



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ADANA KAMU HASTANELER BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**YÜKSEK DOZ METOTREKSAT TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA
TOKSİSİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Zeynep TANYELİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ganiye Begül KÜPELİ**

ADANA-2017



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ADANA KAMU HASTANELER BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**YÜKSEK DOZ METOTREKSAT TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA
TOKSİSİTEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Zeynep TANYELİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ganiye Begül KÜPELİ**

ADANA-2017

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nı bana sevdiren ve teşvik eden, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, yalnızca hekimlik alanında değil, hayata dair de çok şeyler öğrendiğim tez danışmanım, Sayın Doç. Dr. Ganiye Begül KÜPELİ'ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde emeği geçen, engin bilgilerinden her zaman istifade ettiğim, bilimsel donanımlarını hayranlıkla izlediğim ve daima örnek aldığım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ümit ÇELİK'e çok teşekkür ederim.

Eğitimim süresince desteğini hep yanımda hissettiğim, bilgisinden ve becerilerinden her daim yararlandığım, değerli zamanını hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli başasistanlarımızdan Sayın Doç. Dr. Orkun TOLUNAY'a, Sayın Uzman Dr. Can CELİLOĞLU'na ve Sayın Uzman Dr. Mustafa Kurthan MERT'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince desteğini hep yanımda hissettiğim, bilgisinden ve becerilerinden her daim yararlandığım, değerli zamanını hiçbir zaman benden esirgemeyen, Çocuk Nörolojisi'ni bana sevdiren ve teşvik eden Sayın Uzman Dr. Tamer ÇELİK'e teşekkür ederim

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başasistan, yan dal uzmanı ve uzman hekimlere ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında varlıklarıyla bana her zaman güç veren, beni yetiştiren ve bugünlere gelmemde hiçbirşeyi esirgmeden her zaman yanımda olan annem Sekine Tanyeli, babam Abdurrahman Tanyeli'ye ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Zeynep TANYELİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser	3
2.2. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi	3
2.3. Kemoterapötikler	4
2.3.1. Antineoplastik İlaçlar.....	4
2.3.2. Antimetabolitler	5
2.3.3. Metotreksat	6
2.3.3.1. Etki Mekanizması	6
2.3.3.2. Farmokokinetik Özellikleri.....	8
2.3.3.3. Yüksek Doz Metotreksat Tedavisi.....	9
2.3.3.4. Yan Etkiler	10
2.3.3.5. Metotreksat Metabolizmasında Etkili Farmakogenetik Özellikler	11
2.4. Metotreksatın Çocukluk Çağında Sıklıkla Kullanıldığı Malign Hastalıklar	13
2.4.1. Akut Lenfoblastik Lösemi	13
2.4.1.1. Genel Epidemiyolojik ve Klinik Özellikler	13
2.4.1.2. Laboratuvar Bulguları	14
2.4.1.3. Tanı	15
2.4.1.4. ALL Sınıflama	15
2.4.1.4.1. Morfolojik Sınıflama	15
2.4.1.4.2. İmmunfenotipik Sınıflama.....	16
2.4.1.4.3. Sitogenetik Sınıflama.....	17
2.4.1.5. Prognostik Faktörler	18
2.4.1.6. Tedavi	21
2.4.2. Hodgkin Dışı (Non Hodgkin) Lenfomalar.....	23
2.4.2.1 Genel Epidemiyolojik Ve Klinik Özellikler	23
2.4.2.2. Tanı ve Sınıflama.....	24
2.4.2.2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)	24
2.4.2.2.2. Burkitt/Burkitt Benzeri Lenfoma (BuBuBL).....	25
2.4.2.2.3. Prekürsör T Ve B Hücreli Lenfoblastik Lenfoma/Lösemi (LBL, ALL)	26
2.4.2.2.4. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (ABHL)	27
2.4.2.3. Tedavi	28
2.4.3. Osteosarkom	29
2.4.3.1. Genel Klinik Özellikler Ve Epidemiyoloji	29
2.4.3.2. Tanı ve Tedavi	30
2.4.3.3. Prognoz	31
3. MATERYAL ve METOT.....	32

