tarzı değişiklikleri (güneşten korunma, sigara içmeme, egzersiz yapma, dengeli beslenme...vb) yanı sıra, radyoterapi alanının dikkatli incelenmesi ve özellikle erişkin dönemde meme ve kolon kanseri açısından yakın izlem gereklidir.³⁸

2.4.3 NÖROKOGNİTİF ve NÖROLOJİK GEÇ ETKİLER

Hastalık, büyümekte ve gelişmekte olan çocuklar için önemli bir stres faktörüdür. Kronik hastalıklar, sıklıkla yaşam boyu olmakla beraber, en az 3 ay süren, ilerleyici ya da ölümcül olabilen hastalıklardır.¹³⁰ Kronik hastalık tanısı hem aile, hem de özellikle görece daha büyük yaştaki çocuk için güç bir durumdur.¹³¹ Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavilerdeki gelişmelere paralel olarak, artık kanser ölümcül değil, kronik bir hastalık halini almıştır ve yaşam süreleri uzamıştır.¹³⁰ Uzun dönem yan etkiler ve bunların yaşam kalitesine etkileri önem kazanmıştır. Birçok çalışmada kronik hastalığı olan çocukların, genel popülasyondaki çocuklara oranla daha fazla duygusal ve davranışsal sorunlar yaşadığı gösterilmiştir.^{130,131} Çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranlarındaki gelişmeler, sekonder kanserlerin, gonadal disfonksiyonların, büyüme geriliklerinin, nöropsikiyatrik sekellerin saptanma oranlarını arttırmıştır.^{130,132} Kronik hastalığı olan çocuklarda; öz anne-baba ile yaşamıyor olmak, erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, anne eğitiminin düşük olması, anne yaşının genç olması gibi durumlar, ruhsal sorunların gelişmesi için risk faktörleridir.¹³⁰ Tedavilerin yan etkileri olarak gelişen, ergenlik zamanında gecikme, durumunda değişiklik (fertilite, menstruasyon) gibi fiziksel sekeller, psikoseksüel sorunlara yol açmaktadır.^{130,133}

Çocukluk kanserlerinde de iyileşen prognoz ile, fonksiyonel sonuçların izlemi önem kazanmıştır.^{134,135} Akut lenfoblastik lösemide (ALL) 5 yıllık yaşam çalışmalarda belirtildiği üzere %70'in üzerindedir.¹³³⁻¹³⁷ Gelişmiş ülkelerde bu oran %80'nin üzerine çıkmaktadır.¹³⁸ AML'de günümüzde sağkalım %60 civarındadır. ALL, Willms tümör gibi hastalıklar, çocukluk çağı kanserleri içinde en iyi prognoza sahip olanlardır.¹³⁵

1970'lerden önce ALL tanısı alan hastaların beklenen yaşam süresi 1 yıl idi, hastalar genellikle MSS relapsından kaybedilirlerdi.¹³⁷ Merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksi tedavisi lösemide önemli bir tedavi basamağıdır.¹³⁴⁻¹³⁷ Sağkalım oranlarının artmasında etkin bir faktör de, profilaksi ile MSS relapslarının azalmasıdır.¹³⁷⁻¹⁴⁰ Sağkalım oranları arttıkça da, MSS yan etkilerinin izlemi önem kazanmıştır.¹³⁶⁻¹³⁸ Çocukluk çağı ALL olgularında, uzun dönem nörokognitif ve nöropsikolojik problemler gelişebilir⁴³

Çocukluk çağı ALL tedavisinin nörolojik ve nörokognitif geç etkilerinin gelişmesinde etkili olan risk faktörleri Tablo 10’da belirtilmiştir.⁴³

Tablo 10. Çocukluk çağı ALL tedavisi nörokognitif ve nörolojik geç etkileri

Geç Etki	Riski arttıran tedavi	Yüksek risk faktörleri
Nörokognitif Defisitler	Kranial RT, intratekal MTX ve sitarabin	Kadın, tedavi yaşı 6 yaştan küçük, yüksek doz
İkincil MSS Tümörleri	Kranial RT	Tedavi yaşı 6 yaştan küçük, yüksek doz
Katarakt	Kranial RT, steroidler	Yüksek doz, steroid ile RT kombinasyon tedavisi

2.4.3.1. Nörolojik Geç Etkiler ve Görüntüleme Bulguları

Bu geç etkilerden kranial radyoterapi ve/veya kemoterapi (yüksek doz sistemik ya da intratekal metotreksat, sitarabin) sorumludur.^{43,136,141-145} Radyoterapinin uzun dönem yan etkileri, uygulanış şekline göre fokal ya da diffüz olabilir. Bu etkiler, sadece görüntüleme yöntemlerinde (MR; manyetik rezonans, BT; bilgisayarlı tomografi) saptanabilen değişikliklerden, nekroze alanların yarattığı bulgulara kadar değişik ve geniş bir spektrumda karşımıza çıkar.¹⁴⁶ Fokal etkileri, beyaz cevherde demiyelizan alanlar, koagülasyon nekrozu alanları şeklinde olurken, diffüz etkileri, BT’de periventriküler hipodens, MR’da T2 sinyal artışı olan alanlar şeklinde kendini gösterir.¹⁴⁶ Temelde radyoterapi (RT), histolojik ve radyolojik çalışmalarla gösterilebilen iki geç nöropatolojiye neden olur; 1) Lökensefalopati 2) Mineralizan mikroanjyopati.¹³⁷ Çalışmalarda MSS’deki radyolojik olarak saptanabilen anormallikler özellikle, basal ganglionlar, kaudat nukleus ve frontal lobta saptanmıştır.^{137,147} Görüntüleme yöntemleriyle bazal ganglionlar düzeyinde myelin dejenerasyon, ventriküler dilatasyon ve kranial kalsifikasyon gibi değişiklikler saptanabilmektedir.^{43,137,147} Bu bulgular da klinikte karşımıza nöbet, ataksi, konuşma bozukluğu olarak çıkabildiği gibi, klinik ya da nörokognitif sekel olmaksızın sadece görüntüleme bulguları şeklinde de karşımıza çıkabilir.^{135,137,145-151} Görüntüleme yöntemleri ile bir çalışmada hastaların %58’inde serebral hasar gösterilebilmiştir.⁵ Beyaz madde kaybına en sık eşlik eden bulgu intellektüel ve akademik kapasitede düşüklüktür.¹⁵² Büyük damarlara radyoterapinin geç etkisi olarak, RT sonrası serebral hasarlanma, serebral atrofi alanları ve mineralizan mikroanjyopati alanlarının

oluştugu görülebilmektedir.¹⁴⁶ Nekrotizan lökoensefalopati, RT alsın ya da almasın sadece kemoterapi ile de gelişebilen diffuz beyaz cevher hasarı göstergesidir.¹⁴⁶ Hastalar sıklıkla asemptomatik olmakla beraber, en sık bulgu mental fonksiyonlarda gerilik olmasıdır.¹⁴⁶ Kraniyal radyasyonun nörokognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisini gösteren çok sayıda çalışma vardır.^{134-13,153-156} PET ile kan beyin bariyeri, glukoz metabolizması, kan akımı üzerine yapılan çalışmalarda, hiç RT almamış hastalarda, fokal glukoz hipometabolizma alanları varlığı, RT yan etkilerinin kliniğe yansması açısından prognostik faktör olarak gösterilmiştir.¹⁴⁶ Hastalar asemptomatik olsa da, özellikle görüntüleme yöntemleriyle gösterilebilen anormal bulguları olan olguların konvansiyonel EEG'lerinde %42 oranında bozukluk saptanmıştır.¹⁵⁷ En sık saptanan EEG bozuklukları; zemin aktivite bozukluğu, hipersenkron aktiviteler ve interhemisferik farklılıklardır.¹⁵⁷ Ancak klinik olarak görülen nörolojik semptomlar ya da nörokognitif bozukluklar ile EEG anormallikleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Kraniyal radyoterapi ve intratekal metotreksat alma ya da almama durumlarına göre EEG anormallikleri karşılaştırıldığında; RT ya da KT alan gruplarda delta/tau aktivitelerinin sağlıklı kişilere göre artmış olduğu görülmekle beraber, klinik izlem gerektiren bir durum olmadığı belirtilmiştir.¹⁵⁹

Erken yaşta, özellikle 7 yaşından önce ve kızlarda kranial radyoterapi, okul başarısızlığı ile ilişkilidir.^{8,160} Lösemi, Hodgkin hastalığı ve Non-Hodgkin lenfoma tanılı hastalarda depresyon ve somatik bozukluklara bakıldığında, kadınlarda ve sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda daha sık olduğu görülmüş.¹⁶¹ Kranial RT alan hastalarda da düşük sosyoekonomik düzeyi olanların intellektüel ve eğitim alanında etkilenmesinin daha ağır olduğu yönünde yayınlar mevcuttur.¹³⁷ Sadece MSS'e KT tedavisi alan lösemi tanılı çocuklarda da benzer şekilde, tanı yaşının küçük olması ve kız daha kötü sonuçlarla ilişkilidir.^{43,138,162-164} ALL'li KT ve/veya RT alan hastalarda, kız cinsiyet ile total IQ'nun daha düşük olması ve performans skorlarının daha düşük olması ilişkili bulunmuş.^{165,167} Bu ilişki de çocukluk çağında meylinizasyon hızlarının ve beyin maturasyonlarının kız ve erkeklerde farklı olmasıyla açıklanabilir.^{138,162,166} Çocukluk çağında beyaz maddedeki artışın, kızlarda erkeklere göre daha az olması, KT ve RT ilişkili kognitif yan etkilere daha açık olmalarına neden oluyor olabilir.¹⁶⁶

2.4.3.2. Nörokognitif ve Nöropsikolojik Geç Etkiler

Nörokognitif sekeller progresiftir ve tedaviden yıllar sonra görülebilir.⁴³ Küçük yaşta (özellikle 6 yaş altında) RT alanlarda, IQ skorlarında düşüklük belirgindir. Ancak total skordardan ziyade, alttestlerde; dikkat ve sözel olmayan kognitif fonksiyonlarla ilgili bölümlerde bu gerilik daha belirgindir.^{130,168-170} Hem kraniyal radyasyon, hem de ith MTX özellikle 5 yaş ve altındaki çocuklarda değişik düzeylerde öğrenme problemlerine yol açmaktadır.¹³⁶ Bu etkilenme özellikle, hastaların dil, sürdürülebilir dikkat, görsel ve boyutsal motor koordinasyon alanlarındaki geriliklere bağlı olarak akademik düzeyde okuma, dilbilgisi ve matematikte öğrenme güçlüğü'nün belirginleşmesine neden olmaktadır.⁴³ Bu nedenle kraniyal RT ya da sistematik ve/veya intratekal KT alan çocuklar öğrenme güçlüğü ve akademik performans açısından yakın izlenmeli, bu hastalara özel eğitim imkanları sağlanmalıdır.^{43,171} Çalışmalarda da özellikle 6 yaş altında kraniyal RT almış olan hastaların daha sık özel eğitime ihtiyaç duyduğu ve okulu bitirememesi durumlarının olduğu belirtilmiştir.^{7,43,171,172} Hiperaktivite de, öğrenme güçlüğü'nden sonra ikinci sıklıkta görülen nöropsikolojik bozukluklardandır.⁵ Çalışmalarda hastaların %8'inde duygusal davranış bozukluğu¹⁰⁵, %4.6'da depresyon ve %10.8'inde somatizasyon bozuklukları gibi nöropsikolojik problemler tespit edilmiştir.^{43,160,173,174} Erişkin çağa gelmiş, çocukluk çağı kanseri tanımlı hastalarda, kardeşleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda depresyon ve somatik bozuklukların görüldüğü, fiziksel aktivitelerinde kısıtlılık olduğu öne sürülmüştür.^{8,160,173} Azalmış fiziksel aktivite; kortikosteroidlere bağlı miyopati, obezite, eklem ve iskelet sistemi değişiklikleri, vinkristine bağlı periferik nöropati, GH eksikliğine bağlı kas gücünde azalma ve kraniyal radyoterapi etkisiyle denge ve postürün bozulması nedeniyle olabilir.¹⁷⁵⁻¹⁸¹

Günümüz ALL tedavi protokollerinde kraniyal RT'nin yerini büyük oranda MSS kemoterapisi almış durumdadır.^{136,138,182} Bununla nöropsikolojik sekellerin azaltılması hedeflenmektedir.^{138,183} Pek çok yayın MSS'e direkt kemoterapi uygulamasını benign bir tedavi olarak sunmaktadır.^{153,184,185} Her iki tedavi modalitesini de yan etkiler açısından benzer bulan çalışmalar da vardır.^{141,164,167} Sadece MSS'e direkt kemoterapi alanlarda da nörokognitif ve psikososyal yan etkiler (kraniyal RT alan hastalara göre daha az olmakla beraber) görülmektedir.^{134,153,162-164, 184-187} Kraniyal RT olmadan MSS'e direkt kemoterapi tedavisi, lösemi olgularında, dikkat problemleri, hafızayla ilgili sorunlar yaratabilir.^{138,164}

Sadece MSS'e kemoterapi alan lösemi tanılı çocuklarda sıklıkla görülen nöropsikolojik sorunlar; dikkat, sözel olmayan hafıza ve konuşma süreci ile ilgilidir.^{138,188} Bu grup hastalarda da benzer şekilde tanı yaşının küçük olması ve kız cinsiyet daha kötü sonuçlarla ilişkilidir.^{138,163}

MSS'e kemoterapi alan hastaların nöropsikolojik sekel gelişiminde, tüm hastaların dexametazone, vinkristin, L-asparajinaz, 6-merkaptopurin aldığı protokolde, standart risk tedavisi (intratekal MTX) ya da yoğun kemoterapi (üçlü intratekal tedavi; MTX, sitarabin, prednisolone ve intravenöz siklofosfamide, sitarabin ve daunorubisin) almanın farkını araştıran çalışmalarda, hafıza, görsel dikkat, algılama hızı ve reaksiyon verme hızı, visuomotor koordinasyon, konuşma becerileri değerlendirilmiş.^{138,189,190} Dikkat ve muhakeme gerektiren fonksiyonlar, ALL yoğun KT alan hastalarda daha sık görülmüş.¹³⁸ Bu fonksiyonlar frontal ve prefrontal korteksle ilişkilidir ve görsel hareketsele fonksiyonlar serebellar-prefrontal yolların uygun işlemeyle gerçekleşir.^{138,191} Bu yolların miyelinizasyonu çocukluk ve adolesan süreçte devam eder ve daha az matur beyin alanları daha matur alanlara göre hasarlanmaya daha açıktırlar.^{138,192} Sadece kemoterapi alan hastalarda serebellar-frontal sistemde gelişebilen hasarlanma MR ile de gösterilebilmektedir.¹⁹³

Kemoterapatik ajanlardan MTX ve dexametazone ALL hastalarında nöropsikolojik sekel nedeni olarak belirtildiği gibi, dexametazonenin dikkat fonksiyonlarına olumsuz etkisinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur.^{138,141,194} Yoğun KT alan ALL hastalarında (kümülatif MTX iv dozu yüksek olan), standart risk tedavisi alanlara göre, aldıkları intratekal MTX dozu değişmese de, dikkat fonksiyonlarında ve kognitif fonksiyonlarda daha belirgin bozukluk saptanmıştır.^{138,164} ALL protokollerinde kullanılan dozlarda iv mtX, kan beyin bariyerini geçebilir.¹⁹⁵ MTX'in de santral sinir sistemine nörotoksik etkileri gösterilmiştir.^{196,197} Bu yan etkilerini, bölgesel hipoperfuzyona sekonder gelişen oksidatif stres aracılığıyla ya da direk toksik etkiler, vasküler endotelial hasar, nörotransmitter anormallikleri ve folat metabolik yolunda bozukluk ile yapabilir.^{182,199,200} Beyaz cevher değişikliklerine neden olabilir.^{198,201,202} Çeşitli beyin hasarı (hipoksik iskemik, travmatik, nörodejeneratif.vb) durumlarında kan ve BOS'da artan bazı beyine spesifik proteinlerin (BSPs: brain specific proteins; neuron-specific enolase-NSE, glial fibrillary acidic protein-

GFAP, neurofilament protein light chain-NFp) özellikle induksiyon tedavisi sonrası BOS'da arttığı gösterilmiş ve nöronlarda ve astroglial hücrelerde hasardan sorumlu tutulmuşlardır.¹⁸² Kraniyal radyoterapi almasalar da, özellikle yoğun KT alan hastalarda dikkat, davranış ve okul problemleri gelişebileceği akılda tutulmalıdır.¹³⁸

2.4.3.3 İşitme Üzerine Geç Etkiler

İşitme kaybı periferik ya da santral olabilmektedir. Periferik işitme kaybı, sesin, dış ya da orta kulaktan geçişindeki disfonksiyona veya iç kulak ya da 8.kraniyal sinirde nöral aktiviteye dönüşümündeki anormalliğe bağlı oluşmaktadır. Sekizinci kraniyal sinirden serebral kortekse kadar santral işitme yollarından kaynaklanan işitme kayıpları santral (retrokohlear) işitme kaybı olarak adlandırılır. Dış kulak ya da orta kulakta sesin fiziksel iletiminde engel oluşturan patoloji kaynaklı işitme kaybına iletim tipi, iç kulak yapıları patolojilerine bağlı işitme kaybına ise sensorinöral işitme kaybı denmektedir. Santral işitme kayıpları, işitmesi normal olan çocukta, gürültü varlığında seçici olarak dinleyebilme, ses azaltıldığında konuşmayı anlayabilme, iki kulaktan gelen bilgileri uygun olarak kombine edebilme gibi yetenekleri sınırlı olabilmektedir. Bu da dikkat azlığı, akademik problemler ve davranış problemlerine neden olabilmektedir.²⁰³

ALL hastaları sensorinöral işitme kaybı gelişmesi açısından risk altındadırlar.²⁰⁴ Bir çalışmada, hastaların % 22 'sinde ilk dekatda işitsel ya da okuler komplikasyon geliştiği görülmüştür.^{206,207} Çeşitli yayınlarda işitme kaybı %0.3-%2.6 oranında bildirilmiştir.^{7,8,208} Ototoksik ilaçlar kalıcı, bilateral ve simetrik sensörinöral işitme kaybına neden olur. Hasar genelde koklea'nın bazal kısmında olduğu için öncelikle yüksek frekanslarda işitme kaybı başlar, progresiftir ve ileride alçak frekanslarda da saptanır. İşitme kaybının yanı sıra tinnitus da %3.8 olarak belirtilmiştir.²⁰⁸

2.4.3.4 Göz Üzerine Geç Etkiler

Lens vücutta yapısında en fazla oranda protein bulunduran yapıdır; %65 su iken, %33'ü proteindir. Protein kısım eriyebilen kristalin (a,b,g) ile erimeyen albumin kısımlarından oluşur. Yapısında oksidasyondan koruyan glutatyon ve askorbik asit vardır. Esas kaynağı glukozdur; %85 anaerobik yoldan, %14 heksozmonofosfat yolundan sağlar. En önemli fonksiyonu refraksiyon ve akomodasyondur..²⁰⁹

Katarakt lenste oluşan kesifliktir. Sistemik hastalıklarla birlikte görülebilir. Ayırıcı tanısında; gelişimsel, genetik, endokrin ve metabolik anomaliler, göz ile ilgili durumlar, konjenital enfeksiyonlar ve ilaçlar, radyasyon, travma gibi durumlar göz önüne alınmalıdır.²¹⁰

Morfolojik Sınıflama;^{209,211}

- Nuklear katarakt: Lens nukleusunu tamamen içine alan fizyolojik nuklear skleroz
- Kortikal katarakt: Lens su çekerek şişerve kesifleşir
- Posterior subkapsüler katarakt (PCS): kalıtsal ya da sistemik hastalıklara eşlik eder, arka kapsül bölgesinde lens fibrilleri disorganize ve şekilsiz biçimde olup, opasitelere ve vakuollere neden olur, lensin geri kalanı normaldir.

İnsidansı ve ciddiyeti değişkenlik gösterir. Steroid dozu, kullanım şekli, tedavi süresi ve kişisel özellikler ile ilişkisi çelişkilidir.²¹⁰ Çocuklarda katarakt prevalansı; 1-15/10.000 , katarakta bağlı körlük ise gelişmiş ülkelerde 0.1-0.4/10.000, gelişmekte olan ülkelerde ise bunun 10 katı sıklıkta görülür.²¹² Lim ve arkadaşlarının retrospektif bir çalışmasında; en sık neden %58.2 idiyopatik olup, ikinci sık neden %12.9 ile travma olarak belirtilmiştir.²¹² Sistemik hastalık ilişkili durumlara bakıldığında ise, hastaların %44.2'sinde en sık neden steroid kullanımı olup, buna radyoterapi (RT) gibi iatrojenik durumlarda eklendiğinde sıklık %50'yi geçebilmektedir. İkinci sırada ise %18.6 sıklık ile juvenile idiyopatik artrit (JIA) saptanmıştır.²¹² Steroide bağlı katarakta, en sık görülen morfolojik tip PSC olup, steroid tedavisi gerektiren sistemik hastalıklar dışlandığında, idiyopatik, herediter, sendromik, enfeksiyöz..vb gruplarda en sık morfoloji nuklear kataraktır.²¹² İzole kataraktlar sıklıkla unilateral olmakla beraber, sistemik neden varsa, bilateral görülme sıklığı artmaktadır.²¹²

Son 30 yılda tedavi olanaklarındaki gelişmeler sayesinde ALL tanısı alan hastaların %80'i 5 yıllık yaşama ulaşmıştır.^{206,213-215} Bugün A.B.D.'de 300.000 çocukluk çağında kanser tanısı almış ve tedavi olmuş yaşayan hasta bulunmaktadır. Bu da yaklaşık her 570 yetişkinden biri anlamına gelmektedir.^{206,216-218} Çalışmalar gösteriyor ki, çocukluk çağı kanserleriyle mücadele edenlerin yaklaşık 2/3 'ünde, en az bir kronik medikal durum söz konusu olmaktadır.^{216,217} Nörolojik ve duysal komplikasyonlar; işitsel, okuler, koku ve konuşma sistemlerini etkileyebilmektedir.²⁰⁶ Dokuz yıllık prospektif izlemi ele alan bir çalışmada, hastaların % 22 'sinde ilk dekatda işitsel ya da okuler komplikasyon geliştiği görülmüştür.^{206,207} Uzun dönem okuler sekeller; katarakt, keratokonjunktivitis sicca ve görme kaybı olarak tanımlanmıştır.²⁰⁶ Kemik iliği transplantasyonu yapılan, öncesinde ve sonrasında

yüksek doz steroid alıp, total vücut ışınlaması uygulanan hastalarla ilgili bir yayında okuler komplikasyonlar; i) Ön segment komplikasyonları (keratokonjunktivitis sicca, katarakt, korneal ülser) ii) Arka segment komplikasyonları (vitreus hemorajisi, optik diskte ödem, viral ya da fungal retinit) olarak belirtilmiştir.²¹⁸ Avusturya’da yapılan bir çalışmada tanı anından ortalama 4.1 yıl sonra hastaların %83’ünde asemptomatik okuler bulgular saptanmıştır.²¹⁹

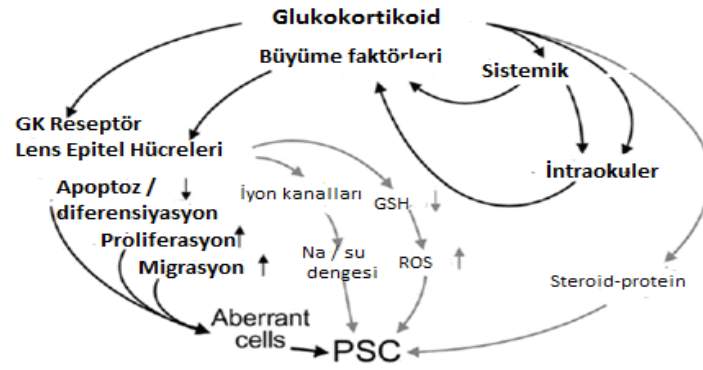
Göz ile ilgili uzun dönem komplikasyonların oluşması; kortikosteroid ve radyoterapi tedavileri ile ilişkilidir.^{206,220-229} Literatürde çoğu erkek cinsiyettedir.^{211,212,230}

i) Katarakt

Anti-inflamatuvar ajan olan glukokortikoidler, alerji,astım, romatolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, kanser kemoterapisi ve transplantasyon gibi çeşitli geniş kullanım alanına sahiptirler. Ama uzun süre ve yüksek dozda kullanıldığında tedaviye ikincil gelişen komplikasyonlar görülür.²³¹ Steroid tedavisine bağlı okular komplikasyonlar, katarakt, bakteriyel, fungal ya da viral enfeksiyonlar, intraokuler basınç (IOP) artışı veya glokom gelişimi sayılabilir.

Steroidle bağlı kataraktlar karakteristik olarak posterior subkapsüler katarakt (PSC) şeklinde görülür.²³² PSC için steroid kullanımı major risk faktörü olsa da, yaşlanma veya DM neticesinde de gelişebilir.²³¹ Mekanizması net değildir.^{206,210,242} Hayvan deneylerinde, 16 hafta sistemik steroid uygulanmasına karşın PSC gelişimi gösterilememiştir.²²⁶ Patogeneze yönelik araştırmalar da doku kültürlerinde üretilen lens epitelyum hücrelerinde in vivo yapılmakta olup, in vitro araştırma mümkün olmamaktadır.²³¹

Steroid ilişkili PSC’da üç belirleyici özellik vardır; i) Glukokortikoid aktivitesi gösteren steroid alımı mevcuttur. ii) Lens epitelyum hücrelerinde posteriora doğru aberran bir migrasyon vardır. iii) Keskin sınırlı, arka kapsul alanında, santralde belirgin opasiteye neden olur.²³¹ Aşağıda Şekil 1’de steroidin katarakt oluşturma mekanizması gösterilmiştir.²⁸⁸



Şekil 1. Steroidin katarakt oluşturma mekanizması

Siyah oklar: Direkt yollar, Gri oklar: İndirek yollar. GSH: Glutatyon, ROS: Serbest oksijen radikalleri, PSC: posteriior subkapsuler katarakt

Steroide bağlı katarakt; glukokortikoidlerin lens epitelyum hücrelerine direkt etkileri ya da intraokuler ortamda meydana getirdiği değişiklikler yoluyla indirek etkileriyle oluşur.(Bk.Şekil 1)²³¹ Lens epitelyum hücrelerinde ‘Glukokortikoid reseptör alfa’ bulunur ve reseptör aktivasyonu ile gen ekspresyonunda değişiklikler olur. Bunun sonucu; i) hücre proliferasyonu ve differansiyasyonunda, ii) apoptozda, iii) glukoneogenezde, iv) büyüme faktörlerinin ekspresyonu ve aktivitesinde v) sinyal iletim yollarında değişikliğe yol açar. Serbest oksijen radikallerinin artışı ve hücre membran geçirgenliğinin bozulması da glukokortikoid etkisiyle oluşan katarakt oluşum mekanizmalarıdır.^{206,231,233}

Steroid tedavisi almış olan hastalarda okular komplikasyonlarla ilgili literatürde birçok yayın mevcut. Bunlar sıklıkla da steroid tedavisine ikincil gelişen katarakt ile ilgili yayınlardır. Steroid ilişkili PSC, ilk olarak 1960’da sistemik KS alan RA’li erişkin hastalarda Black ve arkadaşları tanımlamıştır.²³² Çocuklarda ilk tanımlayan ise; sistemik steroid tedavisi gören nefrotik sendromlu çocuklarla ilgili araştırmalarında, Diskhit ve Avasthe’dir.²³⁴ İlerleyen yıllardaki çeşitli yayınlarda da %19-49 arasında değişen oranlarda çeşitli sistemik hastalıklarda alınan steroide sekonder PSC gelişimi hem erişkin hem çocuk çalışmalarında tanımlanmıştır.^{226,230} Nefrotik sendromlu, 12 aydan uzun süre KS alan çocuklarda PSC gelişimi anlamlı olan yayınlar vardır.^{224,234-237,239} Renal transplantasyon sonrası steroid alan çocukların %26-%60’ında katarakt saptanmıştır.^{225,226} Uzun süreli KS tedavisi alan astım, JIA ve lösemi tanılı hastalardan oluşan bir grubun %24’ünde PSC saptanmıştır.²²² İn hale kortikosteroid alan astımlı hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda; bir çalışmada sadece %3 hastada lens korteksinde değişiklikler saptanmıştır.²²³ Erişkinlerde yapılan bir çalışmada,

inhale ve oral steroid alan astımlı hastalarda PSC riski anlamlı olarak artmış bulunmuştur.²²⁴ Atopik dermatit nedeniyle göz kapakları ve periorbital bölgeye topikal steroid kullanan hastalar arasında yapılan bir çalışmada, topikal kullanım ile katarakt ve glokom ilişkisi saptanmamış, ancak bu hasta grubunda da topikal ve oral steroid alanlarda katarakt saptanmıştır.²²⁸

ALL tanısıyla steroid ve radyoterapi tedavilerini içeren protokol alan hastalarda da benzer çalışmalar mevcuttur.^{206,230,238} Prednisone ve RT alan ALL'li hasta grubunda katarakt görülürken, aynı çalışmada, prednisone ya da RT almayan AML hasta grubunda katarakt görülmemiştir.²³⁸ On beş yaşın altında, ALL, beta-talasemi major ya da KML nedeniyle KİT yapılan, KİT öncesinde ve sonrasında steroid tedavisi alan grupta %13.7 katarakt saptanmıştır.²²⁷

Katarakt gelişimi, steroid dozu, kumulative doz ya da tedavi süresi ile ilişki değildir.^{221,225,237} Ama bazı çalışmalar doz bağımlı ve kümülatif doz artışı ile anlamlı ilişkiden söz etmektedir.^{222,226,,227,239-241} KİT üzerinden zaman geçtikçe, yayınlarda da belirtildiği üzere 6 yıldan sonra %83 oranında katarakt saptanması, kümülatif olarak sıklığının arttığını göstermektedir.^{227,241}

PSC genellikle görme ekseni hizasında geliştiği için periferde gelişen opasitelere göre görmede azalmaya daha sık neden olur.²¹¹ Görme üzerine etkisi kesifliğin yaygınlığına ve yoğunluğuna bağlıdır. Steroide bağlı PSC olan çoğu vakada görme az ya da orta derecede etkilenmiştir.^{221,237} Hatta bazı vakalarda geri dönüşümlüdür ve steroid tedavisi kesildikten sonra PSC'nin kendiliğinden regrese olduğu bildirilmiştir.^{221,243,245} Literatürde sıkça hiçbir klinik bulgu vermeden, rutin kontrollerde saptanan PSC olgularından ve asemptomatik diğer okuler komplikasyonlardan bahsedilmektedir.^{218,219,226,227,229,230,246}

Çocuklarda amliyopi gelişmesine neden olabileceği için erken tanısı önemlidir.^{211,227} Uzun süreli steroid tedavisi alan tüm çocukların periyodik göz muayeneleri yapılmalıdır.^{227,231,247}

Hangi yolla verilirse verilsin; sistemik, topikal, intraokuler..vb, PSC gelişimine neden olabilir.²³¹ Uzun süreli sistemik steroid alanların aylık kilo takibi, kan basıncı takibi, elektrolit ve kan şekeri ile izlenmesinin yanı sıra, okuler komplikasyonları önlemek için de göz bakısı takibi gereklidir.²⁴⁸ Göz bakısında slit-lamp ile muayene yeterli olmaktadır.^{211,248} Sürekli sistemik steroid tedavisi alanların yılda 3-4 kez, aralıklı sistemik steroid tedavisi ya da topikal okular steroid alanların yılda iki kez göz bakısı ile takibi önerilmektedir.²⁴⁸

Ampliyopiye neden olması durumunda, 20/40'dan daha kötü görme keskinliğinde azalmaya neden oluyorsa veya günlük yaşamı etkiliyorsa cerrahi tedavi gereklidir.²¹¹ Renal transplantasyon sonrası PSC gelişen hastalara da okul başarılarında düşme olması sonucu lens ekstraksiyonu uygulanmış.²²⁶

Katarktin etyolojisinde kortikosteroidlerin yanı sıra radyoterapi de rol oynamaktadır.^{206,211,212,219,227,230,238,249} Lens gözün RT'e en duyarlı kısmıdır.²³⁸ Mekanizmanın, lensde germinative epitelde mitozun inhibisyonu ve opasite oluşması şeklinde olduğu düşünülse de net değildir.^{226,230} Yetişkinlerde minimum kataraktogenik doz 200cGy olup, çocuklarda belli bir değer belirtilmemiştir.²³⁰

ii) Göz kuruluğu

Hayvan (tavşan) deneylerinde ; RT uygulanarak lacrimal glandda yapısal bozukluk ve kuru göz oluşturulmaktadır. Bu hayvanlara RT öncesi lidokain ya da amifostine uygulanarak da yapısal bozulma korunarak önlenabilir.²⁴⁴ RT lakrimal aparatta; lakrimal kanal ve punktatta skar dokusu oluşmasına neden olarak hasara neden olur ve kuru göz (keratokonjunktivitis sicca) oluşur.²²⁹

ALL tanısıyla profilaktik kranial RT alan hastalardan, göz kuruluğu yakınması olanların çoğunluğunda lakrimal glandı içine alan alana RT uygulandığı görülüyor.²¹⁹ Bu nedenle kuru göz yakınması RT ilişkili olabilir ve asemptomatik olarak da göz kuruluğu %51 oranında saptanmıştır.^{206,227}

iii) Glokom

Bazı çalışmalar; trabekuler dokuda değişiklik ile, azalmış aköz akımından dolayı, steroidde sekonder açık açılı glokom görüldüğünü bildirmektedir.²⁵¹ Bazen klinik bulgu oluşturmadan, sadece intraokuler basınç artışıyla giderken, bazen de optik atrofiye neden olabilecek kadar ciddi glokom görülebilmektedir.^{218,247} Glokom açısından da hastalar periyodik göz bakıları sırasında IOP ölçülerek değerlendirilmelidir.

iv) Çift görme ve görmede azalma

Yayınlarda sıklıkla klinik bulgu vermeyen okuler komplikasyonlardan bahsedilmektedir.^{218,219,226,227,230,252} Klinik bulgu olarak da sıklıkla görmede azalma

yakınması karşımıza çıkmaktadır.^{221,237} Ve bu bulgu göz bölgesini ve/veya temporal lob ve posterior fossayı içeren radyoterapi ile ilişkilidir.²⁰⁶

v) Arka Segment Komplikasyonları

Arka segment komplikasyonları (vitreus hemorajisi, optik diskte ödem, viral ya da fungal retinit) sıklıkla radyoterapiye ve pansitopeniye sekonder gelişmektedir.²²⁷

Okuler komplikasyonlar sıklıkla asemptomatik olup, küçük çocuklarda ampliyopi ve görme problemlerine neden olabilmektedir.^{218,219,226,227,230,246,252} Bu nedenle kemoterapi protokolünde steroid ya da radyoterapi alan tüm hastaların göz hekimi tarafından periyodik göz muayeneleri yapılmalıdır.^{211,231,240,247,248}

2.4.4 SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER ve YAŞAM KOŞULLARI

Yaşam koşullarına bakıldığında, kardeşleriyle karşılaştırıldığında, ALL tedavisi görmüş hastalarda evlenme, üniversiteden mezun olma ve iş sahibi olabilme oranları daha düşük, sosyoekonomik düzeyleri daha kötü, boşanma oranları daha yüksek ve fiziksel aktivitelerinde daha belirgin kısıtlılık saptanmıştır.^{7,8,46,253-256} Bu oransal farklılıklar kadınlarda daha belirgindir.¹⁶⁷ Kardeşleriyle karşılaştırıldığında, radyoterapi alan ya da relaps yaşamış olanlarda sosyoekonomik durum daha kötü iken, relaps olmayan ve radyoterapi almayanlarda bu açıdan fark bulunamamıştır.⁸

Son 30 yılda ALL tedavisindeki değişiklikler olmuştur. Çocukluk çağında ALL tanısı alanlar çok erken yaşlarda kemoterapi ve radyoterapiye maruz kalabilmektedirler. Tedaviden yıllar sonra bile kronik medikal durumlar, ruh sağlığı bozuklukları, artmış mortalite riski ve düşük sosyoekonomik düzey istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık görülmektedir.⁸ Çocukluk çağında kanser tedavisi görmüş olan hastalar yaşamları boyunca yakın takip edilmelidirler.^{43,257} Bu en iyi multisistemik bir yaklaşımla sağlanabilir.^{43,257} Uzun dönem etkiler açısından hastaları takip eden ekipte; pediatrik hematolog-onkolog, deneyimli hemşire, birincil bakımı sağlayacak hekim, çocuk psikoloğu, çocuk cerrahı bulunmalıdır.²⁵⁷

Çalışmamızda, sağkalım gösteren lösemi olguları, uzun dönem nörolojik ve nörokognitif sekeller; nörolojik muayene, göz bakısı, işitme testi, kranial görüntüleme bulguları, EEG bulguları ve sözel IQ, performans IQ skorları ile sahip oldukları yaşam ve eğitim koşulları açısından değerlendirilmiştir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu araştırma, akut lösemi tedavisine bağlı nöropsikiyatrik geç etkilerin araştırıldığı, 01.01.2010-01.01.2012 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı hastalarının, dosya notları, fizik muayeneleri ve tetkikleri değerlendirilerek yapılan kesitsel bir çalışmadır.