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	32
3.2. Hasta Grubu ve Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri.....	32
3.3. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler	32
3.4. MTHFR Gen Mutasyonunun Saptanması.....	34
3.5. İstatiksel Analiz	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Hastaların Genel Demografik ve Klinik Özellikleri	37
4.2. NHL Tanılı Hastaların Genel ve Klinik Özellikleri.....	39
4.3. ALL Tanılı Hastaların Genel Ve Klinik Özellikleri	39
4.4. Osteosarkom Tanılı Hastaların Genel Ve Klinik Özellikleri.....	40
4.5. Hastaların Metotreksat Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Laboratuvar Bulguları	40
4.6. Hastalardaki Metotreksat Toksisitesi Bulguları.....	41
4.7. Metotreksat Toksisitesini Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi	42
4.8. Metotreksat Toksisitesi Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Tedavi Sonrasında Ortaya Çıkan Komplikasyonların Değerlendirilmesi	46
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	60
8. ÖZGEÇMİŞ	68

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Uluslararası çocukluk çağı kanser sınıflaması	3
Tablo 2.2. Antimetabolit ilaçlar	6
Tablo 2.3. Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması	16
Tablo 2.4. ALL'nin morfolojik, sitogenetik ve immünolojik sınıflaması	18
Tablo 2.5. BFM protokollerinde MRD bakılmayan merkezlerde 15 ve 33. Gün kemik iliği blast oranına göre tedavi planında önerilen değişim	20
Tablo 2.6. NHL WHO/REAL sınıflaması	24
Tablo 2.7. WHO pediatrik Nonhodgkin lenfoma sınıflaması.....	28
Tablo 2.8. B Hücreli NHL-BFM 95 protokolü risk grupları.....	29
Tablo 4.1. Hastaların metotreksat dozu ve uygulama süresi	38
Tablo 4.2. Metotreksat sonrası nötropeni gelişen hastalardaki nötropeni derecesi	41
Tablo 4.3. Hastalarda metotreksata sekonder görülen mukozitin derecelendirmesi	41
Tablo 4.4. Hastalarda görülen SSS bulgularının sıklığı	42
Tablo 4.5. Hastalık gruplarına göre metotreksat toksisite gelişimi	43
Tablo 4.6. Metotreksat veriliş dozu ve süresine göre toksisite gelişimi	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Metotreksatın kimyasal yapısı.....	6
Şekil 2.2. Folik asitin kimyasal yapısı.....	7
Şekil 2.3. Folik asidin, dihidrofolat üzerinden tetrahidrofolata dönüşümü.....	7
Şekil 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	37
Şekil 4.2. Çalışmaya katılan olgularda MTHFR gen polimorfizmi	39
Şekil 4.3. İzole-kombine kemoterapi gruplarında metotreksat toksisitesi görülme sıklığı.....	43
Şekil 4.4. Toksisite gelişen olgularda MTHFR677 ve MTHFR1298 mutasyonu arasında ilişkinin değerlendirilmesi.....	46

KISALTMALAR

ABHL	: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
ALK	: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Kinaz
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
BuBuBL	: Burkitt/Burkitt Benzeri Lenfoma
CD	: Başkalaşım/Farklılaşma Kümesi
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
EGIL	: Avrupa Lösemi İmmünolojik Sınıflama Grubu
EMA	: Epitelyal Membran Antijeni
FAB	: French-American-British
GGK	: Gaitada Gizli Kan
IPI	: Uluslararası Prognostik İndeks
JAK	: Janus Kinaz
LBL	: Prekürsör T Ve B Hücreli Lenfoblastik Lenfoma/Lösemi
LDH	: Laktik Dehidrogenaz
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
NHL	: Hodgkin Dışı Lenfoma
OS	: Osteosarkom
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
THF	: Tetrahidrofolat
TS	: Timidilat Sentaz
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Yüksek Doz Metotreksat Tedavisi Alan Hastalarda Toksisiteyi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Amaç: Kanser tedavisinde kür sağlamak için yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanılması, erken ve geç dönemde tedavi ilişkili ciddi yan etkilerin de görülmesine neden olmaktadır. Bu çalışmada hastanemizde kanser nedeniyle yüksek doz metotreksat tedavisi almış olan çocuklarda tedavi öncesindeki laboratuvar bulgularıyla ilaç metabolizmasını etkileyebilen genetik bulguların metotreksat toksisitesi gelişimi üzerinde etkili olup olmadığı, tedavi sonrasında toksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar ve klinik bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji/Onkoloji servisinde Ocak 2014-Mayıs 2017 yılları arasında çocukluk çağı kanser tanısı ile yüksek doz metotreksat tedavisi alan hastaların dosyaları demografik özellikleri, hastalara verilen metotreksat dozu ve uygulama süresi, tedavi öncesinde ve sonrasındaki laboratuvar bulguları, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi gen polimorfizmi analiz sonuçları, toksisiteyle ilişkili klinik bulgular yönünden retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya yüksek doz metotreksat tedavisi verilen 50 hasta dahil edildi. Hastaların %66'sı (n=33) erkek, %34'ü kız (n=17) idi. Tanı anındaki ortalama yaş $8,57 \pm 4,19$ yıl (2yıl 10 ay-17 yıl) idi. Hastalardan 33'ü (%66) Non-Hodgkin Lenfoma, 10'u osteosarkom (%20), 7'si (%14) Akut Lenfoblastik Lösemi tanısıyla izlenmekteydi. Hastaların 25'ine (%50) 5 gr/m^2 dozunda 24 saatlik infüzyonla, 8'ine (%16) 1 gr/m^2 dozunda 4 saatlik infüzyonla, 7'sine 1 gr/m^2 dozunda 36 saatlik infüzyonla, 10'una (%20) 12 gr/m^2 dozunda 4 saatlik infüzyonla metotreksat verilmiş olduğu saptandı. Klinik bulgulara göre 37 hastada (%74) toksisite geliştiği, 13 hastada (%26) gelişmediği görüldü. Uzun süreli infüzyonla (24 ya da 36 saat) tedavi verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda metotreksat toksisitesi görüldü ($p=0,01$). MTHFR gen polimorfizmi analizine göre herhangi mutasyonu olan ve olmayan hastalarda toksisite görülme sıklığı benzer bulundu ($p=0,70$). Toksisite görülme oranları açısından karşılaştırıldıklarında herhangi bir mutasyonu olmayan hastaların %86,7'sinde toksisite bulguları saptanırken, herhangi bir mutasyonu olan olguların %85,7'sinde toksisite bulguları olduğu görüldü. Toksisite görülen ve görülmeyen hastalar arasında tedavi öncesi ortalama Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,05$) ve $AST > 29$ olanların %93,8'inde, $AST \leq 29$ olanların %64,7'sinde toksisite geliştiği ve 2 grup arasında metotreksat toksisitesi gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur. ($p=0,02$).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızın bulguları metotreksat dozu ve uygulama süresinin toksisiteyi belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğunu vurgulamıştır. Uzun süreli infüzyonla tedavi verilen hastalarda klinik bulguların yakın takip edilmesiyle ve tedavi öncesinde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz

modifikasyonu yapılmasıyla ciddi ve geri dönüşümsüz komplikasyonların önlenebileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Yüksek doz metotreksat, Çocukluk çağı kanserleri, Metotreksat toksisitesi.



ABSTRACT

Evaluation Of Factors Affecting Toxicity İn Patients Treated With High Dose Methotrexate

Aim: Substantial amount of acute and late side effects related to treatment are encountered as a result of intensive chemotherapy protocols used in order to achieve high cure rates. Herein, we aimed to evaluate the effects of pre-treatment laboratory and pharmacogenetical findings on development of methotrexate toxicity and compare post-treatment clinical and laboratory findings in the patients with or without toxicity.

Patients and Methods: The files of the children with cancer treated with high dose methotrexate between January 2014-May 2017 at Pediatric Hematology Oncology Unit of Sağlık Bilimleri University, Adana Education and Research Hospital were retrospectively evaluated for demographic features, methotrexate dose and administration schedules, pre-treatment and post-treatment laboratory findings, results of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism analysis, and clinical findings related to toxicity.