Çalışma için, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu onayı alınmış ve olgular çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş gönüllü onam formu doldurularak ailelerinden veya olguların kendilerinden onam alınmıştır.

3.1 Çalışma Grubunun Özellikleri

Akut lösemi tanısı ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümünde BFM protokolleri ile tedavi edilen, 1993-2007 yılları arasında tedavisi tamamlanan, tanı aldığı tarihten itibaren en az 5 yıl geçen, relaps gelişmeyen ve kök hücre transplantasyonu yapılmamış olan hastalar çalışmaya alındı. Tedavisinin bir kısmını başka merkezde alan, relaps gelişen ve kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Olgulara telefon ile ulaşıldı ve akut lösemi tedavisine bağlı nöropsikiyatrik geç etkileri değerlendiren çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden olgular 18 yaşından büyük ise kendilerinden, 18 yaşından küçük ise ailelerinden onam alınarak çalışmaya dahil edildi.(Bk ek 3 ve 4) Araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmamızda 44 akut lösemi olgusunda tanıdan sonraki en az beşinci yıldaki nöropsikiyatrik geç etkileri kesitsel olarak değerlendirildi.

Aşağıda çalışmaya alınan olgularda hasta dosyasından ve sözel soru cevap şeklinde edinilen hasta bilgileri, hastalara uygulanan muayeneler ve tetkikler, genel sağlık bilgisi ve yaşam kalitesini ölçmeye yönelik uygulanan anket içeriği liste halinde sıralanmıştır;

- 1) Yaş
- 2) Cinsiyet
- 3) Tanı anındaki yaşı
- 4) Tanısı ve alt tipleri

- 5) BFM protokölüne göre risk grupları
- 6) Uygulanan tedavi protokolü
- 7) Radyoterapi alma durumu, RT anında yaşı, uygulanan bölge, dozu
- 8) SSS tutulumu olup olmaması
- 9) Tedavi kesiminden itibaren geçen süre
- 10) Nörolojik fizik muayene bulguları;
 - a. Kraniyal sinirlerin muayenesi
 - b. Kas gücü ve kas tonusu
 - c. Derin tendon refleksleri ve patolojik refleksler
 - d. İstem dışı hareket varlığı (tremor, myoklonus)
 - e. Duyu muayenesi
 - f. Yürüme bozukluğu varlığı
 - g. Düşük ayak varlığı
 - h. Serebellar muayene (dismetri, disdiakokinezi)
- 11) Göz muayenesi;
 - a. Görme kusuru
 - b. Görme alanı
 - c. Katarakt
 - d. Glokom
 - e. Göz dibi bakısı
 - f. Retinal dekolman
 - g. Göz kuruluğu
 - h. Ambliyopi
 - i. Ptozis
- 12) İşitme testi
- 13) Kraniyal MR bulguları
- 14) EEG bulguları
- 15) WISC-R, WAIS gelişim testleri
- 16) Sosyodemografik özellikler
 - a. Medeni hali
 - b. Okul durumu
 - c. İş durumu

- d. Alışkanlıkları
- 17) Genel sağlık bilgilerini ve yaşam kalitesini değerlendiren anket
 - a. Rutin kontrole gitme durumu
 - b. Yakınmalar sonucu doktora gitme durumu
 - c. İlaç kullanma öyküsü
 - d. Göz ile ilgili yakınmalar (bulanık görme, görmede azalma, kuru göz, çift görme)
 - e. İşitme ve denge ile ilgili yakınmalar (işitme azlığı, tinnitus, dengesizlik, baş dönmesi)
 - f. Nörolojik yakınmalar (baş ağrısı, nöbet öyküsü, distalde duyu kaybı, kas güçsüzlüğü, anormal ağrı algısı, çiğneme-yutma güçlüğü)
 - g. Psikolojik yakınmalar (sinirlilikte artış, intihar düşüncesi, nedensiz korkular, yalnızlık hissi, ilgisizlik, değersiz hissetme)
 - h. Mevcut sağlık durum algısı ve bunun günlük hayata ya da kişisel bakıma etkilerinin varlığı

3.2 Çalışmaya Alınma ve Dahil Edilmeme Kriterleri

Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim dalında lösemi (ALL ya da AML) tanısı alan, aynı bölümde BFM protokolleri ile tedavisi tamamlanan, tanı anından itibaren en az 5 yıl süre geçen ve çalışmaya katılmayı kabul ederek onam formunu imzalayan olgular dahil edildi. (Onam formları için bakınız; Ek 3 ve 4)

Lösemi tedavisinin bir bölümünü başka merkezde almış olan, relaps gelişen ve bu nedenle tedavi alan, kemik iliği transplantasyonu yapılan ve tanı anından itibaren henüz 5 yıl geçmemiş olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3 Kontrol grubu

Sadece nörokognitif testler basamağında sağlıklı kontrol grubuna olguların yaşlarına en yakın kardeşi dahil edildi. Nörokognitif testleri etkileyebilecek çevresel faktörleri en az indirmek için aynı aile ortamında yaşayan, hastanın yaşına en yakın olan sağlıklı kardeş kontrol grubuna seçildi. Olguların 28'inin (%63.6) en az bir kardeşi bulunmakta idi.

Kardeşlerin 19'una (%67.8) telefon ile ulaşılabildi. On dördü (%50) çalışmaya katılmayı kabul etti. Ve kardeşlerin de 6-17 yaş arasındakilere Wechsler Intelligence Scale for Children – Revised (WISC-R), 18 yaş ve üzerindeki olgulara Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R) testleri uygulandı.

3.4 Çalışma Grubunun Değerlendirilmesi

Düzenlenen Olgu Veri Kayıt ve Rapor Formu'na hastanın adı, soyadı, tanısı ve aldığı tedaviler ve ayrıntıları yazılı olarak kaydedildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hasta Çocuk Hematoloji polikliniği geldiğinde onam formu alınarak, sistemik ve nörolojik muayeneleri poliklinik ekibince yapılarak bulgular forma kaydedildi.(Bk Ek-1)

Olguların göz muayeneleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Polikliniğinde, göz hastalıkları hekimleri tarafından yapıldı. İnspeksiyon ile, kaş, kirpik, göz kapakları ve göz hareketleri değerlendirildi. Kıırma kusuru ve ampliyopi tanısına yönelik görme keskinliği muayenesi yapıldı. Bu muayene için Snellen tablosu kullanıldı. Buna koopere olamayan ve harfleri ayırt edemeyen küçük yaştaki hastalar E testi ile muayene edildi. Görme keskinliği 20/20 olan hastalar normal olarak değerlendirildi. Gözün refraksiyon kusuru retinoskopi ile değerlendirildi. Görme alanı muayenesinde perimetri ve skotometri kullanıldı. Göz hekimi tarafından her gözün görme alanının 4 çeyrek dairesine getirilen objelere verdikleri tepkiler gözlemlendi. Renk görme bozukluğuna (diskromatopsi) yönelik Ishihara'nın renk görme testi uygulandı. Ishihara renk testi tarama testi olup, benzer renkleri taklit etme özelliği ile oluşturulmuş, renkli rakam ve şekillerden oluşan bir testtir. Bu testte 3 veya 4 yanılğı olması muhtemel renk görme bozukluğu, 5 ve üzerinde yanılğı olması belirgin renk görme bozukluğuna işaret etmektedir. Göz kuruluşuna yönelik Schirmer test uygulandı. Bu test gözyaşı filmi ile volüm ve akım ölçümüne dayalı bir testtir. Birim zamanda gözyaşı miktarı tayinini sağlar. Beş mm kalınlığında, 35 mm uzunluğundaki Whatman kağıdı, alt göz kapağının 1/3 dış kısmına yerleştirilir. Beş dakika sonra kaldırılarak, gözyaşının ıslattığı kısım ölçülür ve 5 mm'nin altında olması patolojiktir. Pupilla muayenesi ile pupillaların simetrikliği, büyüklüğü ve ışığa reaksiyonu ile pupilla refleksi değerlendirildi. Oftalmoskop ile red refle varlığı değerlendirildi ve fundus muayenesi yapıldı. Göz dibi muayenesi öncesi

midriyatik göz damlası uygulandı. Slit-lamp (yarık lamba) muayenesi ile, kornea, lens ve vitre değerlendirildi. Tonometri ile göz içi basıncı ölçüldü. Göz içi basıncı 10-20 mmHg normal, 20 mmHg'nın üstü değerler glokom olarak değerlendirildi. Üst sınırdaki değeri olan hastalar intraoküler basınç artışı olarak kaydedildi ve yakın izleme alındı. Tüm bulgular olgu veri kayıt ve rapor formuna kaydedildi.(Bk Ek-1)

Olguların işitme testi ile değerlendirilmesi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Boyun Cerrahisi (KBB) bölümüne bağlı İşitme-Denge Ünitesinde, KBB bölümünden bir hekim ve deneyimli teknik eleman tarafından yapıldı. Tüm hastalara saf ses odyogramı ve otoakustik emisyon testi uygulandı. Hastalar odyometri ile 250-16000 Hz frekanslar arasında pür ton (sinüs dalgası şeklinde) ses kullanılarak değerlendirildi. İletim sinyalleri hem kulaklıklar (havayolu iletimi), hem de mastoide yerleştirilen ossikülatör (kemik iletimi) ile verildi. İşitme eşik düzeyi desibel (dB) olarak ölçüldü. Normal bir kulakta ve sensörinöral işitme kaybında hava ve kemik eşikleri aynıdır. Bu eşikler iletim tipi işitme kaybında farklılık göstermektedir. Tablo 11'de saf ses odyogramında saptanan işitme düzeylerinin klinik yorumları verilmiştir.²⁰³

Tablo 11. Saf ses odyogram ile saptanan işitme düzeyleri

250-8000 Hz'de Ortalama Eşik Değerler (dB)	Tanımlama
0-15	Normal
16-30	Hafif işitme kaybı
31-50	Orta derecede işitme kaybı
51-70	Ağır derecede işitme kaybı
> 70	Derin işitme kaybı

Odyometri sonucunda 30 dB'den düşük işitme kayıplarında otoakustik emisyon (OAE) bakıldı. Normal duyma sırasında OAE'lar kokleadan köken alarak, orta kulağa ve ardından dış kulağa ulaşmaktadır. OAE testi esnasında mikrofonlarla tespit edilmektedirler. Sonuçlar olgu veri kayıt ve rapor formuna kaydedildi.(Bk Ek-1)

Manyetik rezonans görüntülemeleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bilim Dalında çekildi. Olguların tümü çalışmaya alındıkları esnada 6 yaşından büyüktü ve işlem esnasında koopere olarak, MR cihazında hareketsiz durabildiler. Çekilen MR

görüntüleri, Radyoloji Bilim Dalı hekimlerince değerlendirilerek raporlandı. Sonuçlar olgu veri kayıt ve rapor formuna kaydedildi.(Bk Ek-1)

Elektroensefalografiler Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı bünyesinde EEG odasında, deneyimli teknik eleman tarafından çekildi ve Nöroloji Bilim dalı hekimlerince değerlendirilerek raporlandı. Sonuçlar olgu veri kayıt ve rapor formuna kaydedildi.(Bk Ek-1)

Nörokognitif fonksiyonları değerlendirmek amacıyla 6-17 yaş arasındaki olgulara Wechsler Intelligence Scale for Children – Revisted (WISC-R), 18 yaş ve üzerindeki olgulara Wechsler Adult Intelligence Scale - Revisted (WAIS-R) uygulandı.^{261,262}

İlk olarak 1949'da Amerikalı psikolog David Wechsler tarafından geliştirilmiştir. Bu testin çocuklar için geliştirilen sürümü ise WISC-III adıyla anılmaktadır. 1974 yılında yeniden düzenlenmiştir ve WISC-R adını almıştır. Zeka testleri bilişsel işlevlere ait bilgiyi göstermektedir ve değişmezdirler. Değişmezliğin güvenilirliği yaşla birlikte artmaktadır.

WAIS-R ve WISC-R testlerinde sözel ve sözel-olmayan iki temel bölüm yer almaktadır. Sözel ve performans becerilerini içeren 12 alt testten mevcuttur. Sözel alt testlerden biri, performans testlerinin ise tümü süreliidir. Her iki bölümdeki sorular birbirinden tümüyle farklı niteliktedirler. Sözel alt testlerde sorulara dinleyerek yanıt verilmektedir. Performans alt testlerde görsel-algısal, görsel-motor beceriler ölçülmektedir. Toplam puan zeka düzeyinin iyi bir göstergesidir. Akademik başarı düzeyinin altın standart ölçütüdür.²⁵⁸⁻²⁶² Psikometrik olarak testin genel puanının ortalaması 100, standart sapması 15'tir. Test 12 alt testten oluşmakla birlikte değerlendirme 10 alt teste göre yapılır. Geriye kalan 2 alttest yedek alt testlerdir ve asıl alt testlerden herhangi biri uygulanamadığı durumlarda kullanılır. Alt testler çocuğun test boyunca motivasyonunu koruması amacı ile bir sözel, bir performans olacak şekilde sıralanmıştır.^{261,262} Aşağıda sözel ve performans bölüm alt testleri sıralandırılmıştır;

A) Sözel

1- Genel Bilgi; Çocuğun doğal çevre, okul çevresi ve kültürel ortamından ne kadar bilgi aldığıyla ilgili ve bilgi düzeyini gösteren bir alt testtir.

2- Benzerlikler; Çocuğun iki şey arasında benzerlik kurarken soyutlama ve genelleme yapıp yapamadığını, ayrıca bunu doğru ifade edip edemediğini gösteren bir alt testtir.

- 3- Aritmetik; Dikkati bir probleme yönlendirebilme ve öğrenme yeteneğini gösteren, zaman sınırlaması olan bir alt testtir.
- 4- Sözcük Dağarcığı; Çocuğun bildiği sözcük sayısını ve ifade becerisini gösteren bir alt testtir.
- 5- Yargılama; Muhakeme, akıl yürütme, duygusal ve mantıksal olgunluk düzeyini gösteren bir alt testtir.
- 6- Sayı Dizisi; Çocuğun işitsel uyarıları anımsama gücünü gösteren bir alt testtir.(Yedek alt test)

B) Performans

- 1-Resim Tamamlama; Dikkati görsel uyarılara yoğunlaştırabilmeyle ilgili bir alt testtir. Çocuktan resimde eksik olan detayları ayırt etmesi istenir.
- 2-Resim Düzenleme; Olaylar dizisini algılama, neden- sonuç ilişkisi kurabilme, muhakeme gücüyle ilgili bir alt testtir.
- 3-Küplerle Desen; Görsel – hareketssel – mekansal koordinasyonla, parçalar arası ilişkide bütüne giderken ön tahmin yeteneğiyle ilgili bir alt testtir.
- 4-Parça Birleştirme; Görsel- hareketssel koordinasyonla, parça –bütün ilişkisini kavramayla ilgilidir.
- 5-Şifre; Çalışma hızı, görsel hareketssel koordinasyon, sıraya koyma, psikomotor hız, görsel uyarıları anımsama ve konsantrasyon yeteneği ile ilgili bir alt testtir.
- 6-Labirentler; El-göz koordinasyonu, figür- zemin algısıyla ilgili bir alt testtir. (Yedek alt test)

Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Form (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, WAIS-R), temelde, yetişkinlerin zeka düzeyini ölçmek ve nöropsikolojik değerlendirmede kullanılmaktadır. Test; genel bilgi, sözcük dağarcığı, aritmetik, yargılama, benzerlikler, sayı dizisi gibi sözel alt testlerinden ve parça birleştirme, resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, şifre gibi performans alt testlerinden oluşmaktadır. Toplam 11 alt ölçeği vardır. Ölçek bütün deneklere önerilen standart uygulama doğrultusunda verilmiş, puanlama, el kitabında belirtildiği biçimde yapılmıştır (Weschler 1981).^{261,262}

WISC-R Testinin özel test çantası vardır ve bunun içinde yönerge, sorular ve normları içeren Test El Kitabı, Soru ve Yanıt Formları, Resim Kartları, Küp Bloklar bulunur. Testler bu konuda özel eğitim almış kişiler tarafından uygulanmaktadır. Testin ortalama uygulama süresi 1-1.5 saattir. Testin sonuçlarının güvenilirliği uygulamaya bağlı olduğundan psikolog

WISC-R el kitapçığında bulunan yönergelerle uyarak puanlama yapılmaktadır. Puanlamada şahsi görüşlere yer verilmemektedir.

Test tamamen uygulandıktan sonra uzman psikolog cevapları yazdığı protokol kağıdını değerlendirmeye almaktadır. Testin puanlama kuralları ve ölçütleri vardır. Ancak “Benzerlikler”, “ Sözcük dağarcığı” ve “Yargılama” alt testlerinde ve bazı “Genel Bilgi” maddelerinde test el kitabında verilen örneklere uymayan yanıtlar çıktığında, uygulayıcının yargısını kullanması gerekebilir. Bireyin bir alttestten aldığı ham puan, o alt testin her maddesine verilen puanların toplanması ile bulunur.^{261,262} Her alt testi kitapçığa uygun olarak puanladıktan sonra çocuğun aldığı ham puan, bulunduğu yaş grubuna göre standart puana çevilmektedir. Çocuğun takvim yaşına uygun standart puanlara çevrilebilmek için 4 aylık yaş dilimlerine göre düzenlenmiş tablolardan yararlanılmaktadır. Standart puanlar 1995 yılında Şahin, Savaşır ve arkadaşları tarafında yapılmış olan WISC-R Türkiye standardizasyonuna göre yapılmaktadır.

Sözel alt testlerden elde edilen standart puanların toplamı ile bireyin sözel puanı , performans alt testlerden elde edilen standart puanların toplamı ile performans puanı elde edilir. Sözel ve performans puanlarının toplanmasıyla da toplam test puanı bulunur.

WISC-R ve WAIS-R’den alınan zeka bölümü puanları Tablo 12’de isimlendirilmiştir.

^{261,262}

Tablo 12. Toplam zeka puanı ve karşılık gelen klinik durum tanımlaması

Toplam zeka puanı	Tanımlama
130 ve üzeri	Çok Parlak
120-129	Parlak
110-119	Yüksek Normal
90-109	Normal
80-89	Düşük normal
70-79	Sınır
69-50	Hafif derecede zihinsel özürlü
49-35	Orta derecede zihinsel özürlü
34-20	İleri derecede zihinsel özürlü
20 ve altı	Çok ileri derecede zihinsel özürlü

Sözel zeka puanı (SZP) ve performans zeka puanı (PZP) arasındaki fark belli bir alandaki gelişimin sapmış olduğunu göstermektedir ve toplam puanın anlamını değiştirebilmektedir. Ancak fark her zaman patolojik bir durumun ifadesi değildir. Buna göre 3 patern tanımlanmaktadır;^{261,262}

a) SZP, PZP'dan yüksek olduğu patern: SZP, PZP'dan 15-40 puan daha yüksek olduğu durum. Görsel-motor-algisal alanda sorun olduğunu göstermektedir. Sözel alanda daha başarılıdır.

b) PZP, SZP'dan yüksek olduğu patern: Genellikle bu çocuklar sözlü ifadede zorlanmaktadır. Öğrenme güçlüğü için tipiktir.

c) SZP ile PZP'nin birbirine yakın ama alt test sonuçlarının birbirinden farklı, tutarsız olduğu patern.

Toplam zeka puanı en az 85 olan olgular, alt testler ile nörokognitif açıdan da değerlendirildi. WISC-R ve WAIS-R ile değerlendirilebilen nöropsikolojik durumlar aşağıda belirtilmiştir;^{261,262}

a) Kazanılmış bilgi: Genel Bilgi+Aritmetik+Sözcük Dağarcığı alt testlerini içermekte ve bilgiyi kazanma ile kullanabilme yeteneğini ölçmektedir.

b) Sıraya koyma yeteneği: Sayı Dizisi+Resim Düzenleme+Sözcük Dağarcığı alt testlerini içermektedir. Kısa süreli bellekte depolanan görsel ve işitsel uyarıcıları ard arda koyabilme yeteneklerini ölçmektedir.

c) Mekansal yetenek: Resim Tamamlama+Küplerle Desen+Parça Birleştirme alt testlerini içermekte ve çok boyutlu mekanda obje ya da sembolleri manipule edebilme yeteneğini ölçmektedir.

d) Kavramsal yetenek: Yargılama+Benzerlikler+Sözcük Dağarcığı alt testlerini ölçmektedir. Dil işlevleriyle ilgili yetenekleri kapsamaktadır.

Bu testler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bilim dalı'nda görevli uzman psikolog tarafından uygulandı ve

değerlendirildi. Olguların alt testlerle beraber aldıkları toplam ve standart puanlar olgu veri kayıt ve rapor formuna kaydedildi.(Bk Ek-1)

Her olgu, sosyodemografik özelliklerini, genel sağlık durumlarını, nörolojik ve psikiyatrik yakınmalarını, fiziksel aktivite yeteneklerini ve gelecekteki sağlık öngörülerini sorgulayan anket ile yaşam kalitesi açısından değerlendirildi. Anketin hazırlanmasında Minnesota Üniversitesinin lösemi ve/veya tümör ile tedavi edilen olguların izleminde kullandığı uzun dönem geç etkileri sorgulayan ölçeklerden yararlanıldı. (Long-Term Follow-Up Study of individuals treated for cancer, leukemia, tumor or similar illness) Anket olguların kendisi tarafından dolduruldu. Çalışmaya alındığı esnada okuma-yazma henüz öğrenmemiş çocuk hastalar için anket, anneleri tarafından dolduruldu. (Bk Ek-2)

Sosyodemografik özelliklerde sorgulanan bilgiler aşağıda sıralanmıştır;

- Yaş: Yıl olarak açık uçlu
- Cinsiyet: Erkek ve kadın
- Medeni durumu. Evli, bekar ya da boşanmış
- Alışkanlıkları: Sigara, alkol, her ikisi birden ya da hiçbiri
- Alışkanlıklarına başlama zamanı: Tanıdan önce, tanıdan sonra, son 2 yıl içerisinde
- Akademik durum: Okuduğu okul, mezun olduğu okul ya da terk ettiği okul (varsa)
- Okul döneminde sorun yaşayıp yaşamadığı
- Okul dönemindeki soruna yaklaşımı: Özel eğitim, psikolojik destek vb.
- Annenin eğitim düzeyi: Annenin mezun olduğu okul
- Aktif iş durumu
- Çalışmıyor ise nedeni: Öğrenci ya da sağlık problemleri

Genel sağlık durumu hakkında sorgulanan bilgiler aşağıda sıralanmıştır;

- Son 2 yıl içerisindeki sağlık durumu: Sağlık kuruluşuna gitme gereksinimi olup olmaması
- Son 2 yıl içerisinde ilaç tedavisi alma durumu: Antiepileptik, kemoterapotik ya da antidepresan kullanımı

İşitme, görme, konuşma ve duyu organları ilişkili yakınmaların sorgulanması aşağıda sıralanmıştır;

- İşitme kaybı: Evet ya da hayır
- Tinnitus varlığı: Evet ya da hayır
- Tekrarlayan baş dönmesi varlığı: Evet ya da hayır
- Görme kaybı: Evet ya da hayır
- Çift görme: Evet ya da hayır
- Bulanık görme: Evet ya da hayır
- Gözlerde kuruluk hissi: Evet ya da hayır
- Kekemelik: Evet ya da hayır
- Tat ve koku duyusunda değişiklik: Evet ya da hayır

Nörolojik yakınmaların sorgulanması aşağıda sıralanmıştır;

- Baş ağrısı: Evet ya da hayır
- El, ayak ve parmaklarda dokunma duyusunda azalma: Evet ya da hayır
- Kol ve/veya bacaklarda güçsüzlük: Evet ya da hayır
- Anormal ağrı duyusu: Evet ya da hayır
- Çiğneme ve/veya yutma zorluğu: Evet ya da hayır
- Nöbet geçirme öyküsü: Evet ya da hayır
- Dengesizlik ve/veya yürüme güçlüğü: Evet ya da hayır

Psikiyatrik yakınmaların sorgulanması aşağıda sıralanmıştır;

- Sinirlilik halinde artış: Evet ya da hayır
- Suicide düşüncesi: Evet ya da hayır
- Nedensiz ani korkular duyma: Evet ya da hayır
- Kendini yalnız hissetme: Evet ya da hayır
- Çevreye ve hayata karşı ilgisizlik, isteksizlik: Evet ya da hayır
- Geleceğe yönelik umutlarını yitirme duygusu: Evet ya da hayır
- Kendini değersiz görme: Evet ya da hayır

Fiziksel aktivite yeteneğinin sorgulanması aşağıda sıralanmıştır;

- Son 2 yıl içerisinde günlük işlerini yapamama durumu: Evet ya da hayır

- Son 2 yıl içerisinde kişisel bakımını yapamama durumu: Evet ya da hayır

Sağlık konusunda öngörülerinin sorgulanması aşağıda sıralanmıştır;

- Bugünkü genel sağlık durumu: İyi ya da kötü
- Gelecekteki genel sağlık durumu: İyi ya da kötü
-

3.5 İstatiksel Yöntem

Elde edilen veriler ve planlanan istatiksel analiz için SPSS 15.0 programı kullanılmıştır. İstatiksel çözümleme için, araştırmada elde edilen bulgular, tanımlayıcı ve çözümleyici olmak üzere iki aşamada değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı bulgular; sayımla elde edilen değerler, sayı ve yüzde dağılımları ile, ölçüm ile elde edilen bulgular, ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değerler, ortanca değer, en sık tekrarlanan değerler şeklinde sunulmuştur. Araştırmanın çözümleyici bulgularının değerlendirmesinde, sayımla elde edilen komplikasyon bulgularının, etkileyen değerler ile karşılaştırılması ki-kare ve bağımsız gruplarda t-testi ile yapılmıştır. Örneklem büyüklüğü 20'den az olan kontrol grubu ile karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla kategoriye sahip olan değerlendirmeler için tek yönlü varyans analizi yapılmıştır. İstatiksel anlam ifade eden değer $p<0.05$ olarak seçilmiştir. Değişkenler aşağıda sıralanmıştır;

1) Bağımlı değişkenler;

- Nörolojik komplikasyon bulguları varlığı
- Kranial sinir muayenelerinde patoloji varlığı
- Duyu muayenelerinde patoloji varlığı
- Motor sistem muayenelerinde patoloji varlığı
- Serebellar sistem muayenelerinde patoloji varlığı
- Göz ilişkili komplikasyon varlığı
- İşitme üzerine yan etkilerin varlığı
- EEG'de anormallik varlığı
- Kranial MR'da anormal bulgu varlığı
- Psikometrik testlerde anormallik varlığı

2) Bağımsız değişkenler;

- Yaş

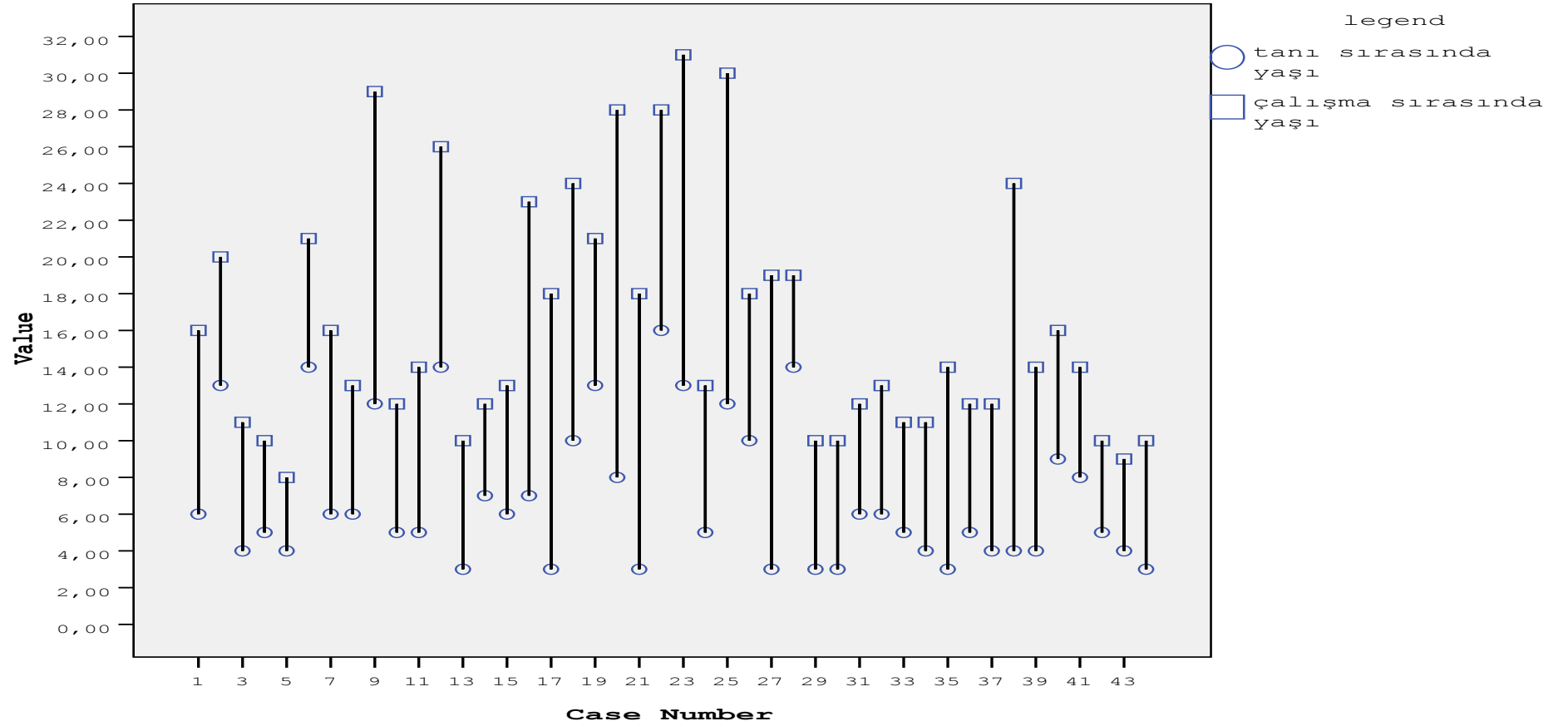
- Cinsiyet
- Medeni durum
- Alışkanlıklar
- Akademik durum
- Sağlık hizmetlerinden yararlanma durumu
- İlaç kullanım öyküsü

4. BULGULAR

Akut lösemi tanısı aldığı tarihten itibaren en az beş yıl geçmiş, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda BFM protokolleri ile tedavi edilmiş, relaps gelişmemiş ve kök hücre nakli yapılmamış, çalışmaya katıldığı anda remisyonunda olan 70 olgunun çalışmaya alınması planlanmıştır. Dört (%5.7) olgunun remisyonunda iken kaybedildiği öğrenildi. On üç hastaya kayıtlı iletişim bilgilerinden ulaşılamadı, üç hasta yurtdışında olduğunu belirtti, altı hasta ise çalışmaya katılmayı kabul etmedi. Çalışmaya alınan 44 olgunun 21'i (%47.7) kız, 23'ü (%52.3) erkekti. Çalışmaya alındıkları sırada olgular 8-31 yaş, ortalama 16.4 (± 6.4) yaş, ortanca 14 yaş idi. Hastalar tanı anında 3-16 yaş, ortalama 6.8 yaş (± 3.84), ortanca 5.5 yaş idi. Radyoterapi aldıkları dönemde 3-16 yaş, ortalama 7.4 yaş (± 4.5) idi. Olguların 28'i (%63.6) tanı anında 6 yaşından küçük idi. Tedavilerin kesiminden itibaren geçen süre en az 2 yıl iken, en fazla 18 yıl, ortalama 7.5 yıl idi. Tanı sırasındaki yaş ortalaması ile şu andaki yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.357$). Tablo 13'de ve Şekil 2'de, olguların çalışma sırasındaki yaşları, tanı anındaki yaşları ve tedavi bitiminden itibaren geçen süre ile ilgili değerler belirtilmiştir. Tablo 14'de ise olguların cinsiyet dağılımı ile tanı anında ve RT aldıkları dönemde 6 yaşından küçük olan olguların oranlarını gösteren değerler belirtilmiştir.

Tablo 13. Olguların çalışma sırasındaki yaşları, tanı anındaki yaşları ve tedavi kesiminden itibaren geçen süre dağılımları (n:44)

	İlk Tanı Aldığı Yaş (Yıl)	Tanı Anındaki Yaş (Yıl)	Tedavi Kesiminden Beri Geçen Süre (Yıl)
Ortalama	6.8 $\pm$ 3.8	16.4 $\pm$ 6.4	7.5 $\pm$ 4.5
	(3-16)	(8-31)	(2-18)
Ortanca	5.5	14	5



Şekil 2. Olguların tanı anında ve çalışma sırasındaki yaşları

Tablo 14. Olguların cinsiyet ve yaş aralığı dağılımları

Özellik	Sayı (n)	Yüzde	p değeri
Kız	21	%47.7	0.765
Erkek	23	%52.3	
Toplam	44	%100	
Tanı anında 6 yaşından küçük	28	%63.6	0.444
Tanı anında 6 yaşından büyük	16	%36.4	
Toplam	44	%100	
RT aldığıında 6 yaşından küçük	10	%55,6	0.932
RT aldığıında 6 yaşından büyük	8	%44,4	
RT alanlar toplam	18	%100	

Kırkdört olgunun 39'u (%88.6) akut lenfoblastik lösemi, beşi (%11.4) akut myeloid lösemi nedeniyle tedavi almıştı. ALL tanılı olguların 35'i (%79.5) B hücreli ALL, dördü T hücreli (%9.1) ALL idi. Akut lenfoblastik lösemi tanılı olguların otuz birinin (%77.5) lösemik hücreleri L1 morfolojisinde, üç olgunun (%7.5) L2, bir olgu (%2.5) L3 morfolojisinde idi. Akut myeloid lösemi tanılı olguların üçü (%7.5) M3, biri (%2.5) M4, biri de (%2.5) M5 alt tipi idi. Otuz dokuz olgu (%79.5) ALL BFM 95 protokolüne göre, dört olgu da (%9.1) ALL BFM 90 protokolüne göre tedavi almıştı. Üç olguya (%6.8) AML BFM 93 tedavi protokolü uygulanırken, iki olguya da (%4.5) AML BFM 98 tedavi protokolü uygulanmıştı. Beş olguda (%11.4) tanı anında MSS tutulumu olup, yedi olgu (%17.9) BFM protokollerine göre yüksek risk grubunda değerlendirilmişti. BFM protokollerine göre iki olgu (%5.1) standart risk grubunda iken, 30 olgu (%76.9) orta risk grubunda idi. Radyoterapi alan 18 hasta (%40.9) vardı ve sekizi (%44.4) 18 Gy RT, onu (%55.6) 12 Gy RT almıştı. Bu hastaların tümü sadece MSS ışınlanması almıştı, tüm vücut ışınlanması yapılan hiç hasta yoktu. Tablo 15'de olguların tanı, alt tip, aldıkları protokol, risk grubu, MSS tutulumu varlığı, RT dozu dağılımları verilmiştir.