Results: 50 patients were included in the study. There were 33 (66%) males and 17 (34%) females. The mean age at diagnosis was 8.57 ± 4.19 years (2 years 10 months-17 years). The diagnoses were Non-Hodgkin Lymphoma in 33 (66%), osteosarcoma in 10 (20%), Acute Lymphoblastic Leukemia in 7 (14%) patients. 25 patients (50%) were treated with 24-hour infusion 5 g/m^2 , 8 (16%) were treated with 4-hour infusion 1 g/m^2 , 7 (14%) were treated with 36-hour infusion 1 g/m^2 , and 10 (20%) were treated with 4-hour infusion 12 g/m^2 methotrexate. Methotrexate toxicity was detected in 37 patients (74%) and not detected in 13 patients (26%) according to clinical findings. Frequency of methotrate toxicity was significantly higher in patients treated with long infusion (24 or 36 hours) duration ($p=0.01$). Toxicity rates were similar in groups with MTHFR mutation and without mutation ($p=0.70$). Pre-treatment aspartate transferase (AST) levels were higher in patients with methotrexate toxicity ($p=0.05$) and toxicity were observed in 93.8% of patients with pre-treatment $\text{AST} > 29$, whereas 64.7% of patients with pre-treatment $\text{AST} \leq 29$ ($p=0.02$).

Conclusion: The results of our study highlights that the administration duration of the methotrexate is one of the most important factors affecting toxicity. A meticulous clinical follow-up in patients treated with long duration and dose modification strategies in patients with pre-treatment liver dysfunction may prevent severe and irreversible complications.

Key Words: Childhood cancers, High-dose methotrexate, Methotrexate toxicity.

1. GİRİŞ

Kanser, beraberinde getirdiği sağlık sorunlarının yanı sıra, maddi ve manevi yönden uzun süreli mücadele gerektiren bir hastalıktır. Çocuklarda kanser görülme sıklığı 0-14 yaş arasında milyonda 70-160 arasındadır.¹ Çocuklarda beklenen yaşam süresinin uzun ve tedavi başarısının yüksek olması erken ve etkin tedaviyi, en iyi hizmete erişimi, uygun psikososyal yaklaşımı ve yaşam kalitesi kavramlarını daha önemli hale getirir. Günümüzde kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, cerrahi ve immünoterapi kullanılmaktadır.²

Kemoterapötik ajanlar, kimyasal yapılarına ve hücredeki etki mekanizmalarına göre; antimetabolitler, sitotoksik antibiyotikler, bitkisel alkaloidler, enzimler, kortikosteroidler (hormonlar ve hormon antagonistleri), alkilleyiciler olmak üzere çeşitli kategorilere ayrılır. Antimetabolit ilaçlar ya çeşitli enzimleri inhibe ederek folik asit, pürin ve pirimidinlerin yapılmasını durdurur ya da onların gerekli nükleozid ve nükleik asit kompleksleri içine girmelerine engel olarak deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) sentezini inhibe etmektedir. Hücre döngüsünde “S” fazına etkilidirler.²

Bir dihidrofolik asit analogu olan metotreksat, kanser kemoterapisinde en yaygın olarak kullanılan antimetabolitlerdendir.⁶ Metotreksat, hücre siklusunun ‘S’ fazına etki ederek, hücre bölünmesini inhibe eder. Bu nedenle hızlı bölünen hücreler metotreksat etkisine daha duyarlıdır. Metotreksat akut lenfoblastik lösemi, non-hodgkin lenfoma (NHL), osteosarkom gibi malign tümörlerin ve romatoid artrit, psöriasis gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.³

Uzun süreli sağ kalım olasılığı, hastalığın klinik ve laboratuvar özelliklerinin yanı sıra tedaviye ve elde edilen yanıtı bağlıdır. 1960’lı yılların başlarında sağ kalım oranları %10 düzeyinde iken, günümüzde çoklu kemoterapi protokolleriyle hastaların %80’inden fazlasında tam kür sağlanabilmektedir.⁴ İleri evre metastatik yüksek riskli hastalarda kullanılan yoğun tedavi rejimleri erken ve geç dönemde ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Tedavinin en sık görülen erken yan etkileri arasında kemik iliğinin baskılanması sonucunda ortaya çıkan nötropeni ve buna bağlı olarak ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Bunun dışında bulantı, kusma, mukozit, alopesi, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozuklukları da gözlenebilir. Bu yan etkiler pek çok