Tablo 15. Olguların tanı, alt tip, protokol, risk grubu, RT dozu ve MSS tutulumu dağılımları

	Sayı (n)	Yüzde
<u>Tanı</u>		
B Hücreli ALL	35	%79.5
T Hücreli ALL	4	%9.1
AML	5	%11.4
Toplam	44	%100
<u>Morfolojik sınıflaması</u>		
L1	31	%77.5
L2	3	%7.5
L3	1	%2.5
M3	3	%7.5
M4	1	%2.5
M5	1	%2.5
<u>Uygulanan Protokol</u>		
ALL BFM 90	4	%9.1
ALL BFM 95	35	%79.5
AML BFM 93	3	%6.8
AML BFM 98	2	%4.5
Toplam	44	%100
<u>Risk Grubu</u>		
SR	2	%5.1
MR	30	%76.9
HR	7	%17.9
Toplam	39	%100
<u>RT Dozu</u>		
18 Gy	8	%44.4
12 Gy	10	%55.6
Toplam	18	%100
<u>MSS tutulumu</u>		
Var	5	%11.4
Yok	39	%88.6
Toplam	44	%100

4.1 Uzun süre sağkalım gösteren lösemili olgularda nöropsikiyatrik geç etkiler

Nöropsikiyatrik geç etkileri araştırmaya yönelik yapılan nörolojik fizik muayene ve tetkik sonuçlarına (göz muayenesi, işitme testi, kraniyal MR sonuçları, EEG sonuçları) göre 17 hastada (%32) geç etki saptandı. Uygulanan nörokognitif testlere göre 28 hastada (%63.6) geç etki saptandı. Yaşam kalitesini ve geç etki olabilecek yakınmalarını sorgulamaya yönelik yapılan anketlere göre de 28 hastada (%63.6) geç etki saptandı. Fizik muayene, göz hastalıkları bakısı, işitme testi, kraniyal MR ve EEG bulguları, nörokognitif test sonuçları ile objektif bir değerlendirme yapıldığında 32 hastanın (%80) en az bir geç etkiden etkilendiği görülmüştür. Tablo 16’da fizik muayene, tetkik ve anket sonuçlarına göre geç etki saptanma oranları verilmiştir.

Tablo 16. Olguların fizik muayene (FM), tetkikler, nörokognitif testler ve ankete verilen yanıtlar ile geç etkilerin varlığı

	Sayı (n)	Yüzde
<u>FM ya da tetkiklerinde geç etki saptanma durumu</u>		
Evet	17	%32
Hayır	27	%68
Toplam	44	%100
<u>Nörokognitif testlerde geç etki saptanma durumu</u>		
Evet	28	%70
Hayır	12	%30
Toplam	40	%100
<u>FM, tetkikler ve nörokognitif testlerin her üçü normal olma durumu</u>		
Evet	8	%20
Hayır	32	%80
Toplam	40	%100
<u>Ankete verilen yanıtlara göre geç etki bulunma durumu</u>		
Evet	28	%63.6
Hayır	16	%36.4
Toplam	44	%100

Tetkiklere ve muayeneye yansımayan, ancak ankette belirtilen ve hastayı rahatsız eden yakınmalar da eklendiğinde bu oran 42 hastaya (%95.5)'e çıkmaktadır. (Tablo 17)

Tablo 17. Olgularda fizik muayene, tetkik sonuçları, nörokognitif testler ve anket verilerinin tümü bir araya getirildiğinde ortaya çıkan geç etki saptanma oranları

Herhangi bir yöntemle göre geç etki varlığı	Sayı (n)	Yüzde
Evet	42	%95.5
Hayır	2	%4.5
Toplam	44	%100

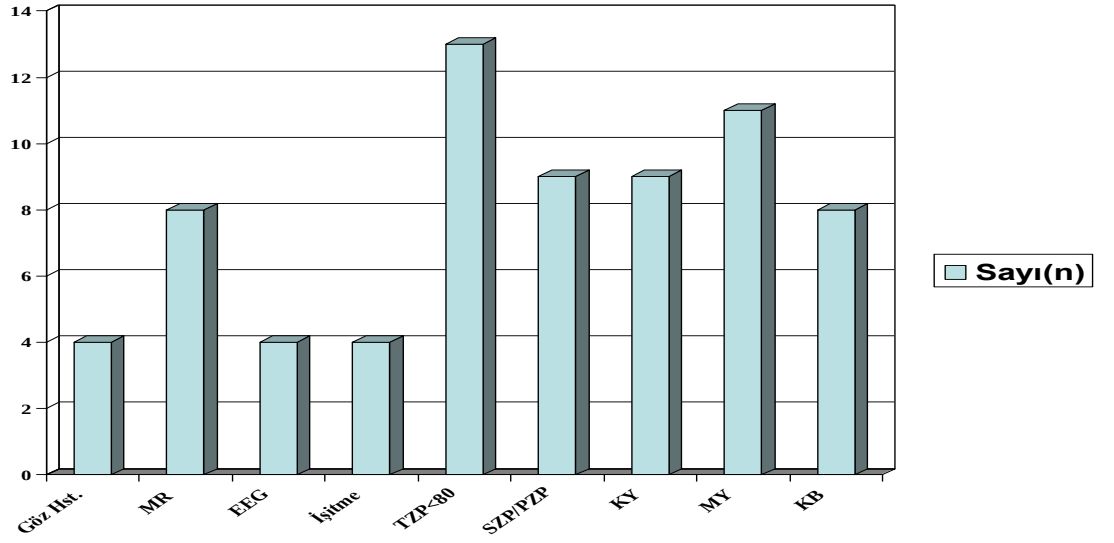
Fizik muayeneye göre en sık saptanan geç etkiler göz patolojileri iken, tetkikler ile en sık saptanan geç etki kraniyal MR bulguları idi. Nörokognitif testlere bakıldığında ise hastaların 13'ünün (%29.5) toplam zeka puanının 80'nin altında (düşük normal zeka düzeyinin de altında) olduğu görüldü. Anket verilerinde ise hastaların dokuzunun (%20.5) okulda problem yaşadığı, 10'unun (%22.7) sağlık sorunu gelişmesi neticesinde işe gidemediği görülmüş olup, olgularda en sık karşılaşılan yakınma 19 hastada (%43.2) belirtilen baş ağrısı idi. Tablo 18, 19 ve 20'de sırasıyla, fizik muayene ve tetkikler ile saptanan, nörokognitif testler ile saptanan ve anket verileri ile saptanan geç etkiler sıralanmıştır. (Şekil 3 ve 4)

Tablo 18. Fizik muayene ve tetkikler ile saptanan geç etkiler

	Sayı (n)	Yüzde
Yürüme / postur bozukluğu	4	%9.1
Göz ve görme ilişkili bozukluk	4	%9.1
İşitme testinde bozukluk	4	%9.1
Kraniyal MR'da anormallik	8	%18.2
EEG'de anormallik	4	%9.1

Tablo 19. Nörokognitif testlere göre saptanan geç etkiler

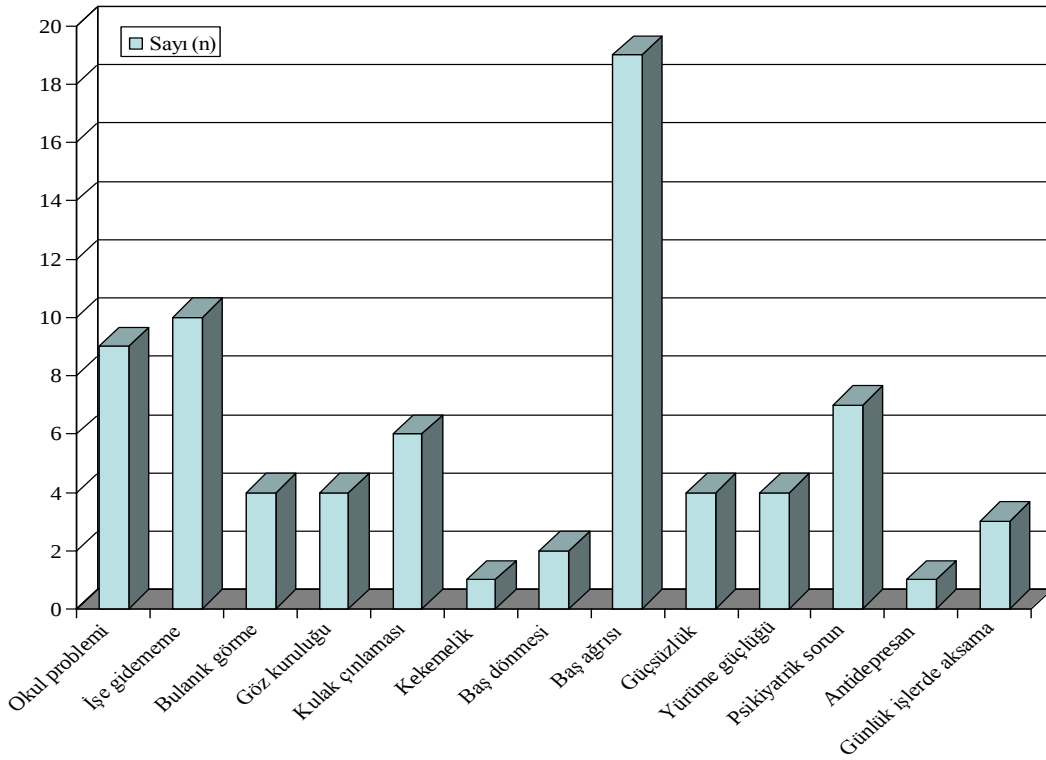
	Sayı (n)	Yüzde
Toplam zeka puanına (IQ) 80'nin (düşük normal düzey zeka) altında olanlar	13	%29.5
SZP ve PZP arası fark bulunanlar	9	%20.4
Kazanılmış bilgi yeteneği kaybı	8	%18.2
Mekansal yetenek kaybı	11	%25
Kavramsal yetenek kaybı	9	%20.5



Şekil 3. Çalışmada fizik muayene, nörolojik tetkikler ve nörokognitif testler ile geç etki saptanan olgu sayıları

Tablo 20. Anket verilerine göre geç etkiler

	Sayı (n)	Yüzde
Okulda problem yaşayanlar	9	%20.5
Özel eğitim	1	%2.3
Son 2 yıl içinde sağlık problemi nedeniyle işe gidemeyenler	10	%22.7
Bulanık görme yakınması olanlar	4	%9.1
Göz kuruluğu yakınması olanlar	4	%9.1
Kulak çınlaması olanlar	6	%13.6
Kekemelik yakınması olanlar	1	%2.3
Baş dönmesi olanlar	2	%4.5
Baş ağrısı olanlar	19	%43.2
Kol ve/veya bacaklarda güçsüzlük tarifleyenler	4	%9.1
Yürüme güçlüğü olanlar	4	%9.1
Psikiyatrik sorunları (depresyona yatkınlık) olanlar	7	%15.9
Antidepresan kullananlar	1	%2.3
Sağlık problemleri nedeniyle günlük işlerde aksama yaşayanlar	3	%6.8



Şekil 4. Anket verileri ile saptanan geç etki oranları

Tablo 21 ve 22’de olgularda görülen geç etkilerin yaş, cinsiyet, MSS tutulumu, BFM risk kriterlerine göre risk grubu, RT aldığı dönem özelliklerinin dağılımı görülmektedir.

Sadece fizik muayene ve nörolojik tetkikler ile geç etki saptanma oranlarına baktığımızda, kızların yedisinde (%33.3), erkeklerin onunda (%43.5) geç etki saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.353$). Sadece nörokognitif testler ile saptanan geç etkilerin cinsiyet dağılımına baktığımızda kızların 14’ünde (%73.7), erkeklerin 14’ünde (%66.7) geç etki saptandı. Kızlarda daha yüksek oranda nörokognitif disfonksiyon saptansa da, istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.446$). Fizik muayene, nörolojik tetkikler ve nörokognitif testler birlikte ele alındığında kızların 15’inde (%78.9), erkeklerin 17’sinde (%81) en az bir geç etki saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.592$). Anket verilerine göre kızların 15’inde (%71.4), erkeklerin 13’ünde (%56.5) en az bir yakınma mevcuttu. Kız olgular daha yüksek oranda yakınma belirtse de istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.239$). Çalışmamızdaki tüm yöntemler ile saptanan (FM, nörolojik tetkikler, nöropsikiyatrik testler ve anket) geç etkilerin cinsiyet dağılımına bakıldığında, kızların 21’inde (%100), erkeklerin 21’inde (%91.3) en az bir geç yan etki saptandığı görüldü.

Kızlarda daha yüksek oranda en az bir geç etki saptansa da, istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.167$).

Sadece fizik muayene ve nörolojik tetkikler ile geç etki saptanma oranlarına baktığımızda, tanı anında yaşı 6 ve daha küçük olanların dokuzunda (%32.1), tanı anında yaşı 6'dan büyük olanların sekizinde (%50) geç etki saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.242$). Sadece nörokognitif testler ile saptanan geç etkilerin yaş dağılımına baktığımızda tanı anında yaşı 6 ve daha küçük olanların 17'sinde (%60.7), tanı anında yaşı 6'dan büyük olanların 11'inde (%91.7) geç etki saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.052$). Fizik muayene, nörolojik tetkikler ve nörokognitif testler birlikte ele alındığında tanı anında yaşı 6 ve daha küçük olanların 21'inde (%75), tanı anında yaşı 6'dan büyük olanların 11'inde (%68.8) en az bir geç etki saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.225$). Anket verilerine göre tanı anında yaşı 6 ve daha küçük olanların 19'unda (%67.9), tanı anında yaşı 6'dan büyük olanların dokuzunda (%56.3) en az bir yakınma mevcuttu. Tanı anında yaşı 6 ve daha küçük olan olgular daha yüksek oranda yakınma belirtse de istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.326$). Çalışmamızdaki tüm yöntemler ile saptanan (FM, nörolojik tetkikler, nöropsikiyatrik testler ve anket) geç etkilerin yaş dağılımına bakıldığında, tanı anında yaşı 6 ve daha küçük olanların 27'sinde (%96.4), tanı anında yaşı 6'dan büyük olanların 15'inde (%93.8) en az bir geç yan etki saptandığı görüldü. Tanı anında yaşı 6 ve daha küçük olanlarda daha yüksek oranda en az bir geç etki saptansa da, istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.682$).

Fizik muayene ve nörolojik tetkikler ile geç etki saptanma oranlarına baktığımızda, tanısı ALL olanların 15'inde (%38.5), tanısı AML olanların ikisinde (%40) geç etki saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.651$). Sadece nörokognitif testler ile saptanan geç etkilerin yaş dağılımına baktığımızda tanısı ALL olanların 24'ünde (%66.7), tanısı AML olanların dördünde (%80) geç etki saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.168$). Fizik muayene, nörolojik tetkikler ve nörokognitif testler birlikte ele alındığında tanısı ALL olanların 28'inde (%77.8), tanısı AML olanların dördünde (%80) en az bir geç etki saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.393$). Anket verilerine göre tanısı ALL olanların 26'sında (%66.7), tanısı AML olanların ikisinde (%40) en az bir yakınma mevcuttu. Tanısı ALL olanlar olgular daha yüksek oranda yakınma belirtse de istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.608$). Çalışmamızdaki tüm yöntemler ile saptanan (FM, nörolojik tetkikler, nöropsikiyatrik testler ve anket) geç etkilerin yaş dağılımına bakıldığında, tanısı ALL

olanların 37'sinde (%94.6), tanısı AML olanların 5'inde (%100) en az bir geç yan etki saptandığı görüldü, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.604$).

Fizik muayene ve nörolojik tetkikler ile geç etki saptanma oranlarına baktığımızda, tanı sırasında MSS tutulumu olanların dördünde (%80), MSS tutulumu olmayanların 13'ünde (%4) geç etki saptandı. Tanı anında MSS tutulumu olan olgularda daha yüksek oranda, FM ve nörolojik tetkikler ile geç etki saptandığı görüldü ve istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.044$). Sadece nörokognitif testler ile saptanan geç etkilerin MSS tutulumuna göre dağılımına baktığımızda tanı sırasında MSS tutulumu olanların üç'ünde (%60), MSS tutulumu olmayanların 25'inde (%71.4) geç etki saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.477$). Fizik muayene, nörolojik tetkikler ve nörokognitif testler birlikte ele alındığında tanı sırasında MSS tutulumu olanların dördünde (%80), MSS tutulumu olmayanların 28'inde (%80) en az bir geç etki saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.694$). Anket verilerine göre tanı sırasında MSS tutulumu olanların üçünde (%60), MSS tutulumu olmayanların 25'inde (%89.1) en az bir yakınma mevcuttu, istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.608$). Çalışmamızdaki tüm yöntemler ile saptanan (FM, nörolojik tetkikler, nöropsikiyatrik testler ve anket) geç etkilerin MSS tutulumuna göre dağılımına bakıldığında, tanı sırasında MSS tutulumu olanların 5'inde (%100), MSS tutulumu olmayanların 37'sinde (%94.9) en az bir geç yan etki saptandığı görüldü. Tanı sırasında MSS tutulumu olanlarda daha yüksek oranda en az bir geç etki saptansa da, istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.604$).

Akut lenfoblastik lösemi tanılı olguların BFM risk kriterlerine göre oluşturulan risk gruplarında geç etki saptanma oranlarına baktığımızda, sadece FM ve nörolojik tetkikler ile, yüksek risk grubundakilerin dördünde (%71.4), standart veya orta risk grubundakilerin 11'inde (%43.8), sadece nörokognitif testler ile yüksek risk grubundakilerin döründe (%57.1), standart ya da orta risk grubundakilerin 20'sinde (%69), anket verilerine göre ise yüksek risk grubundakilerin beşinde (%71.4), standart veya orta risk grubundakilerin 21'inde (%65.6) en az bir geç etki saptandı. Risk grubuna göre aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.242$, $p=0.429$, $p=0.571$). Fizik muayene, nörolojik tetkikle ve nöropsikiyatrik testlerde, yüksek risk grubundakilerin altısında (%85,7), standart veya orta risk grubundakilerin 22'sinde (%75.9) en az bir geç etki saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.503$). Çalışmamızdaki tüm yöntemler ile saptanan (FM, nörolojik tetkikler, nöropsikiyatrik testler ve anket) geç etkilerin risk grubuna göre dağılımına bakıldığında, yüksek risk grubundaki olguların 7'sinde (%100), standart ya da orta risk grubundaki olguların 30'ünde (%93.8) en az bir geç yan etki

saptandığı görüldü. Yüksek risk grubunda olanlarda daha yüksek oranda en az bir geç etki saptansa da, istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.497$).

Sadece FM ve nörolojik tetkikler ile en az bir geç yan etki saptanan 17 olgunun onu (%55.6) RT alan, yedisi (%26.7) RT almayan grupta idi. RT alanlarda daha yüksek oranda FM ve nörolojik tetkikler ile geç etki saptansa da aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.068$). FM ve nörolojik tetkikler ile geç etki saptanan ve RT alan on olgunun altısı (%60) RT aldığı dönemde 6 ve daha küçük yaşta iken, dördü (%50), RT aldığı dönemde 6 yaşından büyüktü. Radyoterapi aldığı sıradaki yaş ile FM ve nörolojik tetkikler ile geç etki saptanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.520$). Bu olguların altısı (%60) 12 Gy, dördü (%50) 18 Gy RT almıştı, istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.520$).

Sadece nörokognitif testler ile en az bir geç yan etki saptanan 28 olgunun 11'i (%61.1) RT alan, 17'si (%77.2) RT almayan grupta idi, aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.505$). Nörokognitif testler ile geç etki saptanan ve RT alan 11 olgunun altısı (%60) RT aldığı dönemde 6 ve daha küçük yaşta iken, beşi (%42.5), RT aldığı dönemde 6 yaşından büyüktü. Radyoterapi aldığı sıradaki yaş ile nörokognitif testler ile geç etki saptanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.099$). Bu olguların altısı (%60) 12 Gy, beşi (%62.5) 18 Gy RT almıştı, istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.099$).

Sadece anket verileri ile en az bir geç yan etki saptanan 28 olgunun 11'i (%61.1) RT alan, 17'si (%38.6) RT almayan grupta idi, aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.509$). Nörokognitif testler ile geç etki saptanan ve RT alan 11 olgunun yedisi (%70) RT aldığı dönemde 6 ve daha küçük yaşta iken, dördü (%50), RT aldığı dönemde 6 yaşından büyüktü. Radyoterapi aldığı sıradaki yaş ile nörokognitif testler ile geç etki saptanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.352$). Bu olguların sekizi (%80) 12 Gy, üçü (%37.5) 18 Gy RT almıştı, istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.066$).

Fizik muayene, nörolojik tetkikler ve nörokognitif testler birlikte ele alındığında en az bir geç etki saptanan 32 olgunun 14'ü (%83.3) RT alan, 18'i (%72) RT almayan grupta idi. RT alanlarda daha yüksek oranda FM, nörolojik tetkikler ve nörokognitif testler ile geç etki saptansa da aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.108$). FM, nörolojik tetkikler ve nörokognitif testler ile geç etki saptanan ve RT alan 14 olgunun dokuzu (%90) RT aldığı dönemde 6 ve daha küçük yaşta iken, beşi (%62.5) RT aldığı dönemde 6 yaşından büyüktü. Radyoterapi aldığı sıradaki yaş ile FM, nörolojik tetkikler ve nörokognitif testler ile geç etki

saptanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.464$). Bu olguların dokuzu (%90) 12 Gy, beşi (%62.5) 18 Gy RT almıştı, istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.4640$).

Çalışmamızdaki tüm yöntemler (FM, nörolojik tetkikler, nöropsikiyatrik testler ve anket) ile en az bir geç etki saptanan 42 olgunun 17'si (%94.4) RT alan, 25'i (%96.2) RT almayan grupta idi, aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.656$). Çalışmamızdaki tüm yöntemler ile geç etki saptanan ve RT alan 17 olgunun onu (%100) RT aldığı dönemde 6 ve daha küçük yaşta iken, yedisi (%87.5) RT aldığı dönemde 6 yaşından büyüktü. Radyoterapi aldığı sıradaki yaş ile FM, nörolojik tetkikler ve nörokognitif testler ile geç etki saptanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.250$). Bu olguların onu (%100) 12 Gy, yedisi (%87.5) 18 Gy RT almıştı, istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.250$).
(Tablo 21 ve 22)

Tablo 21. Olgularda geç etkilerin gruplara göre dağılımı-1

	FM ve tetkik ile saptanan geç etkiler			Nörokognitif testlerle saptanan geç etkiler			Anket verileri ile saptanan geç etkiler		
	Sayı (n)	Yüzde	p	Sayı (n)	Yüzde	P	Sayı (n)	Yüzde	P
<u>Cinsiyet</u>									
Kız	7	%33.3	0.353	14	%73.7	0.446	15	%71.4	0.239
Erkek	10	%43.5		14	%66.7		13	%56.5	
<u>Tanı anında yaşı</u>									
6'dan küçük	9	%32.1	0.242	17	%60.7	0.052	19	%67.9	0.326
6'dan büyük	8	%50		11	%91.7		9	%56.3	
<u>Tanı</u>									
ALL	15	%38.5	0.651	24	%66.7	0.168	26	%66.7	0.243
AML	2	%40		4	%80		2	%40	
<u>MSS tutulumu</u>									
Var	4	%80	0.044	3	%60	0.477	3	%60	0.608
Yok	13	%33.3		25	%71.4		25	%89.1	
<u>Risk grubu</u>									
HR	4	%71.4	0.242	4	%57.1	0.429	5	%71.4	0.571
SR / MR	11	%43.8		20	%69		21	%65.6	
<u>RT aldı mı</u>									
Evet	10	%55.6	0.068	11	%61.1	0.505	11	%61.1	0.509
Hayır	7	%26.7		17	%42.5		17	%38.6	
<u>RT aldığı dönemde yaşı</u>									
6'dan küçük	6	%60	0.520	6	%60	0.099	7	%70	0.352
6'dan büyük	4	%50		5	%62.5		4	%50	
<u>RT dozu</u>									
12 Gy	6	%60	0.520	6	%60	0.099	8	%80	0.066
18 Gy	4	%50		5	%62.5		3	%37.5	

Tablo 22. Olgularda geç etkilerin gruplara göre dağılımı-2

	FM ve nörolojik tetkik ile nörokognitif-psikolojik testler ile saptanan geç etkiler			Genel geç etki varlığı (Herhangi bir yöntem ile saptanan geç etkiler)		
	Sayı (n)	Yüzde	P	Sayı (n)	Yüzde	P
<u>Cinsiyet</u>						
Kız	15	%78.9	0.592	21	%100	0.167
Erkek	17	%71.1		21	%91.3	
<u>Tanı anında yaşı</u>						
6'dan küçük	21	%75.4	0.225	17	%96.4	0.682
6'dan büyük	11	%68.8		15	%93.8	
<u>Tanı</u>						
ALL	28	%77.8	0.393	37	%94.6	0.604
AML	4	%80		5	%100	
<u>MSS tutulumu</u>						
Var	4	%80	0.694	5	%100	0.604
Yok	28	%80		37	%94.9	
<u>Risk grubu</u>						
HR	6	%85.7	0.503	7	%100	0.497
SR / MR	22	%75.9		30	%93.8	
<u>RT aldı mı</u>						
Evet	14	%83.3	0.108	17	%94.4	0.656
Hayır	18	%72		25	%96.2	
<u>RT aldığı dönemde yaşı</u>						
6'dan küçük	9	%90	0.464	10	%100	0.250
6'dan büyük	5	%62.5		7	%87.5	
<u>RT dozu</u>						
12 Gy	9	%90	0.464	10	%100	0.250
18 Gy	5	%62.5		7	%87.5	

4.2 Nörolojik muayene ve tetkikler ile saptanan geç etkiler

Tanı aldığı andan itibaren en az beş yıl geçmiş olan 44 lösemi olgusunun nöropsikiyatrik geç etkiler açısından nörolojik muayeneleri ile değerlendirilmesinde, hastaların tümünün bilinç durumu, kraniyal sinirler, kas gücü, kas tonusu, yüzeysel cilt refleksleri, derin tendon refleksleri ve patolojik refleksler, ekstrapiramidal sistem bulguları, istemsiz hareketlerin varlığı, dokunma, ağrı, vibrasyon ve pozisyon duyuları, serebellar sistem bakıları normaldi. Yürüme ve postür muayenesinde dört hastada (%9.1) yürüme bozukluğu saptandı. Ancak bu hastaların tümünde kemik toksisitesi (iki hastada osteopeni, iki hastada avasküler nekroz) mevcuttu. Hiçbirinde ataksik yürüyüş mevcut değildi.

Olguların yedisinde (%15.9) en az bir göz ve görme ilişkili patoloji saptandı. Göz hastalıkları açısından yapılan değerlendirmeler neticesinde, hastaların tümünde, görme alanı, fundoskopik bakı, retinal dekolman, schirmer test ile göz kuruluğu, ampliyopi, pitozis muayeneleri, oftalmoskop ve slit-lamp ile muayeneleri normal saptandı. Hastaların dördünde (%9.1) görme kusuru tespit edildi. Bu hastaların dördünde de saptanan refraksiyon kusuru miyopi idi. Bir hastada (%2.3) katarakt görüldü. Tonometri ile glokom muayeneleri yapılan 44 olgunun hiçbirinde glokom yoktu, ancak üç hastada (%6.8) intraorbital basınç (IOB) üst sınırdan artmış saptandı ve glokom gelişimi açısından riskli bulunarak yakın kontrole çağırıldı. Tablo 23’de göz ve görme ilişkili geç patolojiler belirtilmiştir. Ancak bunlardan katarakt ve IOB artışı akut lösemi tedavisinin geç komplikasyonudur.

Tablo 23. Olgularda göz ve görme ilişkili patolojiler

	Sayı (n)	Yüzde
Miyopi	4	%9.1
Katarakt	1	%2.3
IOB artışı	3	%6.8
En az bir göz ilişkili geç etki varlığı	4	%9.1

Olguların dördünde (%9.1) işitme testlerinde anormallik saptandı. İki hastada (%4.5) düşük frekanslarda hafif işitme kaybı var iken, bir hastada (%2.3) orta derecede bilateral sensörinöral işitme kaybı saptandı. Bir hastada (%2.3) iletim tipi işitme kaybı vardı. Tablo 24’de işitme testi anormallikleri belirtilmiştir.

Tablo 24. Olgularda işitme ilişkili geç etkiler

	Sayı (n)	Yüzde
Düşük frekanslarda hafif işitme kaybı	2	%4.5
İletim tipi işitme kaybı	1	%2.3
Orta derecede bilateral sensörinörinal işitme kaybı	1	%2.3
İşitme sorunları varlığı	4	%9.1

Olguların 43'ünün kraniyal MR'ı çekildi, bir hasta MR randevusuna gelmediği için çekilemedi. Otuz beş hastanın (%79.5) kraniyal MR'da patoloji saptanmadı. MR'da saptanan patolojiler serebral atrofi, serebellar atrofi, minimal ventriküler dilatasyon, hipokampuste intensite artışı, beyaz ve gri cevher değişiklikleri, mikroanjyopatik değişiklikler ve venöz malformasyon idi. Tablo 25'de kraniyal MR'da saptanan patolojiler sıklıkları ile belirtilmiştir. Ancak venöz malformasyon konjenital olabileceği için, akut lösemi tedavisi geç komplikasyonu olarak sayılmamıştır.

Tablo 25. Olgularda saptanan kraniyal MR patolojileri

	Sayı (n)	Yüzde
Serebral atrofi	1	%2.3
Serebellar atrofi	1	%2.3
Minimal ventriküler dilatasyon	1	%2.3
Hipokampuste intensite artışı	1	%2.3
Beyaz ve gri cevher değişikliği	1	%2.3
Mikroanjyopatik değişiklikler	3	%6.8
Venöz malforasyon	1	%2.3
Kr.MR'da saptanan geç etkiler	8	%18.2

Çalışmaya alınan 44 olgunun 42'sinin EEG'si çekildi. Dört hastada (%9.1) EEG'de anormallik saptandı. Bir hastada (%2.3) amplitüd artışı varken, iki hastada (%4.5) HPV ve/veya fotik uyarı ile tetiklenen anormallik, bir hastada (%2.3) ise kuşkulu anormallik mevcuttu. Tablo 26'da EEG anormallikleri belirtilmiştir.

Tablo 26. Olgularda saptanan EEG anormallikleri

	Sayı (n)	Yüzde
Amplitüd artışı	2	%4.5
HPV ve/veya fotik uyarı ile tetiklenen anormallik	1	%2.3
Kuşkulu anormallik	1	%2.3
Toplam	4	%9.1

Göz ve görme ilişkili geç etkilerin, hasta, hastaların tanıları ve tedavileri ile ilişkilerine bakıldığında en az bir görme problemi olan üç hastanın biri (%4.8) kız, ikisi (%8.7) erkekti ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p=0.535$). Kataraktı olan bir olgu vardı ve erkekti (%4.3). İntraorbital basınç artışı (glokom gelişme riski) olan olguların biri kız (%4.8), ikisi erkekti (%8.7). Cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.535$). Tanılar ile göz ve görme kusurları karşılaştırıldığında, en az bir göz ilişkili geç etkiye sahip hastaların tümü (3 hasta) ALL tanılı idi. Ancak göz ilişkili geç etkilerin ALL ya da AML'de saptanması açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.521$). MSS tutulumu olan olguların hiçbirinde göz ilişkili geç etki saptanmadı. Yüksek risk grubundan olan bir hastada (%14.3), standart ya da orta risk grubundan olan iki hastada (%6.3) en az bir göz ilişkili geç etki bulunduğu görüldü. Göz içi basınç artışı varlığı ile risk grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.457$). Ancak yüksek risk grubunda bir hastada (%14.3) katarakt mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.030$). Tanı anında yaşı 6 ve daha küçük olan iki hastada (%7.1), 6 yaşından büyük olan bir hastada (%6.3) en az bir göz ve görme ilişkili geç etki saptanmış olup, anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.704$). Göz ve görme ilişkili en az bir geç etkiden etkilenen üç hastadan birinin (%5.6) RT alma öyküsü vardı ve RT aldığı dönemde 6 yaşından küçüktü. Her iki durumda göz ilişkili geç etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamaktadır ($p=0.638$, $p=0.357$). RT alan ve göz ilişkili bulgusu olan hasta yüksek doz RT almamıştı. Bu durum da istatistiksel anlamlı fark oluşturmamaktadır ($p=0.357$). Tablo 27'de göz ve görme ilişkili geç etkilerin dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 27. Olgularda göz ve görme ilişkili problemlerin dağılımları

	En az bir göz problemi varlığı			Katarakt varlığı			Intraorbital basınç artışı varlığı		
	Sayı(n)	Yüzde	p	Sayı(n)	Yüzde	p	Sayı(n)	Yüzde	p
<u>Cinsiyet</u>									
Kız	1	4.8	0.535	0	0	0.334	1	4.8	0.535
Erkek	2	8.7		1	4.3		2	8.7	
<u>Tanı</u>									
ALL	3	7.7	0.521	1	2.6	0.717	3	7.7	0.521
AML	0	0		0	0		0	0	
<u>MSS tutulumu</u>									
Var	0	0	0.521	0	0	0.621	0	0	0.386
Yok	3	7.7		1	2.6		3	7.7	
<u>Risk grubu</u>									
HR	1	14.3	0.457	1	14.3	0.030	1	14.3	0.457
SR / MR	2	6.3		0	0		2	6.3	
<u>Tanı anında yaşı</u>									
6'dan küçük	2	7.1	0.704	1	3.6	0.444	2	7.1	0.704
6'dan büyük	1	6.3		0	0		1	6.3	
<u>RT aldı mı</u>									
Evet	1	5.6	0.638	1	5.6	0.177	1	5.6	0.638
Hayır	2	7.7		0	0		2	7.7	
<u>RT aldığı dönemde yaşı</u>									
6'dan küçük	1	10	0.357	1	10	0.357	1	10	0.357
6'dan büyük	0	0		0	0		0	0	
<u>RT dozu</u>									
12 Gy	1	10	0.357	1	10	0.269	1	10	0.269
18 Gy	0	0		0	0		0	0	

Tablo 28. Olguların yürüme ve postür bozukluğu, kraniyal MR anormallikleri, EEG anormallikleri ve işitme testi anormallikleri dağılımları

	Yürüme / Postür Bozukluğu			Kraniyal MR'da Anormallik			EEG'de Anormallik			İşitme Testinde Anormallik		
	Sayı(n)	Yüzde	P	Sayı(n)	Yüzde	P	Sayı(n)	Yüzde	p	Sayı(n)	Yüzde	p
<u>Cinsiyet</u>												
Kız	2	%9.5	0.661	3	%14.3	0.376	2	%10	0.659	2	%9.5	0.661
Erkek	2	%8.7		5	%22.7		2	%9.1		2	%8.7	
<u>Tanı</u>												
ALL	4	%10.3	0.453	7	%18.4	0.663	4	%10.8	0.301	3	%7.7	0.367
AML	0	%0		1	%20		0	%0		1	%20	
<u>MSS tutulumu</u>												
Var	1	%20	0.367	2	%40	0.191	2	%40	0.130	0	%0	0.314
Yok	3	%7.7		6	%15.8		2	%5.4		4	%10.3	
<u>Risk grubu</u>												
HR	0	%0	0.195	1	%16.7	0.698	2	%28.6	0.093	0	%0	0.265
SR / MR	4	%12.5		6	%18.8		2	%6.7		3	%9.4	
<u>Tanı anında yaşı</u>												
6'dan küçük	2	%7.1	0.463	4	%14.8	0.330	2	%7.7	0.495	2	%7.1	0.463
6'dan büyük	2	%12.5		4	%25		2	%12.5		2	%12.5	
<u>RT aldı mı</u>												
Evet	2	%11.1	0.545	5	%29.5	0.141	3	%17.6	0.139	1	%5.6	0.455
Hayır	2	%7.7		3	%11.4		1	%4		3	%11.5	
<u>RT aldığı dönemde yaşı</u>												
6'dan küçük	1	%10	0.706	3	%33	0.563	2	%22.2	0.547	0	%0	0.250
6'dan büyük	1	%12.5		2	%25		1	%12.5		1	%12.5	
<u>RT dozu</u>												
12 Gy	1	%10	0.706	3	%30	0.686	2	%22.2	0.547	0	%0	0.250
18 Gy	1	%12.5		2	%28.6		1	%12.5		1	%12.5	

Olguların dördünde nörolojik muayenede saptanan yürüme ve postür bozukluğunun cinsiyet dağılımına baktığımızda, iki hastanın kız (%9.5), iki hastanın erkek (%8.7) olduğu görüldü. Cinsiyet ile arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.661$). Yürüme bozukluğu olan hastaların dördü de ALL tanılı idi, ancak AML tanılı olgular ile aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0.453$). Bir olguda MSS tutulumu olup, üç olguda yoktu ve p değeri 0.367 olup, anlamlı değildi. Yürüme bozukluğu olan olguların hiçbirisi yüksek risk grubunda değildi ancak aralarında anlamlı ilişki yoktu ($p=0.195$). İki olgunun tanı anında yaşı 6'dan küçüktü ve RT almıştı. Her iki durum ile yürüme bozukluğu arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0.463$, $p=0.141$).

Kraniyal MR'da patoloji saptanan olguların üçü (%14.3) kız, beşi (%22.7) erkekti. Cinsiyetlere göre dağılım anlamlı istatistiksel fark oluşturmadı ($p=0.376$). Olguların yedisi (%18.4) ALL, biri AML (%20) tanılı idi. Tanılara göre dağılımda da anlamlı fark yoktu ($p=0.663$). MSS tutulumu olan olguların ikisinde (%40), tutulum olmayanların altısında (%15.8) kraniyal MR'da patoloji saptandı. Yüksek risk grubunda bir hastada (%16.7), diğer grupta altı hastada (%18.8) kraniyal MR'da anormallik mevcuttu. Olguların dördünün (%14.8) yaşı 6'dan küçük iken, dördünün (%25) yaşı 6'dan büyüktü. Kraniyal MR patolojilerinin, MSS tutulumu, yüksek risk grubu ve tanı anında küçük yaşta olmasına göre dağılımlarında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.191$, $p=0.698$, $p=0.330$). Olguların beşi (%29.5) RT alan hastalardı ve bunların üçü (%33) RT aldığı dönemde 6 yaşından küçüktü ve ikisi (%28.6) 18 Gy (yüksek doz) RT almıştı. Kraniyal MR bulguları ile RT alma durumu, RT esnasındaki yaşı ve RT dozu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.141$, $p=0.563$, $p=0.686$).

EEG'de anormallik saptanan olguların ikisi kız (%10), ikisi de erkekti (%9.1). Bu hastaların hepsinin tanısı ALL idi ve ikisinde MSS tutulumu vardı. İki hasta (%7.7) tanı anında 6 yaşından küçük olup, iki hasta (%28.6) yüksek risk grubunda idi. İstatistiksel açıdan EEG'de anormallik ile cinsiyet, tanı, MSS tutulumu, yüksek risk varlığı ve tanı anında küçük yaşta olma dağılımları arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.659$, $p=0.301$, $p=0.130$, $p=0.093$, $p=0.495$). Olguların üçünde (%17.6) RT alma öyküsü olup, bir hasta (%4) RT almayan grupta idi. RT alan hastaların ikisi (%22.2) RT aldığı dönemde 6 yaşından küçük idi ve sadece bir hasta (%12.5) 18 Gy (yüksek doz) RT almıştı. EEG anormallikleri ile RT alma durumu, RT esnasındaki yaşı ve RT dozu arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0.139$, $p=0.547$, $p=0.547$).

İşitme testinde anormallik olan olguların dağılımında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.661$), iki olgu kız (%9.5), iki olgu erkek (%8.7) idi. Üç olgunun (%7.7) tanısı ALL idi ve iki olgu (%7.1) tanı anında 6 yaşından küçük idi. İşitme testinde anormallik ile tanı ve tanı anında yaş arasında anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.367$, $p=0.463$). Olgularının hiçbirinde MSS tutulumu yoktu ve hiçbirisi yüksek risk grubunda değildi. MSS tutulumunun olmaması ve yüksek risk grubunda olmaması açısından da istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.314$, $p=0.265$). İşitme testinde anormallik olan olgulardan birinde (%5.6) RT alma öyküsü varken, diğer üç olgu (%11.5) RT almamıştı. RT alan bir hasta da RT aldığı sırada 6 yaşından büyüktü ancak 18 Gy RT almıştı. İşitme testinde anormallik ile RT alma durumu, RT anında yaşı ve dozu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.455$, $p=0.250$, $p=0.250$). Tablo 28’de yürüme bozukluğu, kraniyal MR bulguları, EEG ve işitme testinde saptanan problemlerin hastanın yaşı, tanısı, risk grubu ve aldığı tedaviler açısından dağılımları verilmiştir.

4.3 Nörokognitif testlerle saptanan geç etkiler

Nöropsikiyatrik geç etkiler açısından çalışmaya alınan 44 olgunun 40’ına (%90.9) psikolojik gelişim testi uygulandı. Altı ile 17 yaşlarındaki 27 olguya (%61.4) WISC-R, 18 yaş ve üstündeki 13 olguya (%29.5) WAIS-R uygulandı. Bu olgulardan, toplam zeka puanı (ZP) 80’nin altında olanların sayısı 12 (%29.9) iken, psikolojik gelişim testlerinin alt testleri de değerlendirmeye alındığında 28 hastada (%63.6) nörokognitif disfonksiyon saptandı.

Çalışmaya alınan 44 olgu, sadece nörokognitif testler açısından sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldı. Olguların kendilerine en yakın yaşlardaki kardeşlerinden biri kontrol grubu olarak oluşturuldu. Olguların 28’inin (%63.6) en az bir kardeşi bulunmakta idi. Kardeşlerin 19’una (%67.8) telefon ile ulaşılabildi. On dördü (%50) çalışmaya katılmayı kabul etti. Kontrol grubundaki kardeşler 7-21 yaş, ortalama 12.07(± 4.56), ortalama 11 yaş idi. Kontrol grubundaki kardeşlerin sekizi (%57.1) kız, altısı (%42.9) erkekti. On üç kardeş (%92.9) 6-17 yaş grubunda olup WISC-R testi uygulandı. Bir kardeş ise 18 yaş üstünde idi ve WAIS-R uygulandı. Olguların ve kontrol grubundaki kardeşlerin cinsiyet ve yaş aralığı dağılımları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.380$, $p=0.064$) Tablo 29’da olguların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve 18 yaş üstü olma durumuna göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 29. Olguların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve 18 yaş üstü olma durumuna göre dağılımı

	Hastalar (n:40)		Kontrol (n:14)		p değeri
	Yaş (yıl)		Yaş (yıl)		
<u>Ortalama yaş</u>	15.6 ±5.4		12.07 ±4.5		0.210
	(8-31)		(7-21)		
<u>Ortanca yaş</u>	14		11		
	Sayı (n)	Yüzde	Sayı (n)	Yüzde	p değeri
<u>Cinsiyet</u>					
Kız	19	%47.5	8	%57.1	0.380
Erkek	21	%52.5	6	%42.9	
<u>Yaş aralığı</u>					
6-17 yaş	27	%67.5	13	%92.9	0.064
18 yaş ve üstü	13	%32.5	1	%7.1	

Olguların sözel zeka puanları (SZP) 11-95 puanlarında, ortalama 56.4 (± 20.6), performans zeka puanları (PZP) 36-113 puanlarında, ortalama 60.7 (± 18.9) iken, toplam zeka puanları (TZP) 49-126 puanlarında, ortalama 89.9 (± 17.4) idi. Toplam zeka puanlarına göre sıralama yapıldığında dört olgu (%9.1) parlak ve iki olgu (%4.5) yüksek normal zeka düzeyine sahipti. On üç olgunun (%29.5) zeka düzeyi normal, dokuz hastanın (%20.5) düşük normal saptandı. Sınırdan zekaya sahip on hasta (%22.7) bulunurken, iki olgu da (%4.5) hafif mental retarde idi.

Kontrol grubundaki kardeşlerin SZP 41-64 puanlarında, ortalama 51.2 (± 6.1), PZP 42-68 puanlarında, ortalama 55.3 (± 8.01) iken, TZP 84-122 puanlarında, ortalama 106.5 (± 11.4) idi. Toplam zeka puanlarına göre sınıflandırıldığında, bir kardeş (%7.1) parlak zeka, altı kardeş (%42.9) yüksek normal zeka, altı kardeş (%42.9) normal zeka, bir kardeş (%7.1) ise düşük normal zeka grubunda idi. Hiçbirinin toplam zeka puanı 80'nin altında değildi.

Olgular ile kontrol grubu arasında zeka puanları ortalamaları ve zeka puanları sıralamalarına göre istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Tablo 30'da olguların ve kontrol grubundakilerin sözel zeka puanı (SZB), performans zeka puanı (PZP) ve toplam zeka puanı dağılımları ve Tablo 31'de olguların ve kontrol grubundakilerin toplam zeka puanlarına göre ZP sıralamaları verilmiştir.

Tablo 30. Olguların ve kontrol grubunun zeka puanlarının dağılımları

	Hastaların ortalama zeka puanları	Kontrol grubunun ortalama zeka puanları	p değeri
<u>Sözel zeka puanı</u>	56.4 ±20.6 (11-95)	51.2 ±6.1 (41-64)	0.597
<u>Performans zeka puanı</u>	60.7 ±18.9 (36-113)	55.3 ±8.01 (42-68)	0.662
<u>Toplam zeka puanı</u>	89.9 ±17.4 (49-126)	106.5 ±11.4 (84-122)	0.232

Tablo 31. Olguların ve kontrol grubunun toplam zeka puanına göre sıralamaları

	Hastalar		Kontrol grubu		p değeri
	Sayı (n)	Yüzde	Sayı (n)	Yüzde	
Parlak zeka	4	%9.1	1	%7.1	0.074
Yüksek normal	2	%4.5	6	%42.9	
Normal	13	%29.5	6	%42.9	
Düşük normal	9	%20.5	1	%7.1	
Sınır	10	%22.7	0	%0	
Hafif mental retardasyon	2	%4.5	0	%0	
Toplam	40	%100	14	%100	

Nöropsikiyatrik testler ile değerlendirilen olguların 19'u kız (%47.5), 21'i erkek (%52.5) idi. Zeka puanlarına göre sıralama yapıldığında, parlak zeka grubunun üçünün kız (%15.8), birinin erkek (%4.8), yüksel normal zeka grubunun ise ikisinin de erkek (%9.5) olduğu görüldü. Kız olguların altısı normal (%31.6), dördü düşük normal (%21.1), erkek olguların ise yedisinin normal (%33.3), beşinin düşük normal (%23.8) zekaya sahip olduğu görüldü. Sınırdaki zeka grubunun beşi kız (%26.3), beşi de erkek (%23.8) iken, hafif mental retardasyonu (MR) olan grupta bir kız (%5.3), bir de erkek (%4.8) olgu mevcuttu. Toplam zeka puanlarına bakıldığında kız olguların 13'ünün (%32.5) ve erkek olguların 15'nin (%37.5) 80 ve üstü düzeyde puanı olduğu, kız olguların altısının (%15) ve erkek olguların altısının (%15) 80'nin altında zeka puanı olduğu görüldü. Olguların 80 ve üstünde zeka puanına sahip olması ile cinsiyetleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.685).

Kontrol grubundaki kardeşlerin cinsiyetlerine göre zeka dağılımlarına bakıldığında kızların biri (%12.5) parlak zeka grubunda iken, biri de (%12.5) düşük normal zeka grubunda idi. Üç kız olgu (%37.5) yüksek normal, üç kız olgu da (%37.5) normal zeka grubunda idi. Erkek olguların üçü (%50) yüksek normal, üçü ise (%50) normal zeka grubunda idi.

Hem kız hem de erkek olgular ile kontrol grubundaki kardeşlerin zeka puanına göre sıralamalarında cinsiyetleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.544$, $p=0.670$). Tablo 32’de olguların ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre zeka puanları sıralamaları verilmiştir.

Tablo 32. Olguların ve kontrol grubunun zeka puanlarının cinsiyete göre dağılımı

	Hastalar				Kontrol grubu			
	Kız		Erkek		Kız		Erkek	
	Sayı (n)	Yüzde	Sayı (n)	Yüzde	Sayı (n)	Yüzde	Sayı (n)	Yüzde
<u>Parlak</u>	3	%15.8	1	%4.8	1	%12.5	0	%0
<u>Yüksek normal</u>	0	%0	2	%9.5	3	%37.5	3	%50
<u>Normal</u>	6	%31.6	7	%33.3	3	%37.5	3	%50
<u>Düşük normal</u>	4	%21.1	5	%23.8	1	%12.5	0	%0
<u>Sınırdan</u>	5	%26.3	5	%23.8	0	%0	0	%0
<u>Hafif mental retardasyon</u>	1	%5.3	1	%4.8	0	%0	0	%0
<u>Toplam</u>	19	%100	21	%100	8	%100	6	%100

Olguların 27’si test uygulandığı esnada 6-17 yaş aralığında, 13’ü ise 18 yaş ve üstü grupta idi. Toplam zeka puanı 80’nin altında olan hastaların beşi (%18.5) 6-17 yaş aralığında iken, yedisi (%53.8) 18 yaş ve üstü grupta idi. Toplam zeka puanı 80 ve üstü olan olguların ise 22’si (%81.5) 6-17 yaş aralığında iken, altısı (%42) 18 yaş ve üstü olan grupta idi. İleri yaşta daha sık 80’nin altında zeka puanları elde edilme durumuna bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.029$). Tanı anında 6 yaşından küçük olguların beşinde (%17.9) ZP ‘ı 80’den düşüktü ve 23 olgu (%82.1) 80 ve üstü puan almıştı. Tanı anında 6 yaşından büyük olan olgularda ise 80’den düşük ZP olan yedi olgu (%58.3) var iken, 80’den yüksek ZP olan beş olgu (%41.7) var idi ve tanı anında 6 yaşından büyük olmanın, ZP düşüklüğü açısından istatistiksel anlamlı risk oluşturduğu görüldü ($p= 0.016$). ALL tanısı alan olguların

sekizinde (%22.2) ZP 80'nin altında, 28'inde (%77.8) ZB 80 ve üstü değerde iken, AML tanılı olguların dördünde de ZP 80'nin altında idi. AML tanılı olmanın daha düşük ZP'na sahip olması açısından istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.005$). RT alan ve almayan grupların ve RT esnasında 6 yaşından küçük olan ve olmayan grupların ZP'ları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.495$, $p=0.566$). Zeka puanı 80'nin altında olan olguların birinde (%20) MSS tutulumu var iken, 11'inde (%31.4) MSS tutulumu yoktu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakta idi ($p=0.469$). Tablo 33'de olguların zeka puanları ile yaş, tanı, risk grubu, MSS tutulumu, RT alma öyküsü ve dozu arasındaki ilişki dağılımları verilmiştir.

Tablo 33. Olguların zeka puanlarının, yaş aralığı, hasta özellikleri, tanı ve tedavilere göre dağılımı

Zeka puanı	80 ve altı		80 ve üstü		P değeri
	Sayı (n)	Yüzde	Sayı (n)	Yüzde	
<u>Yaş aralığı</u>					
6-17 yaş	5	%18.5	22	%81.5	0.029
18 yaş ve üstü	7	%53.8	6	%46.2	
<u>Tanı anında yaşı</u>					
6 yaş ve küçük	5	%17.9	23	%82.1	0.016
6 yaşından büyük	7	%58.3	5	%41.7	
<u>RT aldığı anda yaşı</u>					
6 yaş ve küçük	3	%30	7	%70	0.566
6 yaşından büyük	2	%40	3	%60	
<u>Tanı</u>					
ALL	8	%22.2	28	%77.8	0.005
AML	4	%100	0	%0	
<u>Risk grubu</u>					
HR	2	%28.6	5	%71.4	0.497
SR/MR	6	%20.7	23	%79.3	
<u>RT alma durumu</u>					
Evet	5	%33.3	10	%66.7	0.495
Hayır	7	%28	18	%72	
<u>RT Dozu</u>					
12 Gy	1	%10	9	%90	0.007
18 Gy	4	%80	1	%10	
<u>MSS tutulumu</u>					
Var	1	%20	4	%80	0.469
Yok	11	%31.4	24	%68.6	

WISC-R veya WAIS-R ile zeka puanları ölçülen olgular, alt test sonuçları ile de değerlendirildi. Sözel zeka puanı, performans zeka puanından en az 15 puan yüksek olanlar SZP yüksek grubuna, performans zeka puanı, sözel zeka puanından en az 15 puan yüksek olanlar da PZP yüksek grubuna dahil edildi. Puanları birbirine yakın olanlar normal olarak değerlendirildi. SZP’da yükseklik olan olgular görsel-motor-algısal fonksiyonlarının zayıf olduğu, PZP’da yükseklik olan olgularda öğrenme güçlüğü ve sözel ifadede zorluk yaşayan olgular olarak değerlendirilmiştir. Tablo 34’de olguların ve kontrol grubunun psikolojik test sonuçları belirtilmiştir.

Tablo 34. Olguların ve kontrol grubunun psikolojik test sonuçları

	<u>Hastalar</u>				<u>Kontrol grubu</u>				p değeri
	<u>Kız</u>		<u>Erkek</u>		<u>Kız</u>		<u>Erkek</u>		
	Sayı(n)	Yüzde	Sayı(n)	Yüzde	Sayı(n)	Yüzde	Sayı(n)	Yüzde	
SZP, PZP’den en az 15 puan yüksek	1	%5.3	1	%4.8	0	%0	0	%0	0.414
PZP, SZP’den en az 15 puan yüksek	3	%15.8	4	%19	2	%25	1	%16.7	
Normal	15	%78.9	16	%76.2	6	%75	5	%83.3	
<u>Toplam</u>	19	%100	21	%100	8	%100	6	%100	

Sözel zeka puanı daha yüksek olan iki hastanın(%5) biri kız, biri erkekti ve performans zeka puanı daha yüksek olan yedi hastanın (%17.5) üçü kız, dördü erkekti. Olguların cinsiyet dağılımları ile SZP ve PZP puan yükseklikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.869) Kontrol grubunda ise SZP yüksek olan hiç kardeş yoktu, kardeşlerden üçünün (%21.4) PZP’si daha yüksekti. Hastalar ile kontrol grubu arasında SZP ve PZP puan farkları açısından istatistiksel değerlendirme anlamlı değildi (p=0.414).

SZP yüksek olan hastaların ikisi de teste alındığı sırada 6-17 yaş aralığında iken, PZP yüksek olan hastalardan beşi (%18.5) 6-17 yaş aralığında idi ve biri (%15.4) 18 yaş ve üstü grupta idi. Nörokognitif fonksiyonları değerlendiren alt test sonuçları ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.566). Tanı anında 6 yaşından küçük olan olguların ikisinde (%7.1) SZP, dördünde (%14.3) PZP daha yüksekti. Tanı anında yaşı 6’dan büyük olan hastaların üçünde (%25) PZP daha yüksekti. Psikolojik test sonuçları ile tanı anındaki yaş arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.491). ALL tanılı olguların ikisinde (%5.6) SZP, beşinde (%13.9) PZP daha yüksekti, AML tanılı grupta ise iki olguda (%50) PZP yüksekliği mevcuttu. Psikolojik

test sonuçlarında anormallik saptanması ile olguların AML veya ALL olmasına göre istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.273$). Tanı anında MSS tutulumu olan hastaların birinde (%20) SZP, birinde de (%40) PZP yüksekliği mevcut iken, MSS tutulumu olmayan hasta grubunda SPZ yüksekliği olan bir hasta (%2.9), PZP yüksekliği olan beş hasta (%14.3) vardı ve aralarında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.072$). Yüksek risk grubunda olan olguların birinde (%14.3) SZP, birinde de (%14.3) PZP yüksek saptandı. Psikolojik test sonuçlarında nörokognitif disfonksiyon bulgusu ile yüksek risk grubunda olma arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.397$). SZP yüksek olan olguların birinde (%6.7), PZP yüksek olan olguların dördünde (%26.7) RT alma öyküsü vardı. RT dozu SZP yüksek olan bir hastada (%10) ve PZP yüksek olan bir hastada (%10) 12 Gy iken, PZP yüksek olan üç hastada (%60) 18 Gy idi. RT alma öyküsü ve yüksek RT dozu ile alt test sonuçlarıyla belirlenebilen nörokognitif disfonksiyonlar arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.234$, $p=0.109$). Tablo 35’de olguların psikolojik gelişim testi sonuçlarının dağılımı verilmiştir.

Tablo 35. Olguların psikolojik test sonuçlarının dağılımı

	SZB daha yüksek		PZB daha yüksek		Normal		p değeri
	Sayı (n)	Yüzde	Sayı(n)	Yüzde	Sayı (n)	Yüzde	
<u>Cinsiyet</u>							
Kız	1	%5.3	3	%15.8	15	%78.9	0.869
Erkek	1	%4.8	4	%19	16	%76.2	
<u>Yaş aralığı</u>							
6-17 yaş	2	%7.4	5	%18.5	20	%74.1	0.566
18 yaş ve üstü	0	%0	2	%15.4	11	%84.6	
<u>Tanı anında yaşı</u>							
6 yaşından küçük	2	%7.1	4	%14.3	22	%78.6	0.491
6 yaşından büyük	0	%0	3	%25	9	%75	
<u>RT anında yaşı</u>							
6 yaşından küçük	1	%10	2	%20	7	%70	0.592
6 yaşından büyük	0	%0	2	%40	3	%60	
<u>Tanı</u>							
ALL	2	%5.6	5	%13.9	29	%80.6	0.273
AML	0	%0	2	%50	2	%50	
<u>Risk grubu</u>							
HR	1	%14.3	1	%14.3	5	%71.4	0.397
SR/MR	1	%3.4	4	%13.8	24	%82.8	
<u>RT alma durumu</u>							
Evet	1	%6.7	4	%26.7	10	%66.7	0.234
Hayır	1	%4	3	%12	21	%84	
<u>RT Dozu</u>							
12 Gy	1	%10	1	%10	8	%80	0.109
18 Gy	0	%0	3	%60	2	%40	
<u>MSS tutulumu</u>							
Var	1	%20	2	%40	2	%40	0.072
Yok	1	%2.9	5	%14.3	29	%82.9	

Psikolojik test sözel bölüm alt gruplarından genel bilgi, aritmetik ve sözcük dağarcığı testlerinden alınan puanlar toplanarak nörokognitif bir fonksiyon olan bilgiyi kazanma ve kullanabilme becerisi değerlendirildi. Yine sözel bölümün yargılama, benzerlikler ve sözcük dağarcığı alt testleri ile dil işlevleri ve kavramsal yetenek değerlendirildi. Performans bölümünün alt testleri, resim tamamlama, küplerle desen ve parça birleştirme kullanılarak uzaysal algı ve sembolleri kavrayabilme yeteneği, mekansal algı değerlendirildi. Alt test değerlendirmeleri, toplam zeka puanı 85 ve üstünde olanlara yapılabilmektedir. Bu nedenle olguların psikolojik test uygulanan 40'ından 23'ü alt testler ile değerlendirilebildi.

Kazanılmış bilgi konusunda sekiz hastada (%34.8), kavramsal yetenekte dokuz hastada (%39.1) ve mekansal algıda 11 hastada (%47.8) disfonksiyon saptandı. Tablo 36'da ve tablo 37'de olguların ve kontrol grubunun psikolojik testlerin alt test kategorileri ve saptanma oranları ile cinsiyete göre dağılımları verilmiştir.

Tablo 36. Olguların ve kontrol grubunun psikolojik alt test kategorileri

	<u>Hastalar</u>				<u>Kontrol grubu</u>				p değeri
	<u>30'dan düşük puan</u>		<u>Normal puan</u>		<u>30'dan düşük puan</u>		<u>Normal puan</u>		
	Sayı(n)	Yüzde	Sayı(n)	Yüzde	Sayı(n)	Yüzde	Sayı(n)	Yüzde	
Kazanılmış Bilgi	8	%34.8	15	%65.2	3	%33.4	6	%66.7	0.604
Mekansal Algı	11	%47.8	12	%52.2	1	%11.1	8	%88.9	0.485
Kavramsal Yetenek	9	%39.1	14	%60.9	2	%22.2	7	%77.8	0.262

Tablo 37. Olguların ve kontrol grubunun anormallik olan psikolojik alt testlerinin cinsiyete göre dağılımları

	<u>Hastalar</u>		<u>Kontrol grubu</u>	
	Sayı(n)	Yüzde	Sayı(n)	Yüzde
<u>Kazanılmış Bilgi</u>				
Kız	5	%45.4	2	%50
Erkek	3	%25	1	%20
<u>Mekansal Algı</u>				
Kız	4	%36.4	0	%0
Erkek	7	%58.3	1	%20
<u>Kavramsal Yetenek</u>				
Kız	4	%36.4	1	%25
Erkek	5	%41.7	1	%20

Kazanılmış bilgi testine göre nörokognitif disfonksiyonu olan sekiz olgu (%34.8) vardı, bunların beşi kız (%45.5), üçü erkek (%25) idi ve yedisi (%36.8) 6-17 yaş aralığında iken biri (%25) 18 yaş ve üstü grupta idi. Kazanılmış bilgi becerisinde yetersizlik ile cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. ($p=0.278$, $p=0.565$). Kavramsal yetenek ile ilgili disfonksiyonu olan olguların dördü (%36.4) kız, beşi (%41.7) erkekti. Bu olguların altısı (%31.6) 6-17 yaş arasında iken üçü (%75) 18 yaş ve üzeri olan grupta idi. Kavramsal yetenek ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.567$, $p=0.147$). Mekansal algı açısından bakıldığında olguların yedisi (%36.8) 6-17 yaş arasında iken, dördü (%100) 18 yaş ve üstü grupta idi. Yaşı büyük olan grupta daha sık mekansal algı saptanma oranı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.037$). Mekansal algı yetisinde kayıp olan hastaların dördü kız (%36.4) ve yedisi erkek (%63.6) idi, ancak cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.263$). Tanı anında yaşı 6'dan küçük olan olguların altısında (%31.6) kavramsal yetenek, yedisinde (%36.8) mekansal algı, yedisinde (%36.8) kazanılmış bilgi yetilerinde kayıp mevcuttu. Tanı anında yaşı 6'dan büyük olan olguların üçünde (%75) kavramsal yetenek, dördünde (%100) mekansal algı, birinde (%25) kazanılmış bilgi yetilerinde kayıp mevcuttu. Tanın anındaki yaş ile nörokognitif fonksiyonlardan kavramsal yetenek, mekansal algı ve kazanılmış bilgi becerileri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.106$, $p=0.220$, $p=0.565$). Nörokognitif disfonksiyon saptanan hastaların tümü ALL tanılı idi. Kavramsal yetenek kaybı olan hastaların birinin (%25) MSS tutulumu vardı ve bir olgu (%33.3) yüksek risk grubuna alınmıştı. Mekansal algı bozukluğu olan olguların birinde (%25) MSS tutulumu olup, ikisi (%66.7) yüksek risk grubunda idi. Kazanılmış bilgi becerisinde kayıp olan olguların ikisinin (%50) MSS tutulumu vardı ve biri (%33.3) yüksek risk grubunda idi. Nörokognitif disfonksiyonlar ile MSS tutulumları ve yüksek risk grubunda olmaları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. RT alan olguların üçünde (%37.5) kavramsal yetenek, beşinde (%62.5) mekansal algı, üçünde (%37.5) kazanılmış bilgide kayıp mevcuttu. Kazanılmış bilgi kaybı olan ve RT alan olguların biri 18 Gy yüksek doz RT almıştı, kavramsal yetenek kaybı olan ve mekansal algı sorunu olan, RT alan olguların hiçbirisi yüksek doz RT almamıştı. Nörokognitif disfonksiyonlar ve RT aldığı andaki yaşı , RT alma durumu ve RT dozları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tablo 38'da psikolojik test alt test kategorilerinin olguların yaş, cinsiyet, tanı ve tedavileri açısından dağılımı verilmiştir.

Zeka puanları 80'nin altında olan olguların üçünün (%37.5) kraniyal MR'ında, birinin (%25) EEG'sinde, ikisinin (%50) işitme testinde, ikisinin de (%28.6) göz muayenesinde

patoloji saptanmıştı. Ancak tetkiklerde saptanan bu patolojilerin hiçbiri ile zeka puanı dūřuklūėu arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.401$, $p=0.625$, $p=0.346$, $p=0.654$). Kavramsal yetenek kaybı saptanan hastaların birinde (%20) kraniyal MR patolojisi, ikisinde ise EEG’de anormallik saptandı. Mekansal algı yetersizliği olan olguların üçünde (%60) kraniyal MR patolojisi, ikisinde EEG’de anormallik saptandı. Kazanılmış bilgi yetisi kaybı olan hastaların ikisinde (%40) kraniyal MR patolojisi, birinde EEG’de anormallik saptandı. SZP ya da PZP anormal farklılık olan olguların hiçbirinde kraniyal MR’da ya da EEG’de anormallik yoktu. Psikolojik test alt kategorileri ile değerlendirilen bu nörokognitif disfonksiyonlar ile kraniyal MR patolojileri ve EEG anormallikleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Tablo 39’da nörokognitif disfonksiyonlar ile tetkiklerle saptanan patolojiler arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır.

Tablo 38. Olguların psikolojik alt test kategorilerinin yaş, cinsiyet, tanı ve tedavilere göre dağılımı

	Kavramsal yetenek kaybı			Mekansal algı kaybı			Kazanılmış bilgi becerisinde kayıp		
	Sayı	Yüzde	p	Sayı	Yüzde	p	Sayı	Yüzde	p
<u>Cinsiyet</u>									
Kız	4	%36.4	0.567	4	%36.4	0.263	5	%45.4	0.278
Erkek	5	%41.7		7	%58.3		3	%25	
<u>Yaş aralığı</u>									
6-17 yaş	6	%31.6	0.147	7	%36.8	0.037	7	%36.8	0.565
18 yaş ve üstü	3	%75		4	%100		1	%25	
<u>Tanı anında yaşı</u>									
6'dan küçük	6	%31.6	0.106	7	%36.8	0.220	7	%36.8	0.565
6'dan büyük	3	%75		4	%100		1	%25	
<u>MSS tutulumu</u>									
Var	1	%25	0.483	1	%25	0.329	2	%50	0.435
Yok	8	%42.1		10	%52.6		6	%31.6	
<u>Risk grubu</u>									
HR	1	%33.3	0.668	2	%66.7	0.466	1	%33.3	0.731
SR/MR	8	%40		9	%45		7	%35	
<u>RT alma durumu</u>									
Evet	3	%37.5	0.633	5	%62.5	0.278	3	%37.5	0.596
Hayır	6	%40		6	%40		5	%33.3	
<u>RT aldığı dönemde yaşı</u>									
6'dan küçük	1	%20	0.187	2	%40	0.090	2	%40	0.714
6'dan büyük	2	%66.7		3	%100		1	%33.3	
<u>RT dozu</u>									
12 Gy	3	%42.9	0.408	5	%71.4	0.168	2	%28.6	0.168
18 Gy	0	%0		0	%0		1	%100	

Tablo 39. Olguların psikolojik alt test kategorilerinin ve zeka puanlarının tetkik sonuçlarıyla karşılaştırılması

ZP 80'nin altında			Kavramsal yetenek kaybı			Mekansal algı kaybı			Kazanılmış bilgi kaybı			SZP veya PZP anormal yüksekliği		
Sayı	Yüzde (%)	^p	Sayı	Yüzde (%)	^p	Sayı	Yüzde (%)	^p	Sayı	Yüzde (%)	^p	Sayı	Yüzde (%)	^p
<u>Kraniyal MR'da patoloji</u>														
3	37.5	0.401	1	20	0.327	3	60	0.455	2	40	0.586	2	25	0.670
8	25.8		8	44.4		8	44.4		6	33.3		7	22.6	
<u>EEGde anormal bulgu</u>														
1	25	0.625	2	100	0.086	2	100	0.119	1	50	0.567	1	25	0.843
11	32.4		7	36.8		8	42.1		6	31.6		8	23.5	
<u>Göz ilişkili problem</u>														
2	28.6	0.654	1	25	0.483	1	25	0.329	0	0	0.154	1	14.3	0.221
10	30.3		8	42.1		10	52.6		8	42.1		8	24.2	
<u>İşitme testinde anormallik</u>														
2	50	0.346	0	0	0.235	1	50	0.739	1	50	0.585	1	25	0.832
10	27.8		9	42.9		10	47.6		7	33.3		8	22.6	

4.4. Anket verileri ile saptanan geç etkiler

Tablo 40. Olguların ankete verdikleri olumlu yanıtla ile cinsiyetlerinin dağılımı

Kız (n)	Erkek (n)	p	Kız (n)	Erkek (n)	p
---------	-----------	---	---------	-----------	---

Kırk dört olgunun tümüne sosyodemografik özellikler ile geç etki göstergesi olabilecek yakınmaları sorgulayan 50 soruluk anket uygulandı. Olgulardan bir kız hasta (%2.2) evli idi. Tablo 40’da anketteki sorulara olumlu cevap veren hastaların cinsiyet ile ilişkisi gösterilmiştir.

Medeni durum ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.290$) Medeni durum ile nörolojik bakı, tetkikler, nörokognitif testler ve ankette belirtilen yakınmalar ile geç etki saptanması arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır..

Sigara ya da alkol alışkanlıkları sorulanan olguların birinin (%2.2) sadece alkol kullandığı, iki olgunun hem alkol hem sigara (%4.6) kullandığı, alkol ve sigara tüketen iki olgunun da tanıdan sonra kullanmaya başladığı, sadece alkol alan olgunun ise tanıdan önce de kullandığı öğrenildi. Sigara ya da alkol alan üç olgu da (%6.8) erkekti. Sigara ya da alkol kullanımı ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.086$). Sigara veya alkol kullanan üç olgu da tanı anında 6 yaşından büyüktü. Tanı anında 6 yaşından büyük olma durumu ile sigara ya da alkol kullanma arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0.018$). İki olgu RT almıştı, bunların biri 12 Gy, biri de 18 Gy RT almıştı. Her üç olgu da ALL tanılıydı ve SSS tutulumu yoktu. Bir olguda MSS tutulumu mevcuttu. Bu durumların hiçbirisi sigara ya da alkol kullanımı ile anlamlı istatistiksel fark oluşturmuyordu. Sigara ya da alkol kullanan hastaların hiçbirinde yürüme bozukluğu, göz ilişkili sorun, EEG’de anormallik ve işitme testlerinde sorun yoktu ve aralarında istatistiksel anlamlı ilişki de yoktu ($p=0.570$, $p=0.587$, $p=0.560$, $p=0.570$). Sigara ya da alkol alan olguların ikisinin (%66.2) kraniyal MR patolojisi mevcuttu ve aralarında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu ($p=0.027$). Sigara ya da alkol kullanan olguların ikisinde (%66.7) nörokognitif testlerde anormallik saptandı. Bir olguda mekansal algıda bozukluk, bir olguda ise PZP anormal yüksekliği mevcuttu. Her iki durumda istatistiksel anlamlı fark oluşturmadı ($p=0.286$, $p=0.454$).

Kulak	Var	5	1	0.060	Baş	Var	1	1	0.733
Çınlaması	Yok	16	22		Dönmesi	Yok	20	22	
Okul düzeyi	L.altı*	13	3	0.571	Baş	Var	12	7	0.074
	L.Unv**	14	4		Ağrısı	Yok	9	16	
Okul terk	Var	0	1	0.334	Güçsüzlük	Var	3	1	0.269
Durumu	Yok	21	22			Yok	18	22	
Mezuniyet	L.altı	3	2	0.500	Dengesiz	Var	2	2	0.661
Düzeyi	L.Unv	2	3		Yürüme	Yok	19	21	
Annenin	L.altı	17	17	0.424	Yalnızlık	Var	4	1	0.125
Eğitimi	L.Unv	4	6			Yok	17	22	
Okulda	Var	4	5	0.562	Sinirlilik	Var	2	2	0.661
Problem	Yok	17	18			Yok	19	21	
İş	Var	2	5	0.246	İntihar	Var	2	1	0.465
Durumu	Yok	19	18		düşüncesi	Yok	19	22	
Sagliknedeni	Evet	7	3	0.107	Ani korku	Var	3	1	0.252
İleçalışmama	Hayır	14	20			Yok	18	22	
Antidepresan	Evet	1	0	0.290	İlgisizlik	Var	3	1	0.252
Kullanımı	Hayır	20	23			Yok	18	22	
Bulanık	Var	2	2	0.661	Umutsuzluk	Var	3	1	0.252
Görme	Yok	19	21			Yok	18	22	
Göz	Var	3	1	0.252	Değersiz	Var	2	1	0.465
Kuruluğu	Yok	18	22		Hissetme	Yok	19	22	
Kekemelik	Var	0	1	0.334	Günlük iş	Var	3	0	0.060
	Yok	21	22		yapamama	Yok	18	23	

Olguların 34'ü (%77.2) çalışmaya alındıklarında eğitim görmekte iken, dokuzu (%20.5) mezundu ve bir olgunun (%2.3) üniversite eğitimini bırakarak okulu terk etme öyküsü vardı. Tablo 41'de olguların mezun oldukları ve halen okudukları okul durumları sıralanmıştır. Olguların tümü yaşlarına uygun okullara devam etmektedirler. Olguların dokuzu (%20.5) tanıdan sonraki bir dönemde okulda problem yaşadığını belirtmiştir. Tablo 42'de okulda yaşanan sorunlar ve buna olguların ve ailelerinin yaklaşımı verilmiştir. En sık yaşanan sorun beş olguda (%11.4) konsantrasyon güçlüğü iken, sadece bir olgu (%2.3) psikolojik destek almaktadır. Olguların annelerinin eğitim düzeyine bakıldığında dördü (%9.1) ortaokul, 30'u (%68.2) lise, 10'u (%22.7) üniversite mezunu olduğu görüldü.