kemoterapi ajanının ortak yan etkileridir. Yan etkilerin görülme sıklığı ve ciddiyeti hastanın farmakogenetik özelliklerinin yanı sıra, kullanılan ilacın dozu, uygulama şekli ve süresine de bağlıdır. Kemoterapötik ilaçların metabolize edilmesinden sorumlu enzimlerdeki bireysel farklılıklar ilaçların etkili olmasında ve vücuttan eliminasyonunda anahtar rol oynamaktadır. Çalışmamızda Ocak 2014-Mayıs 2017 arasında hastanemizde kanser tanısı ile yüksek doz metotreksat verilen hastalarda metotreksat toksisitesi gelişmesi üzerinde etkili olan faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla hastaların dosyaları demografik özellikler, klinik ve laboratuvar bulguları açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

İnsan bedeni bölünen ve dokulara özgül farklılaşan hücrelerden oluşur. Sağlıklı bir vücutta hücreler büyür, farklılaşır, bölünür ve apoptozis ile ölür. Kanser, hücredeki normal büyüme ve gelişme üzerindeki kontrolün kaybolması sonucunda bir hücrenin sınırsız çoğalması ile gelişen bir hastalıktır.²

Dünyada her yıl 14 milyon kişi kansere yakalanmakta ve 8,2 milyon kişi kanser nedeniyle ölmektedir. Kanser insidansında benzer seyir devam ettiği takdirde, 2030 yılında 22 milyon yeni vaka ortaya çıkması beklenmektedir. Yapılan tahminler önümüzdeki yıllarda gelişecek olan kanser hastalarının önemli bir bölümünün az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkacağını göstermektedir. Türkiye’de 2014 Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) raporlarına göre her yıl 163.500 yeni vaka tespit edilmektedir.⁵

2.2. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi

Çocuklarda kanser görülme sıklığı 0-14 yaş arasında milyonda 70-160 arasındadır. Çocuklarda kanser erişkinlere göre daha nadir görülmekte olup, tüm kanserlerin %0,5’i 15 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir.¹

Down Sendromu, Nörofibromatozis, Ailesel Polipozis, Li-Fraumeni sendromu gibi ailesel hastalıklarda, immün yetmezliklerde, kanser tedavisi görmüş veya organ nakli yapılmış hastalarda kanser riski artmaktadır.⁶ Çocukluk çağı kanserleri, uluslararası çocuk kanserleri sınıflamasına göre 12 grupta incelenmektedir (tablo2.1).⁷ Lösemi, santral sinir sistemi tümörleri ve lenfomalar en sık görülen tiplerdir. Erişkinlerde malign tümörlerin büyük kısmı karsinomlardan oluşmakta, çocuklarda ise embriyonik tümörler daha sık görülmektedir.⁷ Çocuklarda genetik köken erişkinlere göre daha belirgindir.⁶

Tablo 2.1. Uluslararası çocukluk çağı kanser sınıflaması⁷

1	Lösemiler
2	Lenfomalar
3	Beyin ve spinal kanal tümörleri
4	Sempatik sistem tümörleri
5	Retinoblastom
6	Böbrek tümörleri

Tablo 2.1'in devamı

7	Karaciğer tümörleri
8	Kemik tümörleri
9	Yumuşak doku sarkomları
10	Gonad ve germ hücreli tümörler
11	Epitelyal tümörler
12	Diğer malign neoplazmlar

2.3. Kemoterapötikler

Kemoterapi, vücudun normal hücrelerine zarar vermeden, tümör hücrelerinin büyümesini, çoğalmasını durdurmak veya yok etmek amacı ile özellikle kontrolsüz çoğalan hücrelere karşı seçici öldürücü etkileri olan doğal veya sentetik kimyasal maddeler, biyolojik ajanlar veya hormonlarla yapılan tedavilerin tümünü içine alan bir tedavi şeklidir.²

Kemoterapötik ajanlar, en çok hücrenin proliferatif dönemi üzerinde etkili olmaktadır. Kanserli hücrelerin normal hücrelere göre hızlı büyümesi ve çoğalması nedeniyle çoğu kemoterapötik ilaç bu tür özellik taşıyan hücrelerin tahrip edilmesi için geliştirilmiştir. Ancak bazı normal hücrelerde de benzer özellikler bulunmakta ve bu hücreler de kemoterapiden doğrudan etkilenmektedir. Bunun sonucunda yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla yan etkiler, daha çok kemik iliği, gastrointestinal sistemdeki hücreler, kıl folikülleri ve spermiler gibi hızlı bölünen hücreler üzerindeki etkilere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bazı kemoterapötikler kalp, böbrekler, mesane, akciğerler ve sinir sistemi gibi hayati organlar üzerinde de olumsuz etkiler oluşturabilmektedir.²