Tablo 41. Olguların okudukları ve mezun oldukları okullar

		Sayı(n)	Yüzde (%)
<u>Okuduğu okul</u>	İlkokul	11	25
	Ortaokul	13	29.5
	Lise	5	11.4
	Üniversite	4	9.1
	Yüksek lisans	1	2.3
<u>Mezun olduğu okul</u>	Lise	5	10.2
	Üniversite	5	10.2
<u>Terk ettiği okul</u>	Universite	1	2.3

Tablo 42. Okulda yaşadıkları problem tipleri ve probleme yaklaşım

		Sayı(n)	Yüzde(%)
<u>Okulda yaşadığı problem</u>	Devamsızlık	1	2.3
	Düşük notlar	1	2.3
	Konsantrasyon güçlüğü	5	11.4
	Davranış problemleri	2	4.5
<u>Probleme karşı tutum</u>	Aynen devam	7	15.9
	Psikolojik destek	1	2.3
	Okul terk	1	2.3

Mezun olan olgulardan üç kızın (%60) lise ve altı, iki kızın (%40) üniversite düzeyindeki kurumlarda, erkeklerin ikisinin (%40) lise ve altı, üçünün (%60) üniversite düzeyindeki kurumlardan mezun oldukları görüldü, cinsiyet açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.527$). Tanı anında ve RT sırasında küçük yaşta mezun olmak, tanı, yüksek risk grubunda olmak, RT almak ve RT dozu ile lise ve altı düzeyde mezun olma durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.500$, $p=0.286$, $p=0.738$, $p=0.800$, $p=0.083$, $p=0.524$). Lise ve altı düzeyde okuldan mezun olan olgulara bakıldığında birinde (%20) göz problemi, ikisinde (%40) kraniyal MR'da patoloji mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.500$, $p=0.500$). Hiçbirinde EEG ve işitme sorunu yoktu. Nörokognitif disfonksiyon hem lise ve altı düzeydeki mezunların, hem de üniversite düzeyindeki mezunların birinde saptandı, istatistiksel anlamlı değildi ($p=0.600$).

Olguların annelerinin eğitim düzeyleri ile saptanan geç etkiler karşılaştırıldığında, lise ve altı düzeydeki okuldan mezun olan anne çocuklarından 11 olguda (%36.7) nörokognitif disfonksiyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.113$).

Rutin kontroller dışında, son iki yıl içerisinde, herhangi bir yakınma ile en az bir kez sağlık kuruluşuna giden 10 olgu vardı. Bunların yedisi (%70) kız, üçü (%30) erkekti, cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.107$). Bu olguların beşi tanı anında, ikisi de RT aldığı esnada 6 yaşından küçüktü. Küçük yaşta tanı ve tedavi almak ile de arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.256$, $p=0.618$). Olguların dokuzu (%90) ALL, biri (%10) AML tanılı idi ve ikisinde (%20) MSS tutulumu vardı ve yüksek risk grubunda idi. Tanı, MSS tutulumu ve risk grubu ile de anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.683$, $p=0.317$, $p=0.520$).

Olguların yedisi (%15.9) aktif olarak bir işte çalışmakta idi. Dört olgu iş bulamadığı için çalışmıyordu. Çalışmakta olan hastaların tümü çeşitli sağlık problemleri ile işe gidemedikleri günlerin olduğunu belirtti. Bu olguların birinde (%10) göz bulgusu, ikisinde (%20) EEG bulgusu vardı. Saptanan göz ve EEG ilişkili geç etkiler ile arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.491$, $p=0.236$). Bu olguların dördünde (%44.4) nörokognitif disfonksiyon saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.249$).

Görme ilişkili semptomlara bakıldığında dört olgu (%9) bulanık görmeden, dört olgu da gözlerde kuruluştan yakınmakta idi. Bulanık görme yakınması olan olguların ikisi kız, ikisi erkekti. Bu olguların üçü (%75) 6 yaşından önce tanı alan grupta idi, aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.537$). Bu hastaların hepsi ALL tanılı idi, hiçbirinde MSS tutulumu, RT alma öyküsü ve yüksek risk grubunda olma durumu yoktu. Olguların göz muayenelerinde,

sadece birinde (%25) miyopi kırma kusuru saptandı, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.327$). Olguların hiçbirinde MR'da, EEG'de ya da işitme testinde problem yoktu. Bir olguda (%25) psikolojik testlerde anormmalik saptandı, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.654$). Göz kuruluğu yakınması olan olguların 3'ü kız, 1'i erkekti. Üç hasta tanı anında 6 yaşından büyüktü, bu durum istatistiksel fark oluşturmuyordu ($p=0.129$). Göz muayenelerinde bir olguda miyopi saptandı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.327$). Nörokognitif testlerde de bir olguda (%33.3) patoloji saptandı. Hem mekansal algı hem de kavramsal yetenek alanında defisiti vardı. İstatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.478$, $p=0.391$).

Kekemelik sadece bir erkek olguda (%2.3) saptandı ve bu olgu ALL tanılı olup, 6 yaşından önce tanı almıştı. Tanı öncesinde de kekemelik vardı. MSS tutulumu, RT alma öyküsü, yüksek risk grubunda olma durumu yoktu. Olgunun göz muayenesi, kraniyal MR, EEG, işitme testi ve nörokognitif testleri de normaldi.

Kulak çınlaması saptanan altı olgunun beşi (%83.3) kız, biri (%16.7) erkekti. Olguların beşi ALL, biri AML tanılı idi, bu durum istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuyordu ($p=0.538$). Ancak olguların beşi (%83.3) 6 yaşından sonra tanı almıştı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.018$). RT alan iki olgu vardı ve ikisi de 12 Gy RT almıştı, her iki durumda istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.524$, $p=0.524$). RT alanların biri 6 yaşından büyük idi, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.706$). MSS tutulumu olan bir olgu (%16.7) vardı, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.538$). Göz muayenesinde bir olguda (%16.7) patoloji saptandı ($p=0.671$). Bir olguda (%16.7) kraniyal MR'da patoloji, bir olguda da (%20) EEG'de patoloji saptandı, her iki durumda istatistiksel olarak anlamlı ifade etmiyordu ($p=0.692$, $p=0.410$). Olguların işitme testlerinde birinde (%16.7) anormallik saptandı ($p=0.456$). Psikolojik testlerde üç olguda mekansal algı, kavramsal yetenek ve kazanılmış bilgide zayıflık saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.243$).

Olguların ikisinde baş dönmesi yakınması mevcuttu, bunların biri kız biri de erkekti. Her iki olgu da ALL tanılı olup, yüksek risk grubunda değildi. Biri 6 yaşından küçük iken, diğeri büyükken tanı almıştı. Birinde MSS tutulumu olup, 18 GY RT alma öyküsü vardı. Hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Olguların göz muayeneleri ve kraniyal MR bulguları, işitme testleri normaldi. EEG'de bir olguda anormallik vardı, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.184$). Bir olgununda nörokognitif testlerinde PZP'de anormal yükseklik saptanmıştı, bu da istatistiksel olarak fark oluşturmuyordu ($p=0.515$). Onikisi (%63.2) kız, yedisi (%36.8) erkek olmak üzere 19 olgu baş ağrısı yakınmasını belirtti. Bu olguların 17'si

(%89.5) ALL, ikisi (%10.5) AML tanılı idi ($p=0.632$). Oniki olgu 6 yaşından önce, yedi olgu 6 yaşından sonra tanı almıştı ($p=0.600$). İki olgu (%11.8) yüksek risk grubunda iken, bir olguda (%5.3) MSS tutulumu vardı ($p=0.326$, $p=0.270$). RT alan 6 olgudan dördü (%66.6) RT aldığı dönemde 6 yaşından küçüktü ve bir olgu (%16.7) 18 Gy (yüksek doz) RT almıştı. RT alma öyküsü, yaşı ve dozu ile baş ağrısı yakınması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0.216$, $p=0.437$, $p=0.120$). Olguların ikisinde (%10.5) göz problemi saptandı ($p=0.337$). Kraniyal MR’da iki (%10.5) olguda patoloji vardı ($p=0.209$). Olguların EEG’leri normaldi. İki olguda işitme testinde anormallik vardı ($p=0.612$). Beş olguda (%29.4), mekansal algı, kavramsal yetenek, SZP veya PZP yüksekliği ve kazanılmış bilgi alt test kategorilerinden en az birinde anormallik vardı. Psikolojik testlerde anormallik saptanma durumu ile arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.612$).

Ankette olgulara psikolojik yakınmalarıyla ilgili yöneltilen sorulara göre olguların yedisi (%15.9) psikolojik sorunu olduğunu düşünmekte idi. Bunların beşi (%71.4) kız, ikisi (%28.6) erkekti ($p=0.170$). Olguların ikisi (%28.6) 6 yaşından önce, beşi (%71.4) 6 yaşından sonra tanı almıştı ve 6 yaşından sonra tanı alanlarda psikolojik yakınmalar daha sık görülmekte idi, istatistiksel açıdan da anlamlı idi ($p=0.049$). Bu olguların beşi RT almıştı, ancak RT aldığı esnada yaşı, RT dozu arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p=0.382$, $p=0.225$). Olguların birinde (%14.3) göz, birinde de (%14.3) işitme problemi, ikisinde (%28.6) EEG’de anormallik vardı ($p=0.693$, $p=0.515$, $p=0.123$). Olguların kraniyal MR’ları normaldi. Nörokognitif testlerde iki olguda (%33.3) mekansal algı, kavramsal yetenek ve kazanılmış bilgi alanlarının en az birinde anormallik saptandı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.595$). Tablo 43’de olgularda ankette belirtilen psikolojik problemler sıklıkları ile verilmiştir.

Tablo 43. Olguların ankette belirttiği psikolojik problemler

	Sayı (n)	Yüzde
Sinirlilikte artış	4	%9.1
Suicide düşüncesi	3	%6.8
Nedensiz ani korkular	4	%9.1
Yalnızlık	5	%11.4
İlgisizlik	4	%9.1
Gelecek umutlarını yitirme	4	%9.1
Değersiz hissetme	3	%6.8
Günlük işlerinde aksama	3	%6.8

Olguların sadece ikisi (%4.5) çalışmaya alındıkları esnada sağlıklarının bozuk olduğunu düşünse de, tüm hastalar gelecekte tamamen sağlıklı ve normal bir yaşam sürdüreceklerini belirtti.

Tablo 44 ve 45’de olgularda anket ile saptanan bulguları ile olguların yaş, tanı, BFM protokolüne göre risk grubu ve RT alma durumlarının dağılımı verilmiştir.

Tablo 46 ve 47’de olgularda anket ile saptanan bulguları ile olguların kraniyal MR, EEG, işitme testi ve göz muayene bulgularının dağılımı verilmiştir.

Tablo 48 ve 49’de olgularda anket ile saptanan bulgular ile olguların nörokognitif test sonuçlarının dağılımı verilmiştir.

Tablo 44.	Medeni hali evli			Sigara ve/veya alkol +			Ünv.de okumak			Okulu terk etme +			Ünv.den mezun olmak			Okul problemi +			Son 2 yılda problem +			Yakınma ile hst.e gitme +			Antidepresan +		
	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p			
<u>Tanı anında yaşı</u>																											
6 ve küçük	0	0	0.364	0	0	0.018	4	14.8	0.135	1	3.6	0.636	0	0	0.292	7	25	0.280	5	17.9	0.256	5	17.9	0.256	0	0	0.364
6'dan büyük	1	6.3		3	18.8		3	42.9		0	0		5	50		2	12.5		5	31.3		5	31.3		1	6.3	
<u>Tanısı</u>																											
ALL	1	2.6	0.886	3	7.7	0.690	7	21.2	0.794	1	2.6	0.886	3	50	0.738	9	23.1	0.228	9	23.1	0.683	9	23.1	0.683	1	2.6	0.886
AML	0	0		0	0		0	0		0	2		50	0		0	1		20	1		20	0		0		
<u>MSS tutulumu</u>																											
Var	0	0	0.886	0	0	0.690	1	20	0.972	0	0	0.886	-	-	-	1	20	0.773	2	40	0.317	2	40	0.317	0	0	0.717
Yok	1	2.6		3	7.7		6	20.7		1	2.6		5	50		8	20.5		8	20.5		8	20.5		1	2.6	
<u>Risk grubu</u>																											
HR	0	0	0.821	1	14.3	0.457	3	60	0.052	1	14.3	0.179	1	50	0.800	2	28.6	0.520	2	28.6	0.520	2	28.6	0.520	0	0	0.636
SR/MR	1	3.1		2	6.3		4	14.3		0	0		2	50		7	21.9		7	21.9		7	21.9		1	3.1	
<u>RT alma</u>																											
Var	0	0	0.591	2	11.1	0.362	5	45.5	0.130	1	5.6	0.224	5	71.4	0.083	3	16.7	0.451	4	22.2	0.621	4	22.2	0.621	0	0	0.591
Yok	1	3.8		1	3.8		2	8.7		0	0		0	0		6	21.3		6	23.1		6	23.1		1	3.8	
<u>RT anında yaşı</u>																											
6 ve küçük	-	-	-	0	0	0.094	3	33.3	0.182	1	10	0.357	0	0	0.088	3	30	0.090	2	20	0.618	2	20	0.618	-	-	-
6'dan büyük	-	-		2	25		2	66.7		0	0		5	83.3		0	0		2	25		2	25		-	-	
<u>RT dozu</u>																											
12 Gy	-	-	-	1	10	0.706	4	50	0.576	1	10	0.556	1	50	0.524	2	20	0.558	3	30	0.618	3	30	0.618	-	-	-
18 Gy	-	-		1	12.5		1	33.3		0	0		0	0		1	12.5		2	25		2	25		-	-	

Tablo 44. Olgularda anket ile saptanan bulguları ile olguların yaş, tanı, BFM protokolüne göre risk grubu ve RT alma durumlarının dağılımı-1

Tablo 45.	Bulanık görme +				Göz kuruluğu +				Kekemelik +				Kulak çınlaması+				Baş dönmesi +				Baş ağrısı +				Güçsüzlük +				Psikolojik sorun +				Günlük işleri yapamama+			
	Sayı (n)	Yüzde %	p		Sayı (n)	Yüzde %	p		Sayı (n)	Yüzde %	p		Sayı (n)	Yüzde %	p		Sayı (n)	Yüzde %	p		Sayı (n)	Yüzde %	p		Sayı (n)	Yüzde %	p		Sayı (n)	Yüzde %	p					
<u>Tanı anında yaşı</u>																																				
6 ve küçük	3	10.7	0.537		1	3.6	0.129		1	3.6	0.636		1	3.6	0.682		12	42.9	0.600		2	7.1	0.552		2	7.1	0.049		0	0	0.420					
6'dan büyük	1	6.3		3	18.8	0		0	5	31.3		1	6.3	7		43.8	2	12.5		5	31.3	3		18.8												
<u>Tanısı</u>																																				
ALL	4	10.3	0.606		4	10.3	0.606		1	2.6	0.886		5	12.8	0.538		17	43.6	0.632		4	10.3	0.606		7	17.9	0.401		3	7.7	0.690					
AML	0	0		0	0	0		0	1	20		0	0	2		40	0	0		7	17.9	0		0	0	0		0	0							
<u>MSS tutulumu</u>																																				
Var	0	0	0.606		0	0	0.606		0	0	0.886		1	20	0.538		1	20	0.270		1	20	0.394		1	20	0.599		0	0	0.690					
Yok	4	10.3		4	10.3	1		2.6	5	12.8		1	2.6	18		46.2	3	7.7		6	15.4	3		7.7												
<u>Risk grubu</u>																																				
HR	0	0	0.437		0	0	0.437		0	0	0.636		1	14.3	0.650		2	28.6	0.326		1	14.3	0.563		3	42.9	0.058		0	0	0.543					
SR/MR	4	12.5		4	12.5	1		3.1	4	12.5		2	6.3	15		46.9	3	9.4		4	12.5	3		9.4												
<u>RT alma</u>																																				
Var	0	0	0.081		1	5.6	0.455		0	0	0.591		2	11.1	0.524		1	5.6	0.216		3	16.7	0.179		5	27.8	0.073		1	5.6	0.683					
Yok	4	15.4		3	11.5	1		3.8	4	15.4		1	3.8	13		50	1	3.8		2	7.7	2		7.7												
<u>RT anında yaşı</u>																																				
6 ve küçük	-	-	,		0	0	0.444		-	-	,		1	10	0.706		1	10	0.437		2	20	0.588		2	20	0.382		0	0	0.444					
6'dan büyük	-	-		1	12.5	-		-	1	12.5		0	0	2		25	1	12.5		3	37.5	1		12.5												
<u>RT dozu</u>																																				
12 Gy	-	-	,		1	10	0.556		-	-	,		2	20	0.294		0	0	0.094		2	20	0.588		4	40	0.196		1	10	0.556					
18 Gy	-	-		0	0	-		-	0	0		1	12.5	1		12.5	1	12.5		1	12.5	0		0												

Tablo 45. Olgularda anket ile saptanan bulguları ile olguların yaş, tanı, BFM protokolüne göre risk grubu ve RT alma durumlarının dağılımı-2

Tablo 46. Olgularda anket ile saptanan bulgular ile olguların kraniyal MR, EEG, işitme testi ve göz muayene bulgularının dağılımı-1

	<u>Medeni hali evli</u>			<u>Sigara ve/veya alkol +</u>			<u>Ünv.de okumak</u>			<u>Okulu terk etme +</u>			<u>Ünv.den mezun olmak</u>			<u>Okul problemi +</u>			<u>Son 2 yılda problem +</u>			<u>Yakınma ile hst.e gitme +</u>			<u>Antidepresan +</u>		
	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p
<u>Kraniyal MR</u>																											
Normal	1	2.9		1	2.9		5	17.9		1	2.9		4	57.1		8	22.9		10	28.6		10	28.6		1	2.9	
Patoloji +	0	0	0.629	0	0	0.084	1	20	0.660	0	0	0.814	2	66.7	0.500	1	12.5	0.459	0	0	0.096	0	0	0.096	0	0	0.814
<u>EEG</u>																											
Normal	1	2.6		3	7.9		5	17.9		1	2.6		5	50		7	18.4		8	21.1		8	21.1		1	2.6	
Patoloji +	0	0	0.905	0	0	0.735	2	50	0.301	0	0	0.905	-	-	-	1	25	0.586	2	50	0.196	2	50	0.196	0	0	0.905
<u>İşitme testi</u>																											
Normal	1	2.5		3	7.5		7	22.6		1	2.5		4	44.4		9	22.5		10	25		10	25		0	0	
Patoloji +	0	0	0.749	0	0	0.746	0	0	0.489	0	0	0.909	0	0	0.500	0	0	0.386	0	0	0.342	0	0	0.342	1	25	0.091
<u>Göz bakışı</u>																											
Normal	1	2.4		3	7.3		7	21.9		0	0		5	55.6		8	19.5		10	24.4		10	24.4		0	0	
Patoloji +	0	0	0.932	0	0	0.805	0	0	0.626	1	33.3	0.068	0	0	0.500	1	33.3	0.506	0	0	0.452	0	0	0.452	1	33.3	0.068

Tablo 47. Olgularda anket ile saptanan bulgular ile olguların kraniyal MR, EEG, işitme testi ve göz muayene bulgularının dağılımı-2

	<u>Bulanık görme +</u>			<u>Göz kuruluğu +</u>			<u>Kekemelik +</u>			<u>Kulak çınlaması +</u>			<u>Baş dönmesi +</u>			<u>Baş ağrısı +</u>			<u>Güçsüzlük +</u>			<u>Psikolojik sorun +</u>			<u>Günlük işleri yapamama+</u>		
	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p
<u>Kraniyal MR</u>																											
Normal	4	11.4		4	11.4		1	2.9		5	14.3		2	5.7		17	48.6		4	11.4		7	20		3	8.6	
Patoloji +	0	0	0.424	0	0	0.424	0	0	0.814	1	12.5	0.692	0	0	0.659	2	25	0.226	0	0	0.424	0	0	0.209	0	0	0.530
<u>EEG</u>																											
Normal	4	10.5		4	10.5		1	2.6		4	10.5		1	2.6		17	44.7		3	7.9		5	13.2		3	7.9	
Patoloji +	0	0	0.65 _c	0	0	0.65 _c	0	0	0.90 _u	1	25	0.41 _c	1	25	0.18 _r	0	0	0.11 _o	1	25	0.34 _r	2	50	0.12 _z	0	0	0.73 ₅
<u>İşitme testi</u>																											
Normal	4	10		4	10		1	2.5		5	12.5		2	5		17	42.5		3	7.5		6	15		2	5	
Patoloji +	0	0	0.673	0	0	0.673	0	0	0.909	1	25	0.456	0	0	0.825	2	50	0.585	1	25	0.327	1	25	0.513	1	25	0.254
<u>Göz bakışı</u>																											
Normal	4	9.8		4	9.8		1	2.4		5	12.2		2	4.9		18	43.9		3	7.3		6	14.6		2	4.9	
Patoloji +	0	0	0.746	0	0	0.746	0	0	0.932	1	33.3	0.363	0	0	0.867	1	33.3	0.604	1	33.3	0.254	1	33.3	0.413	1	33.3	0.195

Tablo 48. Olgularda anket ile saptanan bulgular ile olguların nörokognitif test sonuçlarının dağılımı-1

	<u>Medeni hali</u> <u>evli</u>			<u>Sigara ve/veya</u> <u>alkol +</u>			<u>Ünv.de okumak</u>			<u>Okulu terk</u> <u>etme +</u>			<u>Ünv.den</u> <u>mezun olmak</u>			<u>Okul problemi</u> <u>+</u>			<u>Son 2 yılda</u> <u>problem +</u>			<u>Yakınma ile</u> <u>hst.e gitme +</u>			<u>Antidepresan +</u>		
	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p	Sayı (n)	Yüzde %	p
<u>SZP / PZP arasında fark</u>																											
Var	-	-		1	14.3		0	0		0	0		2	100		1	14.3		2	28.6		2	28.6		0	0	
Normal	-	-		1	3.2	0.454	7	25.9	0.319	1	3.2	0.862	0	0	0.067	8	25.8	0.593	7	22.6	0.695	7	22.6	0.695	1	3.2	0.862
<u>TZP</u>																											
<80	-	-		1	8.3		1	12.5		0	0		1	25		3	25		4	33.3		4	33.3		1	8.3	
>80	-	-		1	3.6	0.527	6	23.1	0.465	1	3.6	0.700	1	50	0.600	6	21.4	0.553	5	17.9	0.249	5	17.9	0.249	0	0	0.300
<u>Kazanılmış Bilgi</u>																											
Düşük	-	-		0	0		1	12.5		-	-	-	-	-	-	1	12.5	0.731	3	37.5	0.103	3	37.5	0.103	-	-	-
Normal	-	-		1	6.7	0.652	2	14.3	0.709	-	-	-	-	-	-	2	13.3	0.731	1	6.7	0.103	1	6.7	0.103	-	-	-
<u>Mekansal algı</u>																											
Düşük	-	-		1	9.1		3	30		-	-	-	-	-	-	0	0		2	18.2		2	18.2		-	-	-
Normal	-	-		0	0	0.478	0	0	0.078	-	-	-	-	-	-	3	25	0.124	2	16.7	0.671	2	16.7	0.671	-	-	-
<u>Kavramsal yetenek</u>																											
Düşük	-	-		0	0		3	33.3		-	-	-	-	-	-	1	11.1		4	44.4		4	44.4		-	-	-
Normal	-	-		1	7.1	0.609	0	0	0.055	-	-	-	-	-	-	2	14.3	0.668	0	0	0.140	0	0	0.140	-	-	-

Tablo 49. Olgularda anket ile saptanan bulgular ile olguların nörokognitif test sonuçlarının dağılımı-2

	<u>Bulanık görme +</u>				<u>Göz kuruluğu +</u>				<u>Kekemelik +</u>				<u>Kulak çınlaması +</u>				<u>Baş dönmesi +</u>				<u>Baş ağrısı +</u>				<u>Güçsüzlük +</u>				<u>Psikolojik sorun +</u>				<u>Günlük işleri yapamama+</u>			
	Sayı (n)	Yüzde (%)	p		Sayı (n)	Yüzde (%)	p		Sayı (n)	Yüzde (%)	p		Sayı (n)	Yüzde (%)	p		Sayı (n)	Yüzde (%)	p		Sayı (n)	Yüzde (%)	p		Sayı (n)	Yüzde (%)	p		Sayı (n)	Yüzde (%)	p		Sayı (n)	Yüzde (%)	p	
<u>SZP / PZP arasında fark</u>																																				
Var	1	50	0.114		0	0	0.625		0	0	0.862		0	0	0.359		1	14.3	0.454		3	33.3	0.079		1	14.3	0.832		0	0	0.359		0	0	0.625	
Normal	3	9.7			3	9.7			1	3.2			6	19.4			1	3.2			14	45.2			3	9.7			6	19.4			3	9.7		
<u>TZP</u>																																				
<80	1	8.3	0.654		1	8.3	0.668		0	0	0.700		3	25	0.243		1	8.3	0.515		5	41.7	0.612		3	25	0.073		2	16.7	0.595		1	8.3	0.668	
>80	3	10.7			2	7.1			1	3.6			3	10.7			1	3.6			12	42.9			1	3.6			4	14.3			2	7.1		
<u>Kazanılmış Bilgi</u>																																				
Düşük	1	12.5	0.585		0	0	0.652		0	0	0.652		2	25	0.111		-	-			3	37.5	0.510		0	0	0.652		1	12.5	0.585		0	0	0.652	
Normal	1	6.7			1	6.7			1	6.7			0	0			-	-			7	46.7			1	6.7			1	6.7			1	6.7		
<u>Mekansal algı</u>																																				
Düşük	1	9.1	0.739		1	9.1	0.478		1	9.1	0.478		2	18.2	0.217		-	-			5	45.5	0.593		1	9.1	0.478		2	18.2	0.217		1	9.1	0.478	
Normal	1	8.3			0	0			0	0			0	0			-	-			5	41.7			0	0			0	0			0	0		
<u>Kavramsal yetenek</u>																																				
Düşük	2	22.2	0.142		1	11.1	0.391		0	0	0.609		1	11.1	0.640		-	-			4	44.4	0.637		1	11.1	0.391		2	22.2	0.142		1	11.1	0.391	
Normal	0	0			0	0			1	7.1			1	7.1			-	-			6	42.9			0	0			0	0			0	0		

5. TARTIŞMA

Akut lösemi çocukluk çağında en sık görülen kanserdir ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte özellikle lenfoblastik lösemilerde uzun süreli sağkalım %80'lerin üzerine çıkmıştır.^{3,4,23} Tedavi sonrası sağkalan çocuk ve adolesanların sayısı arttıkça, tedaviye bağlı geç etkileri araştırmaya ve ortaya koymaya yönelik çalışmalar da artmıştır.10 Uzun süreli sağkalım gösteren olgulardaki geç etkiler lösemiden ziyade, lösemi tedavisi sonucu olarak görülmektedirler. Akut lösemi tedavisinde son 40 yıldaki gelişmeler ile uzun dönem geç etkiler azaltılarak sağkalımı arttırmak hedeflenmiştir. Kraniyal radyoterapinin ve intratekal kemoterapinin fiziksel, nörokognitif ve psikososyal morbidite gelişimi açısından önemli risk faktörleri oldukları öne sürülmüştür. 1970'li yıllarda akut lösemi tedavi protokollerine kraniyal radyoterapinin eklenmesi ile MSS relaps riski azalarak sağkalım önemli şekilde artmıştır.³⁸ Merkezi sinir sistemine yönelik tedavide⁴³ 24 Gy kraniyal ışınlama, nörokognitif ve nöroendokrin fonksiyonları belirgin etkilemiştir.^{262,263} Bu etkileri azaltmak için spinal radyoterapi protokolden çıkarılmış ve kraniyal radyoterapi dozları 12 Gy'e kadar azaltılmış ve kraniyal radyoterapi yerine intratekal tedavi ve yüksek doz intravenöz metotreksat tedavileri eklenmiştir.^{29,264} Kraniyal radyoterapi merkezi sinir sistemi relaps riski yüksek hastalara günümüzde de uygulanmaktadır.²⁶⁵ Tedavide kullanılan kemoterapötik ajanlar (antrasiklin, siklofosfamid gibi alkilleyici ajanlar, metotreksat, kortikosteroidler) geç etkilerden sorumlu tutulmaktadır. Çeşitli çalışmalarda yüksek doz metotreksat tedavisi sonrası görülen nörokognitif disfonksiyondan ya da antrasiklinlere sekonder gelişen kardiyotoksisteden, kemoterapötiklerin metabolizmasından sorumlu genlerdeki polimorfizmlerin de katkısı olabileceği bildirilmektedir.^{266,267} Akut lösemi çocukluk çağının en sık görülen malignitesi olması, tedavideki gelişmeler sayesinde uzun süreli sağkalımların olması nedeniyle tedavi gören olgular belirli periyodlarla geç etkiler açısından izlenmelidir.

Bu araştırmada tedavisi tamamlanmış ve tanı aldığı tarihten itibaren en az beş yıl süre geçmiş olan 44 akut lösemi olgusunun 32'sinde (%80) fizik muayene ya da tetkik ve psikolojik testlerle saptanan en az bir geç yan etki bulundu. Literatürde akut lösemi sonrası sağkalım gösteren olgularda saptanabilen tüm sistemlerdeki geç etki oranları %62.3-%75.1 arasında değişmektedir.^{5,217,268,269} Haddy ve arkadaşlarının çalışmasında sadece nöropsikiyatrik değil, diğer sistemlerin de incelenmesiyle saptanan en az bir geç yan etki oranı %74.1, Geenen ve arkadaşlarının 1362 olguda %75.1, Oeffinger ve arkadaşlarının

araştırmasında bu oran %62.3, Blaauwbroek ve arkadaşlarının çalışmasında %70 oranında en az bir geç yan etki görüldüğü belirtilmiştir.^{217,269} Bizim çalışmamızda olduğu gibi nörolojik ve nörokognitif geç yan etki saptanma oranını Packer ve arkadaşları %70 olarak belirtmiştir.²²⁰ Ege Üniversitesi Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalında remisyondaki lösemi ve lenfomalı çocuklarla ilgili yapılan bir çalışmada, olguların %70'inin nörokognitif ve bilişsel fonksiyonlarının normal olduğu belirtilmiştir.³⁰⁰ Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak olgular sadece zeka testleri ile değil, davranış değerlendirme ölçeği, KINDL yaşam kalitesi ölçeği, çocuklar için depresyon ölçeği ile de olgular değerlendirildiği için sonuçların farklı olduğu düşünüldü.

Araştırmamızda geç yan etkilerin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, FM ve tüm tetkikler (göz bakışı, işitme testi, EEG, MR ve nörokognitif-psikiyatrik test) ile saptanan geç etkilerin, kızların 15'inde (%78.9), erkeklerin 17'sinde (%71.1) olduğu belirlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet farkı yoktu ($p=0.592$). Uyguladığımız ankete göre yaşam kalitesini etkileyen en az bir yakınmadan bahsedenlerin oranı %63.6 idi. Kızlarda 15 olgu (%71.4), erkeklerde 13 olgu (%56.5) ankette en az bir yakınmadan bahsetmişti ve istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet farkı yoktu. Çalışmamızda hem FM ve tüm tetkikler ile hem de anket verileri ile geç etkiler, tanı anında 6 yaşından küçük olan olgularda ve kızlarda daha yüksek oranda saptandı. Yaş dağılımlarına göre bakıldığında FM ve tüm tetkikler ile bulunan geç etkiler, tanı anında yaşı 6'dan küçük olan olguların 21'inde (%75), tanı anında yaşı 6'dan büyük olanların 11'inde (%68.8) saptandı. Anket sonuçlarına göre ise tanı anında 6 yaşından küçük olanların 19'u (%67.9) en az bir geç etki belirtisi olabilecek bulgudan yakınıyordu. Harila-Saari ve arkadaşlarının da çalışmasında 7 yaşından küçük ve kız olgularda daha yüksek oranda nörogelişimsel gerilik saptandığı belirtilmiştir.¹⁶⁰

Çalışmamızda radyoterapi alan olguların 15'inde (%83.3) en az bir geç etki görüldü. Bu olgulardan RT aldığı dönemde yaşı 6'dan küçük olanların dokuzunda (%90), RT aldığı dönemde yaşı 6'dan büyük olanların 5'inde (%62.5) en az bir geç etki görüldü. Anket verilerine göre ise, RT aldığı dönemde yaşı 6'dan küçük olanların 7'sinde (%70), RT aldığı dönemde yaşı 6'dan büyük olanların 4'ünde (%50) en az bir geç etki ilişkili yakınma mevcuttu. RT alan 18 olgunun 8'i (%44.4) 18 Gy yüksek doz RT almıştı. RT dozu 12 Gy olan olguların dokuzunda (%90) en az bir geç etki saptanmışken, 18 Gy dozunda RT alanların beşinde (%62.5) en az bir geç etki saptandı. Beklenenin aksine yüksek doz RT alanlarda daha az sıklıkta geç yan etki görüldü, bu da çalışmamızdaki vaka sayısının azlığına bağlı olabilir.

Tanı anında MSS tutulumu olan beş hastanın dördünde (%80) en az bir geç etki FM ya da tetkikler ve psikolojik testler ile saptandı. Sadece psikolojik testler ile geç etki saptanan olgulara bakıldığında MSS tutulumu olanların 3'ünde (%60) nörokognitif geç etki saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.477$). Ancak sadece nörolojik geç etkiler açısından bakıldığında ve FM ya da tetkiklerden göz bakışı, işitme testi, EEG veya MR ile saptanan geç etkiler, MSS tutulumu olan dört hastada (%80) mevcut olup, MSS tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.013$).

BFM tedavi protokolü risk kriterlerine göre tanı anında yüksek risk grubunda olan yedi olgunun altısında (%85.7) FM ve nörokognitif testler dahil tüm tetkikler ile saptanan en az bir geç yan etki mevcuttu. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.503$).

Literatürde nörolojik ve psikolojik geç etkiler için risk faktörleri; kız cinsiyet, tanı anında MSS tutulumu varlığı, tanı anında 6 yaşından küçük olması, yoğun tedavi (yüksek risk grubu ve/veya RT) alma öyküsü, kraniyal RT dozunun 12 Gy'den yüksek olması olarak bildirilmiştir.^{8,136,160,270} Çalışmamızda hem nörolojik FM ve tetkikler hem de nörokognitif testlerle geç etki saptanma oranlarında bakıldığında kızlar çoğunlukta idi. Yüksek risk grubunda olanların ve RT alanların çoğunluğunda en az bir geç etki saptandı. Geç etki saptanma oranları tanı anında yaşı 6'dan küçük olanlarda olmayanlara göre daha fazla idi. Tüm bu bulgular literatür ile benzer olsa da, hiçbirinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. MSS tutulumu olan olguların FM ve sadece nörolojik tetkikler ile belirlenen geç etki oranları istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmuyordu.