2.3.1. Antineoplastik İlaçlar

Kemoterapötik ajanlar, kimyasal yapılarına ve hücredeki aktivitelerine göre; alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, sitotoksik antibiyotikler, bitkisel alkaloidler, enzimler, kortikosteroidler olarak sınıflandırılabilir.²

- **Alkilleyici ajanlar ve ilgili bileşikler:** DNA ile kovalent bağlar oluşturmakta ve replikasyonu engellemektedirler. Busulfan, melphalan, karmustin, lomustin, klorambusil, karboplatin, cisplatin, dakarbazin, siklofosfamid, prokarbazin, ifosfamid, nitrojen mustard alkilleyici ajanlar arasında yer alır.
- **Antimetabolitler:** DNA senteziyle ilgili bir veya daha fazla yolu bloke ederek etki göstermektedirler. Metotreksat, tiyopürinler (merkaptopürin, tioguanin),

deoksiadenozin analogları (fludarabin, klofarabin), nelarabin (ara- G), primidin analogları (sitarabin, gemesitabin, florourasil) gibi ilaçlar antimetabolit ajanlar arasında yer alır.

- **Sitotoksik/antitümör antibiyotikler:** Memelilerde hücre bölünmesini engelleyen mikrobiyal kaynaklı maddelerdir. Bleomisin, aktinomisin, daktinomisin, adriamisin, epirubisin, daunorubisin, idarubisin, doksorubisin mitomisin-c, mitoksantron, idarubisin bu grupta yer almaktadır.
- **Bitkisel Alkaloidler:** Mikrotübül fonksiyonlarını inhibe ederek etki gösterirler. Vinka alkaloidleri (vinkristin, vinblastin ve vinorelbin), epipodofillotoksinler (Etoposid ve teniposid), topotekan, paklitaksel, doketaksel bu grupta arasında yer alır.
- **Kinaz inhibitörleri:** protein kinazlar hücre içinde sinyal iletiminde önemli role sahiptirler. Kinaz inhibitörleri, sinyal iletimini bozarak kanser hücresinin adezyon, büyüme fonksiyonları ve metabolizmasını bozmaktadır. BCR-ABL inhibitörleri (imatinib mesilat, dasatinib), vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörleri (bevacizumab, sorafenib, sunitinib), endotelial büyüme faktörü inhibitörleri (setüksimab, erlotinib, gefitinib) bu grupta yer alan ajanlardandır
- **Enzimler:** Protein sentezini inhibe ederek lösemik hücre proliferasyonunu engellemektedirler. L-asparaginaz bu grupta yer alan ajanlardandır.
- **Kortikosteroidler,** hormon sekresyonlarını baskılayan veya antagonist hormon etkisi gösteren ilaçlardır ve tümörün büyümesini geciktirici etkileri vardır. Prednizolon ve deksametazon kortikosteroidler grubunda yer alan ajanlardır.²

2.3.2. Antimetabolitler

Antimetabolit ajanlar, enzimler için benzerlik gösterdikleri metabolitlerin yerine geçerek veya aynı rolü alarak metabolitin aktivitesini bloke eder ya da azaltır. Bir diğer etki mekanizması da makromoleküllerin içine girerek, o molekülün aktivitesini yok etmektir.

Tablo 2.2. Antimetabolit ilaçlar⁷

Folik Asit Metabolitleri	Metotreksat
	Raltireksed
	Pemetreksed
Pürin Antimetabolitleri	6-Merkatopürin
	Tiyoguanin
	Fludarabin
	Kladribin
Pirimidin Analogları	5-Florourasil
	Kapesitabin
	Sitarabin
	Gemsitabin

Antimetabolitler, çocukluk çağında en sık akut lösemiler, lenfomalar, osteosarkom, nazofarinks karsinomu, Ewing sarkom tedavisinde kullanılmaktadır.²