Çalışmamıza göre tanı anında MSS tutulumu olan, yüksek risk grubunda olan, RT alan ve RT aldığı dönemde 6 yaşından küçük olanlarda, FM ve nörolojik tetkikler ile ortaya konan geç etkiler daha yüksek oranda saptandı. Bunlardan sadece MSS tutulumu varlığı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.013$). Sadece nörokognitif testlerle geç etki saptama oranları, kızlarda, AML tanılı olgularda ve RT alanlarda daha fazla bulundu. Nöropsikiyatrik tetkik sonuçlarına göre bakıldığında (hem FM ve nörolojik tetkikler, hem de psikolojik-nörokognitif tetkikler), geç etki saptanması açısından risk faktörleri, literatüre benzer şekilde, kız cinsiyet, AML tanılı olmak, tanı sırasında MSS tutulumu varlığı, yüksek risk grubunda bulunmak, tanı anında 6 yaşından küçük olmak, RT almak, RT aldığı dönemde 6 yaşından küçük olmak olarak sıralanabilir. Ancak çalışmamızda gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mody ve arkadaşları ALL tanılı olguların 25 yıllık izleminde kız olgularda ve RT alanlarda daha sık sekel geliştiğini bildirmiştir.⁸

Olguların yedisinde (%15.9) göz muayenelerinde patoloji saptandı. Bunların dördü (%9.1) refraksiyon kusuru, miyopi idi. Haddy ve ekibinin 25 yıllık ALL tanılı olguların izlemelerini aktardıkları çalışmada, 324 akut lösemi olgusunun birinde (%0.3) miyopi saptanmış ve göz ilişkili geç etkiler arasında bildirilmiştir.⁵ Ancak literatürde görmede azalma nedeni katarakt ve glokom dışında, radyoterapinin posterior fossaya toksisitesi olarak belirtilmektedir ve refraksiyon kusurları ile ilgili yayın bulunmamaktadır.²⁰⁶ Bu nedenle göz ilişkili geç etkilere miyopi dahil edilmedi ve çalışmamızda olguların üçünde (%9.1) göz ve görme ilişkili en az bir geç etki saptandı. Çeşitli çalışmalarda ALL tedavisi sonrası ilk 10 yıllık süreçte okuler en az bir komplikasyon gelişme oranı %22 olarak verilmiştir.^{206,207} Literatüre göre okuler patoloji saptama oranımızın daha düşük olma nedeni, çalışmamıza katılan olguların tedavi kesiminden itibaren geçen süreleri 2 ile 18 yıl arasında değişmekte idi ve ortalama süre 5 yıl idi. Çalışmaya alınan olgu sayısı artırılıp, tedavi kesiminden itibaren geçen süre 10 yıla tamamlandığında bu oran yükselebilir. Çalışmamıza göre nörolojik bir geç etki olan okuler problemlerden en az birinin varlığı açısından risk faktörleri, erkek cinsiyet, yüksek risk grubunda olmak, tanı anında ve RT aldığı dönemde 6 yaşından küçük olmak olarak sıralanabilir. Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Göz ile ilgili uzun dönem komplikasyonların gelişmesi literatürde erkek cinsiyet, kortikosteroid ve radyoterapi tedavileri ile ilişkilendirilmiştir.^{206,220,222-229} En sık tanımlanan uzun dönem okuler sekeller; katarakt, keratokonjunktivitis sicca ve görme kaybıdır.²⁰⁶ Olgularımızda okuler komplikasyonlardan katarakt bir (%2.3) olguda ve intraorbital basınç artışı üç (%6.8) olguda saptandı. Mulrooney ve arkadaşları okuler komplikasyon gelişme oranını %7.5 olarak vermiştir.⁷ Haddy ve arkadaşları kataraktı %2.5 olguda tanımlamıştır.⁵ Yayınlarda katarakt saptanma oranları %13.7 ile %83 arasında değişmektedir.^{206,227,230,238,241} Akut lösemi olgularında tedavi sonrası gelişen katarakt steroid geç etkisi olup, hastamızda da olduğu gibi her zaman posterior subkapsüler katarakt tipindedir.^{232-237,221-228,241} Katarakt lens epitelyumunda bulunan glukokortikoid reseptör alfanın steroid etkisi ile aktivasyonu ve gen ekspresyonundaki değişiklikler neticesinde gelişir.^{206,231,233} Ayrıca lens gözün radyoterapiye en hassas olan kısmıdır ve radyoterapi ile lensin germinatif epitelyumunda mitoz inhibe olarak opasite gelişir.^{226,230,238} Posterior subkapsüler katarakt görme eksenini hizasında geliştiği için, kesifliğin yoğunluğuna göre ilerleyen dönemlerde görmede azalmaya neden olur.^{210,211,237} Çalışmamızda görme kaybı, görmede azalma olan 4 olgunun (%9.1) hiçbirinde katarakt saptanmadı, hepsinin görmede azalma nedeni refraksiyon kusuru idi. Çalışmamıza

göre katarakt gelişimi açısından risk faktörleri; erkek cinsiyet, yüksek risk grubunda olmak, tanı anında 6 yaşından küçük olmak, RT almak ve RT aldığı dönemde 6 yaşından küçük olmak olarak sıralanabilir. Bunlardan sadece yüksek risk grubunda olmak, katarakt gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.030$). Akut lösemi tedavisi alan olgularda steroid etkisi ile gözde trabeküler dokuda dejenerasyon ve azalan aköz akım nedeniyle glokom ya da intraorbital basınç artışı gelişebilmektedir.^{218,247} Çalışmamızda olguların hiçbirinde glokom yoktu ancak üç olguda (%6.8) IOP artışı saptandı. Intraorbital basınç artışı, kızların birinde (%4.8), erkeklerin ise ikisinde (%8.7) mevcuttu. Çalışmamıza göre intraorbital basınç artışı gelişimi açısından risk faktörleri; erkek cinsiyet, yüksek risk grubunda olmak, tanı anında ve RT sırasında 6 yaşından küçük olmak şeklinde sıralanabilir. Ancak hiçbir grupta aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Çalışmalarda akut lösemi tedavisinde kullanılan steroidin katarakt ve glokom veya IOP artışı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.^{206,218,231,233,247} Çalışmamızda 4 olgu (%9.1) ALL BFM 90, 35 olgu (%79.5) ALL BFM 95, 3 olgu (%6.8) AML BFM 93 ve 2 olgu (%4.5) AML BFM 98 protokolüne göre tedavi aldı. ALL BFM 90 ve ALL BFM 95 protokollerinde uygulanan steroid dozları benzer olup, AML protokollerinde uygulanan doz daha yüksekti. ALL protokollerinde standart ve orta risk grupları 1680mg/m² prednizon ve 220 mg/m² deksametazon, yüksek risk grubu ise 1320 mg/m² prednizon ve 880 mg/m² deksametazone aldı. ALL BFM 90'da farklı olarak yüksek risk grubu 900mg/m² deksametazon aldı. AML protokollerinde ise konsolidasyon fazında 1120mg/m² prednizon verildi. Steroid dozu açısından olgular ALL ya da AML protokolü alma durumlarına göre karşılaştırıldığında, katarakt ve IOP artışı saptanan olguların tümü ALL protokolüne göre tedavi aldı. Ancak hem katarakt, hem de IOP artışı grupları için ALL tedavi protokolü almış olmak istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.717$, $p=0.521$). Bu durum örnek sayısının az olmasına bağlandı.

Bu araştırmada olguların dördünde (%9.1) işitme testinde anormallik saptandı. Literatürde çeşitli yayınlarda bu oran %0.3-%2.6 arasında değişmektedir.^{7,8,208} ALL olgularında ilk dekatta işitsel ve/veya oküler komplikasyon gelişme oranı %22 olarak belirtilmiştir.^{207,241} Özellikle kemoterapötikler gibi ototoksik ilaçlar bilateral sensörinöral işitme kaybına neden olurlar. Kız olguların ikisinde (%9.5), erkek olgularında ikisinde (%8.7) işitme kaybı saptandı. MSS tutulumu olan ya da yüksek risk grubunda olan olguların hiçbirinde işitme kaybı yoktu. Tanı anında 6 yaşından küçük olguların ikisinde (%7.7), tanı anında 6 yaşından büyük olguların ikisinde (%12.5) işitme kaybı vardı. RT alan olguların

birinde (%5.6) işitme kaybı vardı ve bu bir olgu da (%12.5) 18 Gy yüksek doz RT almıştı. Grupların hiçbirisi ile işitme kaybı varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmamıza göre işitme kaybı açısından risk faktörleri kız cinsiyet, AML tanılı olmak ve yüksek doz RT almak olarak sıralanabilir.

Kraniyal radyoterapi ve/veya intratekal metotreksat alanlarda EEG bozuklukları daha sık saptanmaktadır. Ochs ve Mulrooney'in araştırmasında hem intratekal MTX alan hem de RT alan grupların her ikisinde de EEG'de bozukluk ve MR'da beyaz cevherde değişiklik saptandığı bildirilmiştir.¹³⁶ BFM protokolüne göre tedavi alan ve İtalya'da yapılan bir başka çalışmada ALL tedavisi alan olgulara tanı anında ve 2. yılın sonunda EEG çekilmiş ve %2.9'unda EEG'de bozukluk saptanmış.²⁹⁸ Japonya'da yapılan bir çalışma ise %4.03 EEG'de bozukluk, %5.09 MR'da patoloji saptandığı bildirilmiştir.²⁹⁷ Ancak literatürde hastaların izleminde rutin EEG takibinin gerekli bir durum olmadığı belirtilmektedir.¹⁵⁹ Asemptomatik olsa da, MR ya da bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemleri ile kanıtlanan kraniyal patoloji olan olguların %42'de EEG'de bozukluk saptanmıştır.¹⁵⁷ Ancak EEG bozuklukları ile nörolojik, nörokognitif semptomlar arasında çeşitli çalışmalarda ilişki bulunmamıştır.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Çalışmamızda kız olguların ikisinde (%10), erkek olguların ikisinde (%9.1) EEG'de bozukluk saptandı (p=0.659). Kraniyal MR'da anormallik olan olguların hiçbirinde EEG'de bozukluk saptanmadı (p=0.404). MSS tutulumu olanların ikisinde (%40), MSS tutulumu olmayanların ikisinde (%5.4) EEG'de anormallik vardı. MSS tutulumu olanlarda EEG'de anormallik daha sık saptansa da istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0.130) EEG'de anormallik saptanma oranları kızlarda, MSS tutulumu olanlarda, yüksek risk grubunda, RT alanlarda daha yüksek idi, ancak hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Araştırmamızda kraniyal MR çekilen 43 olgunun dokuzunda MR'da bir patoloji saptandı, bunların sekizi (%15.9) geç etki olarak kabul edildi. İki (%4.6) serebral ve serebellar atrofi, biri (%2.3) minimal ventriküler dilatasyon, biri (%2.3) hipokampuste değişiklik, biri (%2.3) beyaz ve gri cevher değişikliği, üçü (%6.8) mikroanjiopatik değişiklik şeklinde idi. Bir olguda (%2.3) venöz malformasyon konjenital de olabileceği ve olguların tedavi öncesi durumu bilinmediği için geç etki olarak değerlendirilmedi. Kraniyal radyoterapi ve/veya kemoterapi (yüksek doz sistemik ya da intratekal) kraniyal MR ya da BT ile saptanan kraniyal patolojilere neden olmaktadır.^{136,141-145} Bu etkiler demiyelizan alanlar, nekroz, periventriküler hipodens alanlar, lökoensefalopati, mikroanjiopatik değişiklikler, hipokampuste değişiklikler, beyaz ve/veya gri cevherde değişiklikler şeklinde olabilir.

^{137,146,258} Yayınlarda kraniyal MR’da kalsifikasyon %23.8, lökoensefalopati %47.6, serebral atrofi %28.6, serebral hasar %58 olarak bildirilmiştir. ^{5,20,137,147} Bazı alanlar hasarlanmaya daha yatkındır. Özellikle hipokampus inutero dönemde gelişmeye başlayıp, erken çocukluk dönemine kadar gelişimini sürdürür ve bu dönemde RT ve/veya kemoterapinin hipokampuse etkisiyle özellikle hafıza ve nörokognitif ilişkili fonksiyonlar etkilenebilir. ²⁵⁸ Kraniyal MR’da anormallik saptanan olguların cinsiyet ve yaş dağılımlarına bakıldığında; kız olguların üçünde (%14.3), erkek olguların beşinde (%22.7) MR’da anormallik vardı. Olguların dördü (%14.8) tanı anında 6 yaşından küçük, dördü de (%25) tanı anında 6 yaşından büyük idi. Kraniyal MR’da anormallik saptanması açısından bakıldığında erkeklerde, MSS tutulumu olanlarda, RT alan ve RT aldığı dönemde 6 yaşından küçük olanlarda risk daha fazla görülmekte olup, hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bertorello ve arkadaşları çalışmalarında hastalarının %2.9’unda MR’da patoloji saptandığını, bunların çoğunun erkek ve RT alan grupta olduklarını bildirmektedirler. ²⁹⁸

Görüntüleme bulguları ile saptanan patolojiler klinikte karşımıza nöbet, ataksik yürüyüş olarak çıkabilmektedir. ^{135,137,148-150,271,272} Packer ve arkadaşları çalışmalarında akut lösemi olgularının %25’inde nöbet gelişebildiğini ve bunların %6.5’nin tedaviden sonra da tekrarlayabildiğini bildirmişlerdir. ²²⁰ Çalışmamızda olguların hiçbirinde nöbet geçirme ve antiepileptik kullanma öyküsü yoktu. Yamamoto ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %2.4’ünde nörolojik muayenelerinde anormallik saptandığı belirtilmiştir. ²⁹⁷ Bizim çalışmamızda ise olguların tümünün nörolojik muayeneleri normaldi. Dengesiz yürüme ve yürüme bozukluğu olan dört olgu (%4.6) saptandı. Ancak bu hastaların hiçbirinde kraniyal MR’da patoloji ve/veya EEG’de anormallik bulunmadı. Bu olguların ikisinde (%50) bilinen avasküler nekroz gelişimi ve diğer ikisinde (%50) bilinen osteopeni öyküsü mevcuttu. Her iki durum da akut lösemi tedavisinin geç etkisi ya da komplikasyonu idi. Çalışmamızla bağlantılı olarak yürüme bozukluğu ile nörolojik ve nörokognitif fonksiyonlarla arasında anlamlı ilişki yoktu.

Nöropsikiyatrik geç etkiler açısından olgular değerlendirildiğinde 12 olgunun (%29.9) toplam zeka puanı 80’nin altında idi. On olgu (%22.7) sınırda zekaya sahip iken, 2 olgu da (%4.5) hafif mental retarde idi. Olguların SZP ortalaması 56.4 (± 20.6), PZP ortalaması 60.7 (± 18.9), TZP ortalaması 89.9 (± 17.4) iken kontrol grubundaki kardeşlerin SZP ortalaması 51.2 (± 6.1) ve PZP ortalaması 55.3 (± 8.01) daha düşüktü, ancak TZP ortalaması 106.5 (± 11.4) daha yüksek idi. Edelstein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sözel zeka puanları

78-119, ortalaması 96.4 (± 12.5), performans zeka puanları 67-121, ortalaması 97.5 (± 14.8) olarak saptanmıştır.²⁵⁹ Harila ve arkadaşlarının çalışmasında ise RT alan ve almayan akut lösemi olguları kontrollerle karşılaştırıldığında, SZP, PZP ve TZP ortalamalarının hepsinin kontrollere göre anlamlı daha düşük olduğu, RT alan grupta en düşük değerlerin saptandığı bildirilmiştir.²⁷³ Ochs ve Mulhern'nin çalışmasında hem intratekal MTX hem de RT alan olgularda zeka puanları da düşük saptanmış, ancak RT alan grupta bu düşüklük daha belirgin olduğu bildirilmiştir.¹³⁶ Bizim uyguladığımız BFM protokolü ile Almanya'da lösemili çocuklarda Langer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RT alan olguların sadece KT alanlarla karşılaştırıldığında daha düşük TZP'a sahip oldukları görülmüştür.¹⁸⁶ Avusturya'da BFM protokolü uygulanan merkezde Krappmann ve arkadaşlarının araştırmasında kraniyal RT almadan, sadece intratekal ve sistemik MTX alan olguların da kontrol grubuna göre daha düşük TZP'a sahip oldukları, konsantrasyon ve görsel-motor koordinasyon alanlarında ise sorunlarının olmadığını belirtmiştir.²⁹⁹ Zeka puanlarının cinsiyet açısından dağılımına bakıldığında kızların birinde (%5.3) hafif mental retardasyon, erkeklerin birinde (%4.8) hafif mental retardasyon, kızların beşinde (%26.3) sınırdaki zeka, erkeklerin beşinde (%23.8) sınırdaki zeka saptandığı görüldü. Seksen ve üstü toplam zeka puanına sahip olan olgulara bakıldığında erkeklerin daha yüksek oranda normal ve üstü zekaya sahip olduğu görüldü. Kız olgularda 80'nin altında zeka puanı saptanma oranları daha yüksekti, ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.685$). Çocukluk çağında beyinde myelinizasyon ve beyin maturasyon hızlarının farklı olması nedeniyle, kız çocuklar kraniyal etkilenmelere açıktırlar.^{162,165-167} Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde kız olguların, sözel, performans ve toplam zeka puanları erkeklere göre daha düşük saptandı.^{165,167}

Nörokognitif sekeller progresiftir ve tedaviden yıllar sonra da görülebilir.⁴³ Olguların test yapıldığı esnada yaş aralıklarına bakıldığında 18 yaş ve üstü olan grupta yedi hastada (%53.8), 6-17 yaş aralığındaki grupta ise beş hastada (%18.5) 80'nin altında toplam zeka puanı saptandı. Literatürdeki verilere uygun şekilde 18 ve ileri yaş grubunda düşük zeka puanı oranları daha yüksekti ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.029$). Tanı yaşının küçük olması ve kız cinsiyet zeka puanlarının düşük olması ile ilişkilidir.^{43,138,162-164} Çalışmamızda ise tanı anında 6 yaşından küçük olan beş olgu (%17.9) ve 6 yaşından büyük olan yedi olgu (%58.3) 80'nin altında toplam zeka puanına sahipti. Literatürden farklı olarak çalışmamızda tanı anında yaşı 6'dan büyük olan grubun toplam zeka puanlarının daha fazla oranda etkilendiği görüldü ve istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.016$). Bu durum tanı anında

yaşı 6'dan büyük olanların, tedavi sürecini daha net hatırladıkları ve kendilerini kronik hasta olarak hissettikleri, depresyon belirtileri gösterebilecekleri, bu nedenle de, mevcut duygudurum ile yeterli ilgi ve kooperasyon gerektiren psikolojik testi yapamama olasılıkları ile açıklanabilir. Depresif duygudurum içerisinde bulunup bulunmamaları, ankette depresyon ölçeğine benzer sorularla araştırıldı. Toplam zeka puanı 80'nin altında olan olguların daha fazlasında psikolojik sorun saptanmış olup, istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.592$). Tanı anında yaşı 6'dan büyük olanlarda ise, 6 ve küçük yaşta olanlara göre daha yüksek oranda en z bir psikolojik sorun saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.049$). Kranial radyoterapi nörokognitif disfonksiyonlar için tek başına bile risk faktörüdür.⁴³ Çalışmamızda da RT alanların %33.3'ünde, RT almayanların ise %28'inde düşük zeka puanları bulundu. RT alanlarda daha yüksek oranda, düşük zeka saptansa da, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.495$). Çeşitli yayınlarda kranial radyoterapiyi 6 yaşından küçük iken alanlarda daha düşük zeka puanları saptandığı belirtilmiştir.^{130,168-170} Çalışmamızda farklı olarak RT anında yaşı 6'dan küçük olan olguların %30'unda zeka puanı 80'nin altında iken, RT anında yaşı 6'dan büyük olan olguların %40'ında zeka puanı düşük saptandı. Bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.566$). ALL tanılı olguların sekizinde (%22.2), AML tanılı olguların 4'ünde (%100) toplam zeka puanları 80'nin altında saptandı ve AML tanılı olgularda daha yüksek oranda düşük zeka bulunması istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.005$). Bu durum olguların aldıkları kranial radyoterapi dozları ile açıklanabilir. MSS profilaksisi açısından verilen RT dozlarına bakıldığında; ALL BFM 95 protokolünde T hücreli orta risk ve yüksek risk grubuna 12 Gy, ALL BFM 90 protokolünde tüm orta risk ve yüksek risk grubuna 12 Gy RT verildiği, AML BFM 98 protokolünde tüm olgulara 12 Gy, AML BFM 93 protokolünde ise tüm olgulara 1-2 yaşında iken 15 Gy, 2 yaşından sonra 18 Gy dozunda RT verildiği görüldü. MSS tutulumu olan olgulara verilen terapötik RT dozlarında ise, ALL BFM 90 protokolünde 18-24 Gy, ALL BFM 95 protokolünde 18-24 Gy RT alırlarken, AML 93 protokolünde de 18-24 Gy RT, AML BFM 98 protokolünde ise tümü 18 Gy RT almıştır. AML protokollerinde daha fazla oranda hastaya ve daha yüksek dozlarda RT uygulanmıştır. Bu nedenle daha yüksek dozda RT aldıkları için AML olgularında daha düşük zeka puanları saptandığı düşünüldü. Çalışmamızda da 12 Gy RT alanların birinde (%10), 18 Gy RT alanların ise dördünde (%80) düşük zeka puanı saptandı. On sekiz Gy, yüksek doz RT alanlarda daha fazla oranda, 80'nin altında zeka düzeyi saptanması istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p=0.007$). Benzer şekilde yüksek risk grubundaki olguların tedavi protokollerine göre

daha yüksek dozda RT aldıkları bilinmektedir. Çalışmamızda yüksek risk grubundaki olguların ikisinde (%28.6) 80 ve altı zeka puanı saptanırken, orta veya standart risk grubundaki olguların altısında (%20.7) 80 ve altı zeka puanı saptandı. Seksen ve daha düşük toplam zeka puanı saptanma oranı yüksek risk grubundaki olgularda daha fazla idi, ancak bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0.497$).

Literatürde hem radyoterapi, hem de intratekal kemoterapi nörokognitif disfonksiyonlarla ilişkili bulunmuştur.^{130,168-170} Dikkat problemleri, hafıza sorunları, konuşma sürecinde aksaklıklar gibi nörokognitif disfonksiyonlar, 6 yaşından önce tanı almak, küçük yaşta intratekal kemoterapi ve/veya kraniyal radyoterapi almak, kız cinsiyet ile ilişkili bulunmuştur.^{138,163,188} Dikkat ve muhakeme gerektiren fonksiyonlar serebellar-prefrontal yolların uygun işlemesiyle gerçekleşir.^{138,189,190} Hafıza gelişim sürecinde özellikle hipokampus etkenlere duyarlıdır.²⁵⁹ Kemoterapötik ajanlardan metotreksat ve deksametazonun dikkat işlevleri üzerine olumsuz etkileri gösterilmiştir.^{138,164}

Nörokognitif disfonksiyonlar açısından değerlendirilmek amacıyla olguların sözel ve performans puan farklarına bakıldı. Herhangi bir testin diğerinden 15-40 puan farkının olması ya da alttestler arasında tutarsız, çok yüksek ya da çok düşük puanlar olması, nörokognitif disfonksiyon olabileceği konusunda ön bilgi vermektedir.²⁵⁸⁻²⁶⁰ Çalışmamızda sözel zeka puanı, performans zeka puanından en az 15 puan yüksek olan iki olgu (%5), performans zeka puanı, sözel zeka puanından en az 15 puan yüksek olan yedi olgu (%17.5) vardı. SZP'nin anormal yüksek olduğu olgularda görsel ve motor algılama ve koordinasyonda sorun olması, PZP'nin anormal yüksek olduğu olgularda da sözlü ifadelerde güçlük, öğrenme güçlüğü görülmektedir.^{258,260,274} Her iki grupta da kızlarda ve tanı anında 6 yaşından küçük olan olgularda daha fazla oranda anormal değerler saptandı, ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.869$, $p=0.566$). Literatürde de nörokognitif disfonksiyonların gelişme sürecinde olan çocukluk çağı olgularında ve miyelinizasyon hızları farklı olduğu için kızlarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir.^{160,275,276} Literatürde de belirtildiği gibi yüksek doz RT nörokognitif disfonksiyonlarla ilişkilidir.^{130,168-170} Çalışmamızda da benzer şekilde yüksek doz RT alanlarda, yüksek risk grubunda, AML tanılı olanlarda ve tanı sırasında MSS tutulumu olanlarda daha fazla oranda zeka puanlarında anormallik saptansa da, hiçbirisi istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Hem kraniyal radyasyon, hem de intratekal tedaviler özellikle 6 yaş altındaki çocuklarda dil ve sürdürülebilir dikkatte geriliği yol açarak akademik düzeyde okuma, dil bilgisi ve

matematikte öğrenme güçlüğüne neden olmaktadır.^{43,136} Çalışmamızda olguların bilgi kazanma ve kullanma becerilerini değerlendirmek amacıyla sözel zeka testinin alt testlerinden genel bilgi ve sözcük dağarcığı ile bilgi düzeyi, aritmetik ile dikkat ve öğrenme düzeyi belirlendi. Resim tamamlama alt testi ile dikkat ve görsel algılama, küplerle desen alt testi ile görsel, motor ve mekansal koordinasyon ve parça birleştirme alt testi ile de görsel algı ve hareket organizasyonu değerlendirilerek, olguların mekansal yetenek kategorisi puanları belirlendi. Sözel zeka testinde yargılama alt testi ile muhakeme yetenekleri, sözcük dağarcığı ile bilgi düzeyleri ve benzerlikler alt testi ile soyutlama yetenekleri ölçülerek, hastaların kavramsal yetenek puanları belirlendi. Kazanılmış bilgi puanı sekiz olguda (%34.8) düşük iken 15 olguda (%65.2) normaldi. Kazanılmış bilgi kategorisinde düşük puana sahip olguların cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark ($p=0.278$) olmasa da literatüre benzer şekilde kızlarda daha fazla oranda bu alanda nörokognitif disfonksiyon saptandı.¹³⁸ Kavramsal yetenek ve mekansal algı alt test kategorilerinde ise erkeklerde daha sık düşüklük saptandı, her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.567$, $p=0.263$). Nörokognitif sekeller progresif olduğu ve ileriki dönemlerde saptanma oranları daha yüksek olduğu için olguların yaş dağılımlarına bakıldı.⁴³ Kavramsal yetenek alt testinde 18 yaş ve üstü grubundakilerin %75'inde, mekansal algı alt testinde ise 18 yaş ve üstü olguların %100'de düşük puanlar saptandı ve ileri yaşta daha fazla oranda mekansal algı kaybı saptanması ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.037$). Literatürde nörokognitif fonksiyonların ilerleyici olduğu ve ileri yaşta daha yüksek oran da saptanabileceği belirtilse de, 6 yaşından küçük yaşta tanı almak ve radyoterapi almak da nörokognitif disfonksiyonlar için risk faktörüdür.^{43,138} Kazanılmış bilgi becerisinde kayıp oranlarının 6-17 yaş aralığında daha yüksek saptanması, bu olguların tanı anında 6 yaşından küçük olmaları ile açıklanabilir. RT almak ve RT aldığı dönemde küçük yaşta olmak da nörokognitif disfonksiyonlar açısından risk faktörüdür.⁴³ Çalışmamızda RT alan olguların %37,5'de kavramsal yetenek kaybı, %62.5'de mekansal algı kaybı, %37,5'de kazanılmış bilgi kaybı mevcuttu. Mekansal algı ve kazanılmış bilgi becerisinde kayıp, RT almayanlara göre daha yüksek oranda idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.278$, $p=0.596$). RT dozunun yüksek olması, MSS tutulumunun olması, yüksek risk grubunda olmak nörokognitif disfonksiyon gelişimi açısından risk faktörleridir.^{130,168,169} Alt testlerden birinde düşük puanı olan ve RT dozu 18 Gy, yüksek olan sadece bir olgu vardı ve onun da kazanılmış bilgi becerisinde kaybı mevcuttu. Alt testlerin en az birinden

düşük puan olguların tümü ALL tanılı idi. Örnek sayısının azlığı nedeniyle bu açılarından gruplar değerlendirilemedi.

Nörokognitif disfonksiyon ve/veya zeka testlerinde anormallik saptanan olgular nörolojik bulguların varlığı açısından karşılaştırıldı. Yayınlarda hafıza, dikkat, görsel algı gibi alanlarda nörokognitif disfonksiyonu olan olgularda görüntüleme tetkikleri ile frontal, prefrontal kortekste hasar, beyaz cevher değişiklikleri, hipoksik iskemik hasar, nörodejeneratif değişiklik gibi patolojiler saptanmıştır.^{138,191,198,201,202} Çalışmamızda kraniyal MR’da anormal bulgusu olan olgularda daha sık nörokognitif disfonksiyonların saptandığı görüldü, ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. EEG’de de anormalliği bulunan olgularda nörokognitif disfonksiyon daha fazla oranda görülmekte idi. Örnek sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı düşünüldü. Nörolojik bir geç etki olarak değerlendirilen göz ve görme problemleri olan olgularda nörokognitif testlerin hiçbirinde anlamlı olarak farklılık bulunmadı. İşitme testinde anormallik olan hastaların %50’sinin toplam zeka puanı 80’nin altında, %25’inin SZP/PZP anormalliği mevcuttu. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da çalışmalara benzer şekilde işitme kaybı olan olgularda daha fazla düşük zeka puanları, öğrenme güçlükleri görülmektedir.²⁰⁴

Akut lösemi tedavisi gören ve uzun süreli sağkalım gösteren olguların yaşam koşullarına bakıldığında, evlenme, üniversiteden mezun olma, iş bulma oranlarının düşük olduğu, sosyoekonomik düzeylerinin kötü olduğu, boşanmaların sık olduğu bilinmektedir.^{7,8,46,253-256} Edelstein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada evli olanların oranı %25, işte çalışanların oranı %41.7, lise düzeyinin altında okul bitirenlerin oranı da %41.7 olarak belirtilmiştir.²⁵⁹ Anket verilerine göre yaşam koşullarına bakıldığında, olgulardan bir kız (%2.2) evli idi. Sigara kullanımı Emmons ve arkadaşlarının araştırmasında %28 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda sigara ve/veya alkol tüketen üç erkek olgu (%6.8) vardı. Bu fark Emmons’un çalışmasını sadece çocukluk çağında lösemi tedavisi alma öyküsü olan erişkinlerle yapmış olmasıdır.²⁷⁹ Çalışmamızdaki üç olgunun da (%100) tanı anında yaşı 6’dan büyüktü ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.018$). Bu durum 6 yaşından büyük oldukları dönemde tedavi ve sonrasındaki süreci hatırladıkları için kötü alışkanlıklar edinebilecekleri şeklinde yorumlandı. Sigara ve/veya alkol tüketen olguların 2’sinde (%66.7) nörokognitif disfonksiyon saptandı. Olgularda saptanan nörokognitif test anormallikleri, mekansal algıda yetersizlik ve PZP skorunda anormal yükseklik idi. Bu alt testlerde anormalliği olan olguların görsel, motor ve mekansal koordinasyonu bozuk olup, dikkatte yetersizlik ve sözlü ifadelerde

zorlanma ile öğrenme güçlükleri olabilir. Bu sorunların akademik ya da çevre ile ilişkiler konularında zorlanmalarına yol açabileceği, bu nedenle de kötü alışkanlıklar edinmiş olabileceklerini düşündürdü. Literatürde nörokognitif disfonksiyon oranları %10-%20 olarak belirtilmiş olup, nörogelişimsel problemler nedeniyle bu olgularda daha sık akademik ve iş hayatında problem yaşadıkları bildirilmiştir.^{7,275,277,280-285} Bizim uyguladığımız BFM protokolü ile Almanya’da lösemili çocuklarda Langer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RT alan olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda dikkat ve konsantrasyon sorunları saptanmıştır.¹⁸⁶ Olguların biri (%2.3) okuduğu okulu eğitimini bırakarak terk etmişti. Okul terk etme nedeni devamsızlık problemi idi. Olguların 24’ü (%54.5) çalışma esnasında ilköğretim düzeyinde, 10’u (%22.8) lise veya üniversite düzeyinde eğitim görmekte idi. Olguların tümü yaşlarına uygun okullarda okumaktaydılar. Sağlık sorunu nedeniyle eğitimine devam edemeyen hasta yoktu. Mezun olan olguların beşi (%50) lise altı düzeydeki okullardan, beşi de (%50) lise veya üniversite düzeyindeki okullardan mezun olmuştu. Lise altı düzeydeki okuldan mezun olma durumu, literatürde belirtildiği gibi, küçük yaşta olmak, RT almak ve kız cinsiyet açısından anlamlı ilişki saptanmadı.^{286,287} Tanı anında 6 yaşın altında olanların ve kraniyal RT alanların daha sık özel eğitime ihtiyaç duyduğu ve okulu bitiremedikleri görülse de, çalışmamızda okul terk eden bir, özel eğitim alan da bir olgu vardı, örnek azlığı nedeniyle istatikel değerlendirme yapılamadı. Yapılan çalışmalarda tanı anından ortalama 4.1 yıl sonra olguların %83’ünde asemptomatik okuler geç etkiler saptanmıştır.²¹⁹ Özellikle kraniyal radyoterapinin lakrimal aparat üzerine etkileri ile %51 oranında asemptomatik göz kuruluğu saptanmaktadır.^{206,227,244} Göz muayenesi ile patoloji saptanmasa da, dört olguda (%9.1) bulanık görme, dört olguda da (%9.1) göz kuruluğu semptomları vardı. Literatürde göz ilişkili semptomlar için erkek cinsiyet, RT almak, tanı anında 6 yaşından küçük olmak risk faktörü olarak belirtilmiştir.^{226,227,230,246,252} Çalışmamızda göz ilişkili semptomlar açısından kız erkek oranları eşit olup, bulanık görme yakınması olan olguların çoğunun tanı anında 6 yaşından küçük idi ($p=0.537$). Bir olguda (%2.3) kekemelik mevcuttu, ancak tanıdan önce de bulunduğu için geç etki olarak değerlendirilmedi. Yayınlarda %3.8 oranında kulak çınlamasından bahsedilmektedir.²⁹⁶ Çalışmamızda kulak çınlaması yakınması 6 olguda (%13.6) görüldü. Nörolojik yakınmalar, kız hastalarda, tanı anında yaşı küçük olanlarda, RT alanlarda daha sık görülmektedir.^{8,136,270} İki olguda baş dönmesi yakınması mevcuttu. Kız olguların 12’sinde (%57.1), erkek olguların 7’sinde (%30.4) baş ağrısı yakınması mevcuttu. Bu olguların nörolojik ve nörokognitif tetkik sonuçlarına bakıldığında

belirgin kraniyal patoloji saptanmadı. Harila ve arkadaşları akut lösemi tedavisi gören olgularda %19.2 oranında depresyon görüldüğünü belirtmiştir.²⁷⁸ Depresif duygudurumu belirlemek için ankette sorulan psikolojik yakınmalardan en az biri bulunan yedi olgu (%15.9) vardı. Çeşitli çalışmalarda olguların %8'inde duygusal davranış bozukluğu, %10.4'ünden depresyon belirtilerinin, %8.4'ünde somatizasyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir.^{5,160,173,174} Erişkin çağa gelen, çocukluk çağı kanserli olgularında kardeşlerine göre daha yüksek oranda depresyon ve davranış bozuklukları görülmektedir.^{5,160,173,288-293} Kız cinsiyet ve tanı yaşının küçük olması bilinen risk faktörleridir.^{138,162} Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde bizim araştırmamızda da kızların %71.4'ünde, erkeklerin %28.6'sında en az bir psikolojik yakınma mevcuttu. Kızlarda daha yüksek oranda görülse de, istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0.170).

Sonuç olarak hastalarımızın en az 2/3'ünde nöropsikiyatrik geç yan etki saptandı ve bu nedenle uzun dönemde yakından izlenmeleri gerekmektedir. Gelişen komplikasyonların bazıları önlenabilir iken bazılarının tedavisi için erken tanının yararı çok olacaktır.

6. SONUÇLAR

Akut lösemi tedavisi alan ve tanı anından itibaren en az beş yıl geçen 44 olguda lösemi tedavisine bağlı nöropsikiyatrik geç etkileri araştıran çalışmanın sonuçları;

1. Kliniğimizde takip edilen ve çalışmaya alınan 44 olguların %77.3'ünde fizik muayene, nörolojik tetkikler ve/veya nörokognitif testler ile en az bir geç yan etki saptandı, anket verileri ile de %63.6 olgunun yaşam kalitesini etkileyen en az bir yakınmasının bulundu. Tetkik sonuçları ve anket verileri birlikte değerlendirildiğinde olguların %95.5'inin en az bir sebeple en az bir nöropsikiyatrik geç yan etki geliştiği görüldü. Bu nedenle çocukluk çağında akut lösemi tanısıyla kemoterapi ve/veya radyoterapi alan tüm olgular, ileriki yıllarda da tedaviye bağlı görülen nöropsikiyatrik geç etkiler açısından değerlendirilmelidir.
2. Nörolojik geç etkiler açısından bakıldığında, FM ya da tetkiklerden göz bakışı, işitme testi, EEG veya MR ile saptanan geç etkiler, tanıda MSS tutulumu olan hastaların %100'ünde mevcuttu ve istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.013$).
3. Nöropsikiyatrik tetkik sonuçlarına göre bakıldığında (hem FM ve nörolojik tetkikler, hem de psikolojik-nörokognitif tetkikler), geç etki saptanması açısından risk faktörleri; kız cinsiyet, AML tanılı olmak, tanı sırasında MSS tutulumu varlığı, yüksek risk grubunda bulunmak, tanı anında 6 yaşından küçük olmak, RT almak, RT aldığı dönemde 6 yaşından küçük olmak olarak sıralanabilir.
4. Çalışmamızda olguların %15.9'da göz ve görme ilişkili en az bir geç etki saptandı. Literatüre göre okuler patoloji saptama oranımızın daha düşük olma nedeni, çalışmamıza katılan olguların tedavi kesiminden itibaren geçen sürelerinin az olması olarak düşünüldü. Çalışmaya alınan olgu sayısı arttırılıp, tedavi kesiminden itibaren geçen süre 10 yıla tamamlandığında bu oran yükselebilir.
5. Olguların %2.3'ünde katarakt saptandı. Yüksek risk grubunda olmak, katarakt gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.030$).

6. Nörolojik bir geç etki olan okuler problemlerden en az birinin varlığı açısından risk faktörleri, kız cinsiyet, tanıda MSS tutulum varlığı, yüksek risk grubunda olmak, tanı anında 6 yaşından küçük olmak olarak sıralanabilir.
7. Kranial MR’da patoloji erkeklerde, AML tanılı olgularda, MSS tutulumu olanlarda, RT alanlarda, RT aldığı dönemde yaşı 6’dan küçük olanlarda daha yüksek oranda saptandı.
8. EEG’de anormallik kızlarda, MSS tutulumu olanlarda, yüksek risk grubundakilerde, RT alanlarda, RT aldığı dönemde 6 yaşından küçük olanlarda daha yüksek oranda saptandı.
9. İşitme testinde anormallik kızlarda ve AML tanılılarda daha yüksek oranda saptandı.
10. Çocukluk çağında beyinde myelinizasyon ve beyin maturasyon hızlarının farklı olması nedeniyle, kız çocuklar kranial etkilenmelere daha açıktırlar. Çalışmamızda da kız olguların, sözel, performans ve toplam zeka puanları erkeklere göre daha düşük saptandı
11. Seksen ve altı düzeyde düşük zeka puanına sahip olan olguların çoğunluğu 18 yaş ve üzeri grupta idi. İstatiksel olarak anlamlı idi ($p=0.029$). Bu sonuç nörokognitif fonksiyonların ilerleyici olduğunu ve ileri yaşlarda daha sık saptandığını düşündürdü.
12. Tanı anında yaşı 6’dan büyük olan grubun toplam zeka puanlarının etkilendiği görüldü ve istatiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.016$). Bu durum tanı anında yaşı 6’dan büyük olanların, tedavi sürecini daha net hatırladıkları ve kendilerini kronik hasta olarak hissettikleri, depresyon belirtileri gösterebilecekleri, bu nedenle de, mevcut duygudurum ile yeterli ilgi ve kooperasyon gerektiren psikolojik testi iyi yapamama olasılıkları ile açıklanabilir.
13. AML tanılı olgularda daha yüksek oranda düşük zeka bulunması istatiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.005$). Bu durum olguların aldıkları daha yüksek dozdaki kranial radyoterapi dozları ile açıklanabilir.
14. On sekiz Gy, yüksek doz RT alanlarda daha fazla oranda, 80’nin altında zeka düzeyi saptanması istatiksel olarak da anlamlı idi ($p=0.007$).
15. Sözel zeka puanının anormal yüksek olma durumu için, kız cinsiyet, yüksek risk grubunda olmak ve RT almak risk faktörü iken, performans zeka puanının

anormal yüksek olma durumu için erkek cinsiyet, tanı anında 6 yaşından büyük olmak, AML tanılı olmak, RT almak ve yüksek risk grubunda olmak risk faktörleridir.

16. Nörokognitif fonksiyonlardan kavramsal yetenek kaybı saptanma oranları, erkeklerde, 18 yaş ve üstü grupta daha yüksek idi. Mekansal algı kaybı oranları erkeklerde, 18 yaş ve üstü grupta, tanı anında 6 yaşından büyük olanlarda, yüksek risk grubunda ve RT alanlarda daha yüksek idi. Kazanılmış bilgi becerisinde kayıp kızlarda, tanı anında 6 yaşından küçük olanlarda, MSS tutulumu olanlarda, RT alanlarda, RT aldığı dönemde 6 yaşından küçük olanlarda, ve 18 Gy RT alanlarda daha fazla idi.
17. Mekansal algı kaybı, 18 yaş ve üstü grupta daha yüksek oranda saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.037$).
18. Toplam zeka puanları 80'nin altında olma durumu, kraniyal MR'da patoloji saptananlarda ve işitme testinde anormallik olanlarda daha fazla idi. Kavramsal yetenek kaybı EEG'de anormallik olan olgularda daha fazla saptandı. Mekansal algı kaybı ve kazanılmış bilgi kaybı, kraniyal MR'da patoloji olanlarda ve/veya EEG'de anormallik olanlarda daha yüksek oranda mevcuttu.
19. Olgular, kendi yaşlarına en yakın kardeşlerinden oluşturulan kontrol grubu ile nörokognitif testler basamağında karşılaştırıldı. Olguların ve kontrol grubunun zeka puanları ve nörokognitif alt testlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak hastalarımızın en az 2/3'ünde nöropsikiyatrik geç yan etki saptandı ve bu nedenle uzun dönemde yakından izlenmeleri gerekmektedir. Gelişen komplikasyonların bazıları önlenabilir iken bazılarının tedavisi için erken tanının yararı çok olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in childhood cancer mortality–United States,1990–2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:1257–1261.
2. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). Cancer 2008;112:416–432.
3. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, ve ark. Seer Cancer Statistics REVIEW, 1973-1998. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2001.
4. Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, ve ark. Long Term Survival Of Children With Leukemia Achieved By The End Of The Second Millenium. Cancer. 2001;92:1977-1983
5. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. Clinical Pediatrics. 2009;20;1-8
6. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, ve ark. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2004;104;1897-1906
7. Mulrooney DA, Dover DC, Li S. ve ark. Twenty years of following up among survivors of childhood and young adult acute myeloid leukomia. Cancer. 2008;112; 2071-2079.
8. Rajen Mody, Suwen Li, ve ark. Twenty five year follow up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. Blood. 2008; 111;5515-5524.
9. Viana MB, Vilela MI. Height deficit during and many years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a review.2008Feb;50(2 suppl):509-51
10. Buizer AI, Sonnevile J, Veerman A. ve ark. Effects of chemotherapy on neurocognitive function in children with acute lymphoblastic leukemia: A critical review of the literature.Pediatr.Blood Cancer.2009;52;447-454
11. Fasano RE, Bergen DC. Intractable epilepsy in patients treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. Seizure 2009;18;298-302
12. Elisabeth L. Cognitive outcome in children and adolescents treated for acute lymphoblastic leukaemia with chemotherapy only. Acta Pædiatrica 2009 98, pp. 180–186

13. Ulu EM, Töre HG, Bayrak A, ve ark. MRI of central nervous system abnormalities in childhood leukemia. *Diagn. Interv. Radio.* 2009;15;86-92
14. Çetingül N, Aydınök Y ve ark. Neuropsychologic sequelae in the long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*, 1999;16;213-220.
15. Gurney JG, Ness KK, Rosenthal J, ve ark. Visual, auditory, sensory and motor impairments in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation performed in childhood. *Cancer* 2006;106;1402-1408
16. Elliot AJ, Oakhill A, Goodman S. Cataracts in childhood leukemia. *British Journal of Ophthalmology*,1985;69;459-461.
17. Joan S. K. Ng, FRCS,1 Dennis S. C. Ocular complications of pediatric bone marrow transplantation. *Ophthalmology*,1999;106;160-164
18. Whelan KF, Stratton K, Kawashima T, ve ark. Ocular Late Effects in Childhood and Adolescent Cancer Survivors: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:103–109
19. Takeuchi Kazuhiko ve ark. Cochlear implantation in complete remission in a patient with leukemia. *Acta Oto-Laryngologica* 2008;128;821-823.
20. Laura Iuvone, Paolo Mariotti ve ark. Long-Term Cognitive Outcome, Brain Computed Tomography Scan, And Magnetic Resonance Imaging In Children Cured For Acute Lymphoblastic Leukemia. *CANCER* 2002 ;95; 2562-2570.
21. M. Riga, I. Psarommatis, S. Korres. Neurotoxicity of vincristine on the medial olivocochlear bundle *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (2007) 71, 63—69
22. Robert E. Goldsby, Qi Liu, Paul C. Nathan, Daniel C. Bowers Late-Occurring Neurologic Sequelae in Adult Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology* 2010;28;324-331
23. Soycan L.Y. ALL: Tanı, Klinik, S.Anak, G.Aydoğan, M.Çetin, G.İrken ve ark. *Pediatric Hematoloji İstanbul Medikal Yayıncılık* 2011; 597-609
24. Lansowsky P. Leukemias. *Manual Of Pediatric Hematology And Oncology* 4th Edition, 2005, Elsevier Academic Pres, p.415-452
25. Çetingül N. Lökomogenezis: Patogenez, S.Anak, G.Aydoğan, M.Çetin, G.İrken ve ark. *Pediatric Hematoloji İstanbul Medikal Yayıncılık* 2011; 558-564

26. Kutluk T., Yeşilipek A. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric hematology Society). Pediatric Blood Cancer 2009;53:851.
27. Elmas SA, Yetgin S. Akut Lenfoblastik Lösemi. Lösemiler Katkı Pediatri Dergisi. 2004;26(3):372-385
28. Yüksel S.L., Aydoğan G., Tanyeli A ve ark. BFM TR-ALL 2000: First Turkish Multicentric Study In The Treatment Of Pediatric ALL. Pediatric Blood Cancer 2006;47:426-427
29. Tubergen DG, Bleyer A. The Leukemias Nelson Textbook Of Pediatrics 17th edition, 2004, W.B.Saunders Company, p.1694-1698
30. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute Myeloid Leukemia. Review. Hematol Oncol Clin North Am. 2010;24(1):35-63
31. Ağaoğlu L, Akçay A. ALL: Tedavi, S.Anak, G.Aydoğan, M.Çetin, G.İrken ve ark. Pediatrik Hematoloji İstanbul Medikal Yayıncılık 2011; 611-622
32. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The Biology And Therapy Of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer. 2003;98(7):1337-1354
33. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. Review. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(4):655-674
34. Pieters R, Carroll WL. Biology And Treatment Of Acute Lymphoblastic Leukemia.Review. Hematol Oncol Clin North Am. 2010;24(1):1-18
35. Pui CH, Evans WE. Treatment Of All. N Engl J Med 2006;354:166-178
36. Nygaard U, Toft N etal. Methylated Metabolites Of 6-Mercaptopurine Are Associated With Hepatotoxicity Clin Pharmacol Ther 2004;75:274-281
37. Pieters R, Carroll WL. Twenty five year follow up among survivors of childhood ALL: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Pediatr Clin North Am. 2008;55(1):1-20
38. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, ve ark. Long term outcomes in survivors of childhood ALL. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23(5):1065-1082
39. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G. ve ark. 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):265-284
40. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D ve ark. Treatment Strategies And Long-Term Results In Pediatric Patients Treated In Four Consecutive All-Bfm Trials. Leukemia. 2005;19(12):2030-2042

41. Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med*. 1995;332:1618-1630
42. Pollack LA, Stewart SL ve ark. Trends in childhood cancer mortality-United States, 1990-2004, Morbidity and Mortality Weekly Report, Centers for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2008;299:626-627
43. Robison LL, Bhaite S. Late effects among survivors of leukemia and lymphoma among childhood and adolescence. *Br J Haematol*. 2003;122(3):345-359
44. Ries LAG, Melbert D ve ark. Seer Cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda, MD: National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005, based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER Web site, 2008.
45. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1998;339:605-615
46. Pui CH, Cheng C, Leung W. ve ark. Extended follow up of long term survivors of childhood ALL. *N Engl J Med*. 2003;349:640-649
47. MacArthur AC, Rogers PC ve ark. Mortality among 5 year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:460-467
48. Meister LA, Meadows AT: Late effects of childhood cancer therapy. In *Current Problems in Pediatrics*. Edited by Fost N, Winter RJ. Philadelphia, PA: Mosby YearBook; 1993:102-131.
49. Hudson MM, Mertens C ve ark. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA*. 2003;290:1583-1592.
50. Blauwbroek R, Groenier KH ve ark. Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life long follow up. *Ann Oncol*. 2007;18:1898-1902
51. Oeffinger KC, Mertens AC ve ark. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:1572-1582
52. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, ve ark. Medical assesment of adverse health outcomes in long term survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2007;297:2705-2715
53. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, ve ark. Adiposity in childhood cancer survivors: insight into obesity physiopathology. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):190-200
54. Leahey AM, Teunissen H, Friedman DL ve ark. Late effects of chemotherapy compared to bone marrow transplantation in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:163-169.

55. Birkebaek NH, Fisker S, Clausen N ve ark. Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:351–356
56. Viana MB, Vilela MI. height deficit during and many years after treatment for ALL in childre: a review. *Pediatr Blood cancer*. 2008;50(2):509-516
57. Adan L, Trivin C, ve ark. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood, factos and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5245-5251
58. Müller HL, Kühl J, ve ark. Final height and weight of long term survivors of childhood malignancies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106:135-139
59. Sklar C, Mertens A, ve ark. Final height after treatment for childhood ALL; comparision of no cranial irradiation with 18 and 24 Gy of cranial irradiation. *J Pediatr*. 1993;123:59-64
60. Jarfelt M, Bjarnason R, ve ark. Young adult survivors of childhood ALL. spontaneous GH secretion in relation to CNS radiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(7):582-588
61. Haddy TB, Mosher RB, ve ark. GH deficiency after chemotherapy for ALL in children who have not received cranial radiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:258-261
62. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism after cranial radiation. *J Endocrinol Metab*. 2005;28:78-87.
63. Sklar C, Merterns A, Walter A ve ark. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993;123:59–64
64. Stubberfield TG, Byrne GC, Jones TW: Growth and growth hormone secretion after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. 18-Gy versus 24-Gy cranial irradiation. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:167–171
65. Sklar CA, Mertens AC ve ark. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with GH. a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3136-3141
66. Leung W, Ross SR, ve ark. GH status in adults treated for ALL in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:777-783
67. Garipagaoglu M, Budak N, ve ark. Obesity risk factors in Turkish children. *J Pediatr Nurs*. 2009;24(4):332-337

68. Ogden CL, Carroll MD ve ark. High BMI for age among US children and adolescents, 2003-2006. JAMA 2008;299:2401-2405
69. Discigil G, Tekin N, ve ark. Obesity in Turkish children and adolescents: prevalence and non-nutritional correlates in an urban sample. Child Care Health Dev. 2009;35(2):153-158
70. Simsek E, Akpınar S, ve ark. The prevalence of overweight and obese children aged 6-17 years in the West Black Sea region of Turkey. Int J Clin Pract. 2008;62(7):1033-1038
71. Oeffinger KC, Mertens AC, ve ark. Obesity in adult survivors of childhood ALL; a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2003;21:1359-1365
72. Meacham LR, Gurney JG, ve ark. BMI in long-term adult survivors of childhood cancer. a report of the Childhood cancer Survivor Study. cancer. 2005;103:1730-1739
73. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, ve ark. Changes in BMI and prevalence of overweight in survivors of childhood ALL: role of cranial radiation. Med Pediatr Oncol. 2000;35(2):91-95
74. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, ve ark. Longitudinal changes in obesity and BMI among adult survivors of childhood ALL: a report from the Childhood cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2008;26(28):4639-4645
75. Asner S, Amman RA, ve ark. Obesity in long-term survivors of childhood ALL. Pediatr Blood Cancer. 2008;51(1):118-122
76. Von der Weid N. Late effects in long-term survivors of ALL in childhood: experiences from the SPOG late effects study. Swiss Med Weekly 2001;131:180-187
77. Kourti M, Tragiannidis A, ve ark. Metabolic syndrome in children and adolescents with ALL after the completion of chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(9):499-501
78. Argüelles B, Barrios V, ve ark. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone binding protein and leptin levels in children with ALL. a prospective study. Eur J Endocrinol 2000;143(2):243-250
79. Adan L, Trivin C, ve ark. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(11):5245-5251
80. Siviero-Miachon AA, Spianola-Castro AM, ve ark. Leptin assessment in ALL survivors: role of cranial radiotherapy. J Ped Hematol Oncol. 2007;29(11):776-782

81. Ross JA, Oeffinger KC, et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of ALL: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3558-3562
82. Ross JA. genetic susceptibility and body mass in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:731-735
83. Tonorezos ES, Vega GL, et al. Adipokines, body fatness and insulin resistance among survivors of childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jan 19;doi:10.1002/pbc.22964
84. Reilly JJ, Kelly A, Ness P, et al. Premature adiposity rebound in children treated for ALL. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2775-2778
85. Brennan BMD, Rahim A, et al. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood. GH deficiency or leptine insensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(2):163-169
86. Janiszewski PM, Oeffinger KC, et al. Abdominal obesity, liver fat and muscle composition in survivors of childhood ALL. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3816-3821
87. Jarfelt M, Lannering B, et al. Body composition in young adult survivors of childhood ALL. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):81-89
88. Shalet SM, Beardwell CG et al. Endocrine function following the treatment of ALL. *J pediatr* 1977;90:920-923
89. Sklar C, Whitton A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3227-3232
90. Chemaitilly W, Mertens AC, et al. Acute ovarian failure in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1723-1728
91. Chow EJ, Friedman DL, et al. Timing of menarche among survivors of childhood ALL: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:854-858
92. Kremer LCM, van Dalen EC, et al. Anthracycline induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol*. 1999;17:569-577
93. Creutzig U, Diekamp S, et al. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:651-662
94. Lipschultz SE, Lipsitz SR, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood ALL. *J Clin Oncol*. 2005;23:2629-2636

95. Green DM, Hyland A, ve ark. Cancer and cardiac mortality among 15-year survivors of cancer diagnosed during childhood and adolescence. *J Clin Oncol.* 1999;17:3207-3215
96. Poutanen T, Tikanoja T, ve ark. Long-term prospective follow-up study of cardiac function after cardiotoxic therapy for malignancy in children. *J Clin Oncol.* 2003;21:2349-2356
97. Rathe M, Carlsen NLT, ve ark. Late cardiac effects of anthracycline containing therapy for childhood ALL. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:663-667
98. Hoff DD, Layard MW, ve ark. Risk factors for doxorubicine induced congestive hearth failure. *Ann Intern Med.* 1979;91:195-201
99. Fajardo L, Stewart J, ve ark. Morphology of radiation induced heart disease. *Arch Pathol.* 1968;86:512-519
100. Prout MN, Richards MJ, ve ark. Adriamycin cardiotoxicity in children case reports, literature review, and risk factors. *Cancer* 1977;39:62-65
101. Minow RA, Benjamin RS, ve ark. Adriamycin cardiomyopathy, an overview with determination of risk factors. *Cancer Chemother. Rep.* 1975;6:195-201
102. Smith PJ, Ekert H, ve ark. High incidence of cardiomyopathy in children treated with adriamycin and DTIC in combination chemotherapy. *Cancer Treat.Rep.* 1977;61:1736-1738
103. Kushner JP, Hansen VL, ve ark. Cardiomyopathy after widely seperated courses of adriamycin exacerbated by actinomycin-D and mithramycin. *Cancer* 1975;36:1577-1584
104. Von Hoff DD, Rozenzweig M, ve ark. The cardiotoxicity of anticancer agents. *Semin Oncol.* 1982;9:23-33
105. Lipshultz SE, Lipsitz SR, ve ark. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med.* 1995;332:1738-1743
106. Pratt CB, Ransom JL, ve ark. Age related adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer Treat Rap.* 1978;62:1381-1385
107. Pai VB, Nahata MC, ve ark. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Safety* 2000;22:263-302
108. Leandro J, Dyck J, ve ark. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am J cardiol.* 1994;74:1152-1156

109. Lipschultz SE, Colan SD, ve ark. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for ALL in childhood. *N Engl J Med.* 1991;324:808-815
110. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracyclin derivatives. *Nucl Cardiol.* 2000;7:53-62
111. Shan K, Lincoff AM, ve ark. Anthracycline induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med.* 1996;125:47-58
112. Oeffinger KC. Are survivors of ALL at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2):462-467
113. Refsum H, Wesenberg F, ve ark. Plasma homocystein in children with ALL: Changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res.* 1991;51:828-835
114. Haddy TB, Mosher RB, ve ark. Hypertansion and prehypertansion in long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:79-83
115. Scully RE, Mark EJ, ve ark. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises: Case 32-2000. *N Engl J Med.* 2000;343:1168-1176
116. Soker M, Devecioglu C, Gurkan F, ve ark. Spontaneous humerus fracture and osteoporosis: an unusual initial presentation of ALL. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:358-364
117. Haddy TB, Mosher RB, ve ark. Osteoporosis in survivors of ALL. *The Oncologist.* 2001;6:278-285
118. Nguyen F, Rubino C, ve ark. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:908-915
119. Hijiya N, Hudson MM, ve ark. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood ALL. *JAMA.* 2007;297:1207-1215
120. Davies SM. Subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:727-730
121. Hendersen TO, Whitton J, ve ark. Secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:300-308
122. Haddy TB, Mosher RB, ve ark. Second neoplasms in survivors of childhood and adolescent cancer are often treatable. *J Adoles Health.* 2004;34:324-329

123. MacArthur AC, Spinelli JJ, ve ark. Risk of a malignant neoplasm among 5 year survivors of cancer in childhood and adolescence in British Colombia,Canada. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:453-459
124. Neglia JP, Friedman DL, ve ark. Second malignant neoplasms in five year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J natl Cancer Inst*. 2001;93:618-629
125. Jenkinson HC, Hawkins MM, ve ark. Long term population based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain. *Br J cancer*. 2004;91:1905-1910
126. Relling MV, Rubnitz JE, ve ark. High incidence of secondary brain tumors after radiatherapy and antimetabolits. *Lancet*. 1999;354:34-39
127. Garre ML, gandus S, ve ark. Health status of long term survivors after cancer in childhood. Results of an uninstitutional study in Italy. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994;16:143-152
128. Stevens MC, Mahler H, Parkes S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J cancer*. 1998;34:694-698
129. Bhatia S, Sather OB, ve ark. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with ALL after 1983. *Blood*. 2002;99:4257-4264
130. Packer RJ, Sutton LN, ve ark. A prospective study of cognitive function in children receiving whole brain radiotherapy and chemotherapy: 2 years results. *J neurosurg* 1989;70:707-713
131. Çakırgil G. Psikososyal Yaklaşım, S.Anak, G.Aydoğan, M.Çetin, G.İrken ve ark. *Pediyatrik hematoloji stanbul Medikal Yayıncılık* 2011; 983-992
132. Öztürk M., Kronik Hastalık ve Çocuk, D.Ü.Tüzün, S.Hergüner, Çocuk Hastalıklarında Psikososyal Yaklaşım İstanbul, Epsilon Yayınevi 2007; 49-60
133. Glazer J.P, İvan M, *Physiatric Aspects Of Cancer In Childhood And Adolescence*, L Melvin, Wilkins and waverly Company Baltimore 1996; 956-968
134. Karakaş Z, Talasemili Genç Erişkinlerde Psikososyal Değerlendirme, *Ege Pediyatri Bülteni* 2000;7:163-167
135. Peylan-Ramu N, Poplack DG, ve ark. Abnormal CT scans of the brain in asymsptomatic children with ALL after prophylactic treatment of the CNS with radiation and intrathecal chemotherapy. *N Engl J Med* 1978;298:815-818
136. Ochs J., Mulhern R. ve ark. Comparision Of Neuropsychologic Functioning And Clinical Indicators Of Neurotoxicity In Long-Term Survivors Of Childhood

- Leukemia Given Cranial Radiation Or Parenteral Methotrexate: A Prospective Study. J Clin Oncol. 1991;9:145-151
137. Arvidson J, Larsson B, ve ark. A Long Term Follow Up Study Of Psychosocial Functioning After Autologous Bone Marrow Transplantation In Childhood. Psychooncology. 1999;8:123-134
 138. Von der Weid N, Mosimann I, ve ark. Intellectual Outcome In Children And Adolescents With All Treated With Chemotherapy Alone: Age And Sex-Related Differences. Eur j cancer. 2003;39:359-365
 139. Silber JH, Radcliffe J, ve ark. Whole-Brain Irradiation And Decline In Intelligence: The Influence Of Dose And Age On IQ Score. J Clin Oncol. 1992;10(9):1390-1396
 140. Azanpa N. Wisc-R Zeka Testi. <http://www.aktuelpsikoloji.com/>
 141. Jankovic M., Brouwers P., ve ark. Association Of 1800cgy Cranial Radiation With Intellectual Function In Children With All. ISPAAC (International study group on psychosocial aspects of childhood cancer). Lancet. 1994;344:224-227
 142. Meadows AT, Gordon J, ve ark. Decline in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with ALL treated with cranial irradiation Lancet. 1981(2):1015-1018
 143. Hertzberg H, Huk WJ, ve ark. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL, an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. The Germany Late Effects Working Group. Med Pediatr Oncol. 1997;28:387-400
 144. Waber DP, Tarbell NJ, ve ark. Cognitive sequelae of treatment in childhood ALL: cranial radiation requires an accomplice. J Clin Oncol. 1995;13:2490-2496
 145. Christie D, Leiper JM, ve ark. Intellectual performance after presymptomatic cranial radiotherapy for leukemia: effects of age and sex. Arch Di Child. 1995;73:136-140
 146. Ochs JJ. Neurotoxicity Due To Central Nervous System Therapy For Childhood Leukemia. Am J pediatr Hematol Oncol. 1989;11:93-105
 147. Duffner PK. Long-Term Effects Of Radiation Therapy On Cognitive And Endocrine Function In Children With Leukemia And Brain Tumors. Neurologist. 2004;10(6):293-310

148. Wilson DA, Nitschke R, ve ark. Transient white matter changes on MR images in children undergoing chemotherapy for ALL: correlation with neuropsychologic deficits. *Radiology* 1991;180:205-209
149. Knigma A, Mooyaart EL, ve ark. MR imaging of the brain and neuropsychological evaluation in children treated for ALL at a young age. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 15:231-238
150. Halse H, Helgestad J, ve ark. Prolonger intrathecal chemotherapy replacing cranial irradiation in high risk ALL: long term follow up with cerebral CT scans and endocrinologic studies. *Eur J Pediatr* 1995;154:24-29
151. Paakko E, Vainionpaa L, ve ark. White Matter Changes In Children Treated For ALL. *Cancer*. 1992;70:2728-2737.
152. Mulhern RK, Reddick WE, ve ark. Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors and white matter loss. *Ann Neurol*. 1999;46:834-841
153. Gatta G., Capocaccia R., Coleman MP, ve ark. Childhood Cancer Survival In Europe And The United States, *Cancer*. 2002;95:1767-72
154. Knigma A, Van Dommelen RI, ve ark. Slight Cognitive Impairment And Mr Imaging Abnormalities But Normal School Levels In Children Treated For All With Chemotherapy Only. *J Pediatr*. 2001;139:413-420
155. Roman DD, Sperduto PW. Neuropsychological Effects Of Cranial Radiation: Current Knowledge And Future Directions. *Int J Oncol Biol Phys*. 1995;31(4):983-998
156. Fuss M, Poljanc K, Hug EB. Full Scale IQ Changes In Children Treated With Whole Brain And Partial Brain Irradiation. A Review And Analysis. *Strahlenther Onkol*. 2000;176(12):573-581
157. Ueberall MA, Wenzel D, ve ark. CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part II: Conventional EEG recordings in asymptomatic long-term survivors of childhood ALL, an evaluation of the interferences between neurophysiology, neurology, psychology and CNS morphology. German late effect working group. *Med Pediatr Oncol* 1997;29(2):121-131
158. Ueberall MA, Skirl G ve ark. Neurophysiological findings in long term survivors of ALL in childhood treated with the BFM protocol 81 SR-A/B. *Eur J Pediatr* 1997;156(9):727-733
159. Ueberall MA, Haupt K, ve ark. Quantative EEG in long-term survivors of ALL. *Pediatr neurol* 1996;15(4):293-298

160. Harila-Saari A, Paakko E, ve ark. Scholastic achievements of childhood leukemia patients: a nationwide, register-based study. *J Clin Oncol.* 2007;25:3518-3524
161. DiMaria L. What Is The Child Behavior Checklist? 2010.
<http://depression.about.com/od/Diagnosis/a/What-Is-The-Child-Behavior-Checklist-Cbcl.htm>
162. Buizer AI, Sonnevile LM, ve ark. Chemotherapy And Attentional Dysfunction In Survivors Of Childhood All: Effect Of Treatment Intensity. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:281-290
163. Buizer AI, Sonnevile LM, ve ark. Visuomotor Control In Survivors Of Childhood All Treated Only Chemotherapy. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005;11:554-565
164. Lovblad KO, Kelkar P, ve ark. Pure Mtx Encephalopathy Presenting With Seizures: Ct And MRI Features. *Pediatr Radiol.* 1998;28:86-91
165. Waber DP, Tarbell NJ, ve ark. The Relationship Of Sex And Treatment Modality To Neuropsychologic Outcome In Childhood ALL. *J Clin Oncol.* 1992;10:810-817
166. Brown RT, Madan-Swain A, ve ark. Cognitive And Academic Late Effects Among Children Previously Treated For All Receiving Chemotherapy As Cns Prophylaxis. *J Pediatr Psychol.* 1998;23:333-340
167. Hill JM, Komblith AB, Jones D, ve ark. A Comperative Study Of The Long Term Psychosocial Functioning Of Childhood All Survivors Treated By Intratechal Methotrexate With Or Without Cranial Radiation. *Cancer.* 1998;82:208-212
168. Peckham VC, meadows AT, ve ark. Educational late effects in long term survivors of childhood ALL. *Pediatrics* 1988;81:127-133
169. Goff JR, Anderson HR, ve ark. Distractibility and memory deficits in long term survivors of ALL. *J Dev behav Pediatr* 1980;1:158-163
170. Kramer J, Moore IM. Late effects of cancer therapy on the CNS. *Semin Oncol Nurs.* 1989;5:22-28
171. Mitby PA, Robinson LL, ve ark. Utilization Of Special Education Services And Educational Attainment Among Long-Term Survivors Of Childhood Cancer: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2003;97:1115-1126.
172. Haupt R, Fears TR, ve ark. Educational Attainment In Long-Term Survivors Of Childhood ALL. *JAMA.* 1994;272:1427-1432

173. Zebrack BJ, Zeltzer LK, ve ark. Psychological outcomes in long-term survivors of childhood leukemia, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphoma. a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatrics*. 2002;110:42-52
174. Zebrack BJ, Zeltzer LT, ve ark. Psychollogical Outcome In Long-Term Survivors Of Childhood Leukemia, Hodgkin's Disease And Non-Hodgkin's Lymphoma: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatrics*. 2002;110:42-52
175. Vainionpaa L. Clinical neurological findings of children with ALL at diagnosis and during treatment. *Eur J Pediatr* 1993;152:115-119
176. Lehtinen SS, Huuskonen UE, ve ark. Motor nervous system impairment persists in long-term survivors of ALL. *Cancer* 2002;94:2466-2473
177. Harila-Saari AH, Huuskonen UE, ve ark. Motor nervous pathway function is impaired after treatment of ALL. A study with motor evoked potentials. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:345-351
178. Hovi L, Era P, ve ark. Impaired muscle strenght in female adolescents and young adults survivors leukemia in childhood. *Cancer* 1993;72:276-281
179. Ness KK, Baker KS, ve ark. Body composition, muscle strenght deficits and mobility limitations in adult survivors of childhood ALL. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:975-981
180. Galea V, Wright MJ, ve ark. Measurement of balance in survivors of ALL in childhood. *Gait Posture*. 2004;19:1-10
181. Wright MJ, Galea V, ve ark. Proficiency of balance in children and youth who have had ALL. *Phys.Ther*. 2005;85:782-790
182. De Bellis MD, Keshavan MS, ve ark. Sex Differences In Brain Maturation During Childhood And Adolescence *Cerebral Cortex* 2001;11:552-557
183. Littlely MD, Shalet SM, ve ark. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumors in adults. *QJ Med*. 1989;70(262):145-160
184. Stehbens JA, Kaleita TA ve ark. CNS Prophylaxis Of Childhood Leukemia: What Are The Long Term Neuropsychological, And Behavioral Effects? *Neuropsychol Rev*. 1991;2:147-177
185. Raymod-Speden E, Tripp G., ve ark. Intellectual, Neuropsychological And Academic Functioning In Long-Term Survivors Of Leukemia. *J Pediatr Psychol*. 2000;25:59-68

186. Langer T, Martus P, ve ark. Cns Late Effects After All Therapy In Childhood.Part III. Neuropsychological Performance In Long Term Survivors Of Childhood All; Impairment F Concentration, And Memory. Med Pediatr Oncol. 2002;38:320-328
187. Waber DP, urion DK, ve ark. Late Effects Of Cns Treatment Of All In Childhood Are Sex-Dependent. Dev Med Child neurol. 1990;32:238-248
188. Pui CH, Mahmoud HH, ve ark. Early Intensification Of Intrathecal Chemotherapy Virtually Eliminates Cns Relapse In Children With ALL. Blood. 1998;92:411-415
189. Kamps WA, Bokkerink JP, ve ark. Intensive Treatment Of Children With All According To Bfm-86 Without Cranial Radiotherapy: Results Of Dutch Childhood Leukemia Study Group Protocol All-7 (1988-1991) Blood. 1999;94:1226-1236
190. Kamps WA, Bokkerink JP, ve ark. BFM Oriented Treatment For Children With All Without Cranial Irradiation And Treatment Reduction For Standart Risk Patients: Results Of Ddclsg Protocol ALL-8 (1991-1996) Leukemia. 2002;16:1099-1111
191. Moleski M. Neuropsychological, Neuroanatomical And Neurophysiological Consequences Of Cns Chemotherapy For ALL. Arch Clin Neuropsychol. 2000;15:603-630
192. Diamond A. Close Interrelation Of Motor Development And Cognitive Development And Of The Cerebellum And Prefrontal Cortex. Child Dev. 2000;71(1):44-56
193. Fuster M. Frontal Lobe And Cognitive Development. J Neurocytol 2002;31:373-385
194. Lesnik PG, Ciesielki KT, ve ark. Evidence For Cerebellar-Frontal Subsystem Changes In Children Treated With Intrathecal Chemotherapy For Leukemia: Enhanced Data Analysis Using An Effect Size Model. Arch Neurol. 1998;55(12):1561-1568
195. Waber DP, Carpentieri SC, ve ark. Cognitive Sequelae In Children Treated For All With Dexamethasone Or Prednisone. J Pediatr Hematol Oncol. 2000;22:206-213
196. Millot F, Rubie H, ve ark. Cerebrospinal Fluid Drug Levels Of Leukemic Children Receiving IV 5g/M2 MTX. Leuk Lymphoma. 1994;14:141-144

197. Asato R, Akiyama Y, ve ark. Nuclear Mr Abnormalities Of The Cerebral White Matter In The Children With All And Malignant Lymphoma During And After Cns Prophylactic Treatment With Intrathecal MTX. *Cancer*. 1992;70:1997-2004
198. Vlach V, Eliopoulou M, ve ark. Correlation Of Csf Beta-Glucoronidase Activity With Plasma Mtx Concentrations In Leukemic Children Receiving High-Dose Mtx. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:350-356
199. Surtees S, Clelland J, ve ark. Demyelination And Single-Carbon Transfer Pathway Metabolites During The Treatment Of All: Csf Studies. *J Clin Oncol*. 1998;16:1505-1511
200. Quinn CT, Griener JC, ve ark. Elevation Of Homocysteine And Excitatory Amino Acid Neurotransmitters In The CSF Of Children Who Receive Mtx For The Treatment Of Cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:2800-2806
201. Millot F, Dhondt JL, ve ark. Changes Of Cerebral Biopterin And Biogenic Amine Metabolism In Leukemic Children Receiving 5gr/M2 IV Mtx. *Pediatr Res*. 1995;37:151-154
202. Paakko E, Harila-Saari A, ve ark. White Matter Changes On MRI During Treatment In Children With All: Correlation With Neuropsychological Findings. *Med pediatr Oncol*. 2001;35:456-461
203. Haddad J. Hearing loss. *Nelson Textbook Of Pediatrics* 19th edition, 2011, W.B.Saunders Company, p 2188-2196
204. Pakeuchi K, Hattori T, ve ark. Cochlear implantation in complete remission in a patient with leukemia. *Acta Oto-Laryngologica* 2008;128:821-823
205. Hudson MM, Jones D, ve ark. Late mortality of long term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2205-2213
206. Kimberly F.Whelan, Kayla Stratton, Toana Kawashima Ocular Late Effects In Childhood And Adolescent Cancer Survivors: A Report From The Childhood Cancer Survivor Study *Pediat Blood Cancer* 2010;54:103-109..
207. Lackner H, Benesch M, ve ark. Prospective Evaluation Of Late Effects Of Childhood Cancer Therapy With A Follow Up Over 9 Years. *Eur J Pediatr* 2000;159:750-758
208. Gurney J, Ness K, ve ark. Visual, auditory, sensory and motor impairments in long term survivors of hematopoietic stem cell transplantation performed in children. *Cancer* 2006;106(6):1402-1408

209. Dr.İbrahim Ersoy, Türkiye Klinikleri Küçük Stajlar Ders Notları Serisi, 2.Baskı; 66-67
210. Olitsky S, Hug D, Smith L. Abnormalities of the lens. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition: 2593-2597
211. Plechaty G, Allinson RW, Law SK, Rowsey JJ, Brown LL, Roy H. Posterior Polar Cataracts <http://emedicine.medscape.com/article/1211609-author>
212. Lim Z, Rubab S, Pediatric Cataract: The Toronto Experience, Etiology Am J Ophthalmology 2010;149(6):887-892
213. Linabery AM, Ross JA. Childhood And Adolescent Survival In The U.S. By Race And Ethnicity For The Diagnostic Period 1975-1999. Cancer 2008;113:2575-2596
214. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, ve ark. Childhood Cancer Survival In Europe And U.S. Cancer 2002;95:1767-1772.
215. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, ve ark. Cause-Specific Late Mortality Among 5 Year Survivors Of Childhood Cancer. The Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst 2008;100:1368-1379
216. Ginsberg JP Hobbie WL, Delivering Long Term Follow Up Care To Pediatric Cancer Survivors: Transitional Care Issues Pediatr Blood Cancer 2006;46:169-173 ,
217. Oeffinger KC, Mertens AC, Chronic Health Conditions In Adult Survivors Of Childhood Cancer N Eng J Med 2006;355:1572-1582,
218. Bradfield YS, Kushner BJ, Gangon RE. Ocular Complications After Organ And Bone Marrow Transplantation In Children. J Am Assoc Pediatr Ophth Strabismus 2005;9:426-432
219. Pakisch B, Langmann G, Langmann A, Slavic I, Poier E, Urban C, Poschauko J, Lackner H, Knoblauch S, Leitner H, ve ark. Ocular Sequelae Of Multimodal Therapy Of Hematologic Malignancies In Children Med Pediatr Oncol. 1994;23(4):344-9.
220. Packer R, Gurney J, ve ark. Long Term Neurologic And Neurosensory Sequelae In Adult Survivors Of A Childhood Brain Tumor. Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2003;21:3255-3261,
221. Bachmann HJ, Schildberg P, Olbing H, Krämer D, Waubke T. Cortisone Cataract In Children With Nephrotic Syndrome Eur J Pediatr. 1977 Mar 18;124(4):277-83

222. Krásný J, Kozáková V, Odehnal M. Steroid Cataracts In Children Cesk Pediatr. 1992 Jun;47(6):334-7
223. Weatherall M, Clay J, James K, Perrin K, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-Response Relationship Of Inhaled Corticosteroids And Cataracts: A Systematic Review And Meta-Analysis Respirology. 2009 Sep;14(7):983-990
224. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use Of Inhaled And Oral Corticosteroids And The Long-Term Risk Of Cataract Ophthalmology. 2009 Apr;116(4):652-7. Epub 2009 Feb 25
225. Fournier C, Milot JA, Clermont MJ, O'Regan S. The Concept Of Corticosteroid Cataractogenic Factor Revisited Can J Ophthalmol. 1990 Dec;25(7):345-7
226. Fine RF, Offner G., ve ark. Posterior Subcapsular Cataracts: Posttransplantation In Children. Ann Surg 1975;182(5):585-589.
227. Joan SK, Dennis SC, Chi K.Li, ve ark. Ocular Complications Of Pediatric Bone Marrow Transplantation Ophthalmology 1999;106(1):160-164
228. Haeck IM, Rouwen TJ, Mik LT, ve ark. Topical Corticosteroids In Atopic Dermatitis And The Risk Of Glaucoma And Cataracts J Am Acad Dermatol 2011;64(2):275-282
229. Frienman DL, Constine LS. Late Effects Of Ca Treatment . Pediatric radiation oncology. Lippincott William & Wilkins 2005; pp.584-588
230. Cataracts In Childhood Leukemia Andrew J Eliot, British Journal of Ophthalmology, 1985, 69, 459-461
231. Jamer ER, The Etiology Of Steroid Cataract J Ocular Pharm Therapeutics 2007;23(5):403-416
232. Posterior Subcapsular Cataracts Induced By Corticosteroids In Patients With Rheumatoid Arthritis . JAMA 1960; 174; 166-171. Black RL, Oglesby RB, Von Salman L, Bunim JJ.
233. Jamer ER, Fresco VM, Robertson LL. Glucocorticoid-Induced Changes In The Global Gene Expression Of Lens Epithelial Cells. J Ocular Phar Ther 2005;21:11-27
234. Posterior Lenticular Opacities In Children On Corticosteroid Therapy . Indian J Pediatrics 1965;32: 93-96 Diskhit SK, Avasthi PN
235. Posterior Subcapsular Cataract In Nephrotic Children Receiving Steroid Therapy. Am J Dis Children 1974; 128: 671-673. Kobayashi Y., Akaishi K, Nishio T, Kimura Y, nagata M.

236. Posterior Subkapsuler Cataracts, Post-Transplantation In Children. *Ann Surg* 1975; 182: 585-589. Fine RN, Offner G, Wilson WA, Mickey MR, Penisi AJ, Malekzadeh MH.
237. Corticosteroid Induced Cataracts In Idiopathic Nephrotic Syndrome *Arch Dis Child* 1982;53:30-34 Brocklebank JT, Harcourt RB, Meadow SR.
238. Ophthalmic Evaluation Of Survivors Of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Ophthalmology* 1988; Feb;95 (2): 151-155. Hoover DL, Smith LE, Turner SJ, Gelber RD, Sallan SE)
239. Lee SW, Jin KH, Cho BS, Park SS, Cataract And Glaucoma In Korean Children With Chronic Glomerulonephritis Receiving Systemic Corticosteroid Treatment. *Acta Ophthalmol* 2010 Dec;88(8):e344-3
240. Berkowitz JS, David DS, Sakai S. Ocular Complications In Renal Transplant Recipients. *Am J Med*,1973 55;492
241. Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, ve ark. Cataract Formation After Bone Marrow Transplantation *Ann Intern Med* 1993;119:1175-1180.
242. Hudson MM, Mertens AC, Health Status Of Adult Long Term Survivors Of Childhood Cancer: A Report From Childhood Cancer Survivor Study. *J Am Med Assoc* 2003;290:1583-1592
243. Lin CJ: Cataract In Nephrotic Children Treated With Steroids *Acta Pedia Sinica* 1971;12:131
244. Beutel J., Schroder C, von Hof K, ve ark. Pharmacological Prevention Of Radiation Induced Dry Eye An Experimental Study In A Rabbit Model. *Graefes Arch Clin Exp Ophth* 2007 Sep;245(9):1347-1355.
245. Mino M, Ueda Y, Hayashi M Psc In Children On Long Term Corticoid Therapy *Acta Pediat Jap* 1969;11:1
246. Follow Up Study Of Long Term Survivors Of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Children's Cancer Study Group. Los Angeler 3rd International Symposium On Therapy Of Acute Leukemias 1982 Rome. Nesbit ME, Robison LL, Sather HN, Meadows AT, Ortega JA, Hammond GD.
247. Yamashita T, Kodama Y, Tanaka M, Yamakiri K, Kawano Y, Sakamoto T . Steroid-Induced Glaucoma İn Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Possible Complication *J Glaucoma*. 2010 Mar;19(3):188-90.)
248. Renfro L, Snow JS, Ocular Effects Of Topical And Systemic Steroids *Dermatol Clin* 1992 Jul;10(3):505-512

249. Raney RB, Anderson JR, Kollath J, ve ark. Late Effects Of Therapy In 94 Patients With Localized Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-III 1984-1991. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:413-420
250. Jobling AI, Augusteyn RC What Causes Steroid Cataracts? A Review Of Steroid-Induced Posterior Subcapsular Cataracts *Clin Exp Optom*. 2002 Mar;85(2):61-75
251. Jain R, Kumar B. Immediate And Delayed Complications Of Dexamethasone Cyclophosphamide Pulse Therapy. *J Dermatol* 2003;30:713-718
252. Weaver RG, Chauvenet AR, Smith TJ, Schwartz AC, Ophthalmic Evaluation Of Long Term Survivors Of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Cancer 1986 Aug 15;58 (4): 963-968
253. Park ER, Li FP, Liu Y, ve ark. Health insurance in survivors of childhood cancer. the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:9187-9197
254. Nagarajan R, Neglia JP, ve ark. Education, employment, insurance and marital status among 694 survivors of pediatric lower extremity bone tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97:2554-2564
255. Byrne J, Fears TR, ve ark. Marriage and divorce after childhood and adolescent cancer. *JAMA*. 1989;262:2693-2699
256. Boman K, Bodegard G, ve ark. Long-Term Coping In Childhood Cancer Survivors: Influence Of Illness, Treatment And Demographic Background Factors. *Acta Paediatric*. 2000;89:105-111
257. Landier W, Bhatia S. cancer survivorship: a pediatric perspective. *The Oncologist*. 2008;13:1181-1192.
258. Hill DE, Ciesielski KT, Hart BK, Jung RE. MRI Morphometric and Neuropsychological Correlates of Long-Term Memory in Survivors of Childhood Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:611–617
259. Edelstein K, D’Agostino N, Bernstein LJ, Nathan PC, et al. Long-term neurocognitive outcomes in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(6):450-458
260. Kiriş N, karakaş S. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Zeka Testlerinden ve ilgili Diğer Nöropsikolojik Araçlardan Yordanabilirliği. *Klinik Psikiyatri* 2004;7:139-152
261. 261 aÖner,N.(1997). Türkiye’de Kullanılan Psikolojik Testler.(3.ed.)İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları

262. Spiegler BJ, Kennedy K, Maze R, et al. Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3858-64
263. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev.* 2002;16(4):225-43
264. Nesbit ME Jr, Sather HN, Robinson LL, et al. Presymptomatic central nervous system therapy in previously untreated childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of 1800 rad. And 2400 rad. A report for Children's Cancer Study Group. *Lancet* 1981;1(21):461-466.
265. Pui CH, Robinson LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2008;371(61):1030-1043
266. Krull KR, Brouwers P, Jain N, et al. Folate pathway genetic polymorphisms are related to attention disorders in childhood leukemia survivors. *J Pediatr.* 2008;152(1).101-105
267. Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NADPH: quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer* 2008;112(12):2789-95.
268. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, et al. Medical assesment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007;297:2705-2715.
269. Blaauwbroek R, Granuer KH, Kamps WA, et al. Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow up. *Ann Oncol* 2007;18:1898-1902.
270. Shelli RK, Hiroko T, Della K. Cognitive reserve and brain volumes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Brain Imaging and Behavior* 2010;4:256–269
271. Gurney J, Ness K, ve ark. Visual, auditory, sendory and motor impairments in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation performed in childhood Cancer. 2006;106(6):1402-1408
272. Riccardi R, Brouwers P, ve ark. Abnormal CT brain scans in children with ALL; serial long term follow up. *J Clin Oncol.* 1985;3:12-18
273. Harila MJ, Wingvist S, Lanning M, Bloigu R, et al. Progressive neurocognitive impairment in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(2):156-161

274. Molgaard-Hansen L, Glosli H, Jahnukainen K, Jarfelt M, ve ark. Quality of health in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only: a NOPHO-AML study. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(7):1222-1229
275. Rey-Casserly C, Meadows ME. Developmental perspectives on optimizing educational and vocational outcomes in child and adult survivors of cancer. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14(3):243-250
276. Mulhern RK, Fairclough D, Ochs J. A prospective comparison of neurophychologic performance of children surviving leukemia who received 18-Gy, 24-Gy or no irradiation. *J Clin Oncol* 1991;9(8):1348-1356
277. Vlckova I, Pavelkova K, Kepak T, Pilat M, et al. Changes of neurocognitive functions as a result of cancer treatment in children and adolescents. *Klin Onkol* 2008;21(5):294-302
278. Harila MJ, Niinivirta TI, Winqvist S, Harila-Saari AH. Low depressive symptom and mental distress scores in adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011;33(3):194-198
279. Emmons K, Li F, Whitton J, et al. Smoking among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2002;20:1608–1616
280. Halberg FE, Kramer JH, ve ark. Prophylactic Cranial Irradiation Dose Effects On Late Cognitive Function In Children Treated For ALL. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22(1):13-16
281. Barrera M, Shaw AK, ve ark. Educational And Social Effects Of Childhood Cancer And Related Clinical, Personal, And Familial Characteristics. *Cancer.* 2005;104:1751-1760
282. Koch SV, Kejs AM, ve ark. Educational Attainment Among Survivors Of Childhood Cancer: A Population Based Cohort Study In Denmark. *Br J Cancer.* 2004;91:923-928
283. Brown RT, Madan-Swain A, ve ark. Chemotherapy For All: Cognitive And Academic Sequelae. *J Pediatr.* 1992;121:885-889
284. Kaemingk KL, Carey ME, ve ark. Math Weakness In Survivors Of All Compared To Healty Children. *Child Neuropsychol.* 2004;10:14-23
285. Brouwers P, Poplack D. Memory And Learning Sequelae In Long-Term Survivors Of All: Association With Attention Deficits. *Am J Pediatr hematol Oncol.* 1990;12(2):174-181

286. Andersan VA, Godber T, ve ark. Cognitive And Academic Outcome Followinf Cranial Radiation And Chemotherapy In Children: A Longitudinal Study Br J cancer. 2000;82:255-262
287. Kingma A, Rammeloo LA, ve ark. Academic Career After Treatment For ALL. Arch dis Child. 2000;82:353-357
288. Mulhern RK, Kovnar E, ve ark. Long Term Survivors Of Leukemia Treated In Infancy: Factors Associated With Neuropsychologic Status. J Clin Oncol. 1992;10:1095-1102
289. Mulhern RK, Wasserman AL, ve ark. Social Competence And Behavioral Adjustment Of Children Who Are Long Term Survivors Of Cancer. Pediatrics. 1989;83.18-25
290. Anderson V, Smibert E, ve ark. Intellectuel, Educational And Behavioral Sequeale After Cranial Radiation And Chemotherapy. Arch Dis Child. 1994;70:476-483
291. Newby WL, Brown RT, ve ark. Social Skills And Psychological Adjustment Of Child And Adolescent Cancer Survivors. Psychooncology. 2000;9:113-126
292. Noll RB, Maclean WE, ve ark. Behavioral Adjustment And Social Functioning Of Long-Term Survivors Of Childhood Leukemia: Parent And Teacher Reports. J pediatr Psychol 1997;22:827-841
293. Patenaude AD, Kupst MJ, ve ark. Psychosocial Functioning In Pediatric Cancer. J Pediatr Psychol. 2005;30:9-27
294. 037 Bleyer WA, Poplack DG. Prophylaxis And Treatment Of Leukemia In The Central Nervous System And Other Sanctuaries. Semin Oncol 2003;21:179-181
295. Lansowsky P. Hematopetic Stem Cell Transplantation. Manual Of Pediatric Hematology And Oncology 4th Edition, 2005, Elsevier Academic Pres, p.669-694
296. Buizer A.L., Sonnevile L.M. ve ark. Behavioral And Educational Limitations After Chemotherapy For Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Or Wilms Tumor, Cancer,2006;106(9):2067-75
297. Yamamoto M, Fukunaga Y, Tsukimoto I, Bessho F, et al. Late effects of childhood acute leukemia and its treatment. Acta Paediatr Jpn 1991;33(4):573-588
298. Bertorello N, Manicone R, Galletto C, Barisone E, et al. Physical activity and late effects in childhood acute lymphoblastic leukemia long-term survivors. Pediatr Hematol Oncol 2011;28:354-363

299. Krappman P, Paulides M, Stöhr W, Ittner E, ve ark. Almost normal cognitive function in patients during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation according to ALL-BFM 95 and COALL 06-97 protocols: Results of an Austrian and Germany Multicenter Longitudinal Study and Implications for Follow-up. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007;24(2):101-109
300. Küçükköse M. En az 2 yıldır remisyonda olan lösemi ve lenfoma tanısı almış çocuk ve gençlerin ruhsal durumları, bilişsel fonksiyonları, yaşam kalitesi ve bunları etkileyen değişkenlerin belirlenmesi. http://tez2.yok.gov.tr/tezvt/liste_metin.php?-recid=457456

EK-1**Olgu Rapor ve Veri Kayıt Formu**

Tarih :

Dosya No :

Hasta Adı :

Yaş/Cinsiyet :

Adres :

Tel :

Hasta çalışma kriterlerine uygun mu?

☐ Evet☐ Hayır

Bilgilendirilmiş onay formu verildi mi?

☐ Evet☐ Hayır

Tanısı:

Tanı tarihi:

Uygulanan kemoterapi protokolü:

Radyoterapi aldı mı?

☐

Evet

☐

Hayır

Radyoterapi aldı ise alınan bölge ve doz:

Relaps gelişimi:

☐

Evet

☐

Hayır

Uygulanan relaps protokolü:

KİT (kök hücre transplantasyonu) uygulandı mı?

☐

Evet

☐

Hayır

Devamlı olarak kullandığı ilaç var mı?

NÖROLOJİK SİSTEM MUAYENESİ:
(Hastada pozitif olan bulguları işaretleyiniz)

<u>Bilinç:</u>	Açık	Kapalı
<u>Kooperasyon-oryantasyon:</u>	Evet	Hayır
Kranial Sinirlerin Muayenesi;		
<u>I. Kranial Sinir:</u> Anosmi?	Evet	Hayır
<u>II.Kranial Sinir:</u> Pupiller İzokorik mi?	Evet	Hayır
Işık Refleksi eşit alınıyor mu?	Evet	Hayır
<u>III. IV. Ve VI. Kranial Sinirler:</u> Göz hareketleri normal mi?	Evet	Hayır
belirtiniz;		Hayır ise

GÖZ MUAYENESİ:

(Göz Hastalıkları Hekimince yapılan muayene bulgularının kaydedilmesi)

Snellen Kartı;

Görme kusuru;

Görme Alanı;

Oftalmoskopi;

Katarakt varlığı?

Evet

Hayır

Glokom varlığı?

Evet

Hayır

Retinal dekolman varlığı

Evet

Hayır

Kuru göz varlığı?

Evet

Hayır

Heterotropia varlığı?

Evet

Hayır

Amplyopia varlığı?

Evet

Hayır

Ptozis varlığı?

Evet

Hayır

<u>V.Kranial Sinir:</u> Yüzde dokunma duyusu normal alınıyor	Evet	Hayır
Yüzde ağrı duyusu normal alınıyor	Evet	
Hayır		
Yüzde ısı duyusu normal alınıyor	Evet	Hayır
Kornea refleksi normal alınıyor	Evet	Hayır
Temporal / Masseter kas muayenesi normal	Evet	
Hayır		

VII.Kranial Sinir: Yüz hareketleri (dişlerini gösterme, gözlerini kapatma) normal Evet
Hayır

Santral faysal paralizi Evet

Hayır

Periferal faysal paralizi Evet

Hayır

VIII:Kranial Sinir: Rinne Pozitif(Normal) Negatif
Weber Orta hatta Değil
Değil ise belirtiniz;

IX. ve X. Kranial Sinir: Yumuşak damak hareketleri simetrik Evet

Hayır

Öğürme refleksi alınıyor Evet

Hayır

XI.Kranial Sinir: Sternocleidomastoid ve trapezius kas muayenesi normal Evet

Hayır

XII.Kranial Sinir: Dilde deviasyon yok, hareketleri normal. Evet

Hayır

Aşağıda belirtilen durumlardan hastanızda pozitif olanları işaretleyiniz;

Disfazi / Afazi/Disartri/Aleksis? Evet Hayır

Motor Sistem Muayenesi;

Kas Gücü Sağ Üst Ekstremité
Sol Üst Ekstremité
Sağ Alt Ekstremité
Sol Alt Ekstremité

Kas tonusu?

Derin Tendon Refleksleri;

Brakioradyal C5-6	bilateral, normal alınıyor	Evet	Hayır
Biceps C5-6	bilateral, normal alınıyor	Evet	Hayır
Triceps C7-8	bilateral, normal alınıyor	Evet	Hayır
Patella L2-4	bilateral, normal alınıyor	Evet	Hayır
Aşıl L5,S1-2	bilateral, normal alınıyor	Evet	Hayır

Karın cildi refleksiT9-11	normal alınıyor	Evet	Hayır
Superfisiyal anal refleks	normal alınıyor	Evet	Hayır

Patolojik refleksler

Babinski Pozitifliği	Evet	Hayır
Klonus Pozitifliği	Evet	Hayır

Duyu Sistemi Muayenesi;

Dokunma duyusu normal	Evet	Hayır
Ağrı ve ısı duyusu normal	Evet	Hayır
Vibrasyon duyusu normal	Evet	Hayır
Pozisyon duyusu normal	Evet	Hayır

Aşağıdaki bulgulardan hastanızda pozitif olanı yuvarlak içine alarak işaretleyiniz;

Gowers bulgusu, Ekstrapiramidal yol bulguları (bradikinezi), Korea, Ateatoz, Ballismus, Distoni gibi istem dışı hareketler, Tremor, Myoklonus

Disestetik ağrı varlığı(iğnelenme, karıncalanma şeklinde küçük kas lifi tutulumu)	Evet	Hayır
Yürüme ya da postür bozukluğu	Evet	Hayır
Düşük ayak varlığı?	Evet	Hayır

Serebellar Sistem Muayenesi;

Dismetri / Disdiakokinezi

TETKİK SONUÇLARI;

İŞİTME TESTİ;

KRANİAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMESİ;

ELEKTROENSEFALOGRAFI;

>6 YAŞ WISC-R III;

ERİŞKİN WAIS;

EK-2

SOSYODEMOGRAFİK BİLGİLER , FİZİKSEL AKTİVİTE ve NÖROPSİKİYATRİK YAKINMALARIN SORGULANMASI

Tarih :

Dosya No :

Hasta Adı :

Adres :

Tel :

SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

1. Yaşı;
2. Cinsiyeti;
3. Medeni hali;
 - a. Bekar
 - b. Evli
 - c. Boşanmış
 - d. Diğer
4. Alışkanlıklar;
 - a. Sigara kullanımı (5. soruya geçiniz, 7.sorudan devam ediniz)
 - b. Alkol tüketimi (6.soruya geçiniz)
 - c. Her ikisi (5 ve 6. soruyu cevaplayınız)
 - d. Hiçbiri (7. soruya geçiniz)
5. Sigaraya ilk ne zaman başladınız?
 - a. Lösemi tanısından önce de içiyordum
 - b. Tanı konduktan sonra, son iki yıldan önce
 - c. Son iki yıl içinde başladım
6. İlk alkol tüketimi ne zamandı?
 - a. Lösemi tanısından önce de içiyordum
 - b. Tanı konduktan sonra, son iki yıldan önce
 - c. Son iki yıl içinde başladım

7. Okul durumu;
- Mezun oldum (8.soruya geçiniz, 11.sorudan devam ediniz)
 - Yarım bıraktım (9.soruya geçiniz, 11.sorudan devam ediniz)
 - Halen okula devam ediyorum (10.soruya geçiniz)
8. Mezun olduğunuz okul düzeyi;
- İlkokul (5yıl)
 - İlköğretim (8 yıl) & Ortaokul (3yıl)
 - Lise
 - Üniversite
 - Yüksek lisans
9. Yarım bıraktığınız okul düzeyi;
- İlkokul (5yıl)
 - İlköğretim (8 yıl) & Ortaokul (3yıl)
 - Lise
 - Üniversite
 - Yüksek lisans
10. Şu anda okumakta olduğum okul düzeyi;
- İlköğretim (8 yıl)
 - Lise
 - Üniversite
 - Yüksek lisans
11. Okulda problem yaşadınız mı?
- Evet
 - Hayır (15.soruya geçiniz)
12. Okulda ne tür problemler yaşadınız; (Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)
- Devamsızlık
 - Düşük notlar
 - Konsantrasyon güçlüğü
 - Davranış problemleri ve çevreyle ilişkilerde sorunlar
 - Diğer (Belirtiniz;)
13. Okulda yaşadığınız bu problemler ne zaman başladı?
- Lösemi tanısından önce problem yaşıyordum
 - Tanı konduktan sonra, son iki yıldan önce
 - Son iki yıl içinde sorunlar başladı
14. Okulda yaşadığınız sorunlar karşısında tutumunuz ne oldu?
- Aynı okulda, aynı koşullarda eğitime devam ediyorum / ettim.
 - Aynı okulda eğitime devam ediyorum / ettim ve psikolojik / psikiyatrik destek alıyorum / aldım
 - Okulu bu nedenlerden ötürü yarım bıraktım
 - Özel eğitim alıyorum
 - Diğer (Belirtiniz;)

15. İş durumu; Hiç aktif olarak bir işte çalıştınız mı?
- a. Evet
 - b. Hayır (17. soruya geçiniz ve 19.soruyla devam ediniz)
16. Aktif olarak bir işte çalıştığınız dönem;
- a. Lösemi tanısından önce çalışıyordum (18.soruya geçiniz)
 - b. Tanı konduktan sonra, son iki yıldan önce (18. soruya geçiniz)
 - c. Son iki yıl içinde çalıştım (19.soruya geçiniz)
17. Hiç çalışmadım. Çünkü;
- a. Henüz öğrenciyim
 - b. İş bulamadım
 - c. Sağlık problemleri nedeniyle çalışamadım
18. Son iki yıl içinde çalışamamamın nedeni yaşadığınız sağlık problemleriydi;
- a. Evet
 - b. Hayır

SAĞLIK DURUMU

19. Son iki yıl içerisinde rutin doktor kontrollerime gittim.
- a. Evet
 - b. Hayır
20. Son iki yıl içerisinde aktif yakınmalar ile rutin kontrol haricinde doktora başvurdum.
- a. Evet
 - b. Hayır

Son iki yıl içerisindeki ilaç kullanımları;

21. Kemoterapötik tedavi aldım.
- a. Evet
 - b. Hayır
22. Antiepileptik (nöbet ilacı) aldım
- a. Evet
 - b. Hayır
23. Depresyon ilacı kullandım.
- a. Evet
 - b. Hayır

Lösemi tanısı aldıktan sonraki problemlerin sorgulanması;

İŞİTME / GÖRME / KONUŞMA

24. Lösemi tanısı aldıktan sonra işitme kaybı / sağırılık oldu mu?
a. Evet
b. Hayır
25. Kulak çınlaması oluyor mu?
a. Evet
b. Hayır
26. Tekrarlayan baş dönmesi veya vertigo var mı?
a. Evet
b. Hayır
27. Bir ya da iki gözde körlük var mı?
a. Evet
b. Hayır
28. Çift görme yakınması var mı?
a. Evet
b. Hayır
29. Bulanık görme var mı?
a. Evet
b. Hayır
30. Kuru göz yakınması var mı?
a. Evet
b. Hayır
31. Kekemelik varmı?
a. Evet
b. Hayır
32. Tat veya koku duyusunda değişiklik var mı?
a. Evet
b. Hayır

BEYİN ve SİNİR SİSTEMİ

33. Baş ağrısı oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

34.El, parmaklarda azalmış dokunma duyu hissi oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

35.Kol veya bacaklarda güçsüzlük oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

36.Anormal ağrı duyu hissi oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

37.Çiğneme ve yutma zorluğu oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

38.Hiç nöbet geçirdin mi?

- a. Evet
- b. Hayır

39.Dengesizlik, yürüme güçlüğü yaşadın mı?

- a. Evet
- b. Hayır

NÖROPSİKİYATRİK

40. Sinirlilik halinde artış oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

41. Yaşamına son verme düşüncesi oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

42. Nedensiz ani korkular yaşadın mı?

- a. Evet
- b. Hayır

43. Yalnız hissettiğin oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

44. Hiçbir şeye ilgi duymadığın oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

45. Geleceğe yönelik umutlarını yitirdiğin an oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

46. Kendini değersiz hisettiğin an oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

FİZİKSEL AKTİVİTE

47. Sağlık problemleri nedeniyle son iki yıl içerisinde günlük işleri (ev işi, alışveriş işi..vb) yapamayıp, yardım istediğin oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

48. Sağlık problemleri nedeniyle son iki yıl içerisinde kişisel işlerini (yemek yeme, yıkanma, tualete gitme..vb) tek başına yapamayıp, yardım aldığın oldu mu?

- a. Evet
- b. Hayır

SAĞLIK ve GELECEK

49. Kendi sağlığımın şu anda;

- a. İyi olduğunu
- b. Orta olduğunu
- c. Kötü olduğunu düşünüyorum

50. Gelecekte sağlığımın iyi olacağına inanıyorum;

- a. Evet
- b. Hayır

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU- form 1

Araştırmanın Adı: Uzun süreli sağkalım gösteren çocukluk çağı lösemi olgularında tedavinin nöropsikiyatrik geç etkilerinin değerlendirilmesi

Sorumlu araştırmacılar: Dr. Ayşe İpek Kalafatçılar, Prof. Dr. Gülersu İrken, Prof. Dr. Hale Ören, Prof. Dr. Ayşe Semra Hız

Araştırmanın Yürütüleceği Klinik: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Değerli hasta yakınımız;

Lösemi çocukluk çağında en sık görülen malignitedir ve gelişmiş yöntemler ile yüksek oranda tedavi edilebilmektedir. Lösemi tedavisinde çeşitli kemoteropatik ilaçlar ve gerektiğinde radyoterapi kullanılmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı hastalarda uzun dönemde yan etkiler görülebilmektedir. Bu etkilerden bazıları; boy kısalığı, şişmanlık, kalp üzerindeki etkiler, hormonlar üzerindeki etkilerin yanı sıra beyin ve sinir sistemi üzerine olan etkiler (nöbet geçirme, beyin gelişiminde aksamalar, buna bağlı fonksiyonlarını tam yerine getirememesi sonucunda öğrenme güçlüğü, gelişim geriliği), görme ve işitme üzerine etkiler ve uzun dönemde yaşam kalitesini etkilemesi olarak özetlenebilir. Bu nedenle lösemi tedavisi almış olan hastaların tedavinin geç etkileri açısından uzun dönem izlenmesi gereklidir. Bu çalışmayla amacımız lösemi olgularının geç etkiler açısından değerlendirilmesidir. Çalışmamıza lösemi tanısı aldığı tarihten itibaren en az beş yıllık bir süre dolmuş olan olgular alınacaktır. Toplam çalışma süresi bir yıl olup, bir yıllık süreç içinde değerlendirmeler yapılacaktır. Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz Çocuk Hematoloji polikliniğinde çalışan doktor tarafından çocuğunuzun öncelikle herhangi bir yakınması olup olmadığı (özellikle lösemi tedavisinin geç etkisi olabileceğini düşündüren semptomlar) sorgulanacak. Yakınmaların ayrıntılı belirlenebilmesi için bunlara yönelik soruların bulunduğu form doldurmanız istenecek. Ardından çocuğunuzun fizik muayenesi yapılacaktır. Uzun dönemde beyin etkilenmesi olup olmadığının belirlenmesine yönelik beyin manyetik rezonans görüntülenmesi ve elektroensefalografisi çekilecek, işitme testi yapılacak, uzmanı tarafından göz muayenesi yapılacak ve gelişimsel geriliğinin olup olmadığının anlaşılması için uzman

psikolog tarafından yaşına göre konuşma, yazma ve / veya oyunlarla seyreden gelişim testi yapılacaktır . Manyetik rezonans yöntemi radyasyon içermeyen bir yöntemdir ve elektroensefalografi yöntemi ise saçlı deriye elektrod denilen kordonların tutturulması ile beyin dalgalarının ölçüldüğü bir yöntemdir. Her iki tetkiğin de çocuğunuza fiziksel olarak herhangi bir olumlu ya da olumsuz etkisi olmayacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Eğer çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız ilgili bölümü imzalamanız gerekmektedir.

Gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren yukarıdaki metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik laboratuvar araştırmasına kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Velinin imzası:

Tarih:

İsim:

Akrabalık derecesi:

Doktorun imzası:

Tarih:

İsim:

Ünvan:

İrtibat Kurulabilecek Telefon Numaraları

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU-form 2

Araştırmanın Adı: Uzun süreli sağkalım gösteren çocukluk çağı lösemi olgularında tedavinin nöropsikiyatrik geç etkilerinin değerlendirilmesi

Sorumlu araştırmacılar: Dr. Ayşe İpek Kalafatçılar, Prof. Dr. Gülersu İrken, Prof. Dr. Hale Ören, Prof. Dr. Ayşe Semra Hız

Araştırmanın Yürütüleceği Klinik: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Lösemi çocukluk çağında en sık görülen malignitedir ve gelişmiş yöntemler ile yüksek oranda tedavi edilebilmektedir. Lösemi tedavisinde çeşitli kemoteropatik ilaçlar ve gerektiğinde radyoterapi kullanılmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı hastalarda uzun dönemde yan etkiler görülebilmektedir. Bu etkilerden bazıları; boy kısalığı, şişmanlık, kalp üzerindeki etkiler, hormonlar üzerindeki etkilerin yanı sıra beyin ve sinir sistemi üzerine olan etkiler (nöbet geçirme, beyin gelişiminde aksamalar, buna bağlı fonksiyonlarını tam yerine getirememesi sonucunda öğrenme güçlüğü, gelişim geriliği), görme ve işitme üzerine etkiler ve uzun dönemde yaşam kalitesini etkilemesi olarak özetlenebilir. Bu nedenle lösemi tedavisi almış olan hastaların tedavinin geç etkileri açısından uzun dönem izlenmesi gereklidir. Bu çalışmayla amacımız lösemi olgularının geç etkiler açısından değerlendirilmesidir. Çalışmamıza lösemi tanısı aldığı tarihten itibaren en az beş yıllık bir süre dolmuş olan olgular alınacaktır. Toplam çalışma süresi bir yıl olup, bir yıllık süreç içinde değerlendirmeler yapılacaktır. Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz Çocuk Hematoloji polikliniğinde çalışan doktor tarafından öncelikle herhangi bir yakınmanızın olup olmadığı (özellikle lösemi tedavisinin geç etkisi olabileceğini düşündüren semptomlar) sorgulanacak. Yakınmaların ayrıntılı belirlenebilmesi için bunlara yönelik soruların bulunduğu form doldurmanız istenecek. Ardından fizik muayeneniz yapılacaktır. Uzun dönemde beyin etkilenmesi olup olmadığının belirlenmesine yönelik beyin manyetik rezonans görüntülemesi ve elektroensefalografisi çekilecek, işitme testi yapılacak, uzmanı tarafından göz muayenesi yapılacak ve gelişimsel geriliğin olup olmadığının anlaşılması için uzman psikolog tarafından

yaşlara göre uygun gelişim değerlendirme testi yapılacaktır . Manyetik rezonans yöntemi radyasyon içermeyen bir yöntemdir. Elektroensefalografi yöntemi ise saçlı deriye elektrod denilen kordonların tutturulması ile beyin dalgalarının ölçüldüğü bir yöntemdir. Her iki tetkiğin de fiziksel olarak herhangi bir olumlu ya da olumsuz etkisi olmayacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı'na açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır. Eğer çalışmaya katılmayı kabul ediyorsanız ilgili bölümü imzalamanız gerekmektedir.

Gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren yukarıdaki metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik laboratuvar araştırmasına kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Çalışmaya katılan gönüllünün imzası:

Tarih:

İsim:

Doktorun imzası:

Tarih:

İsim:

nvan: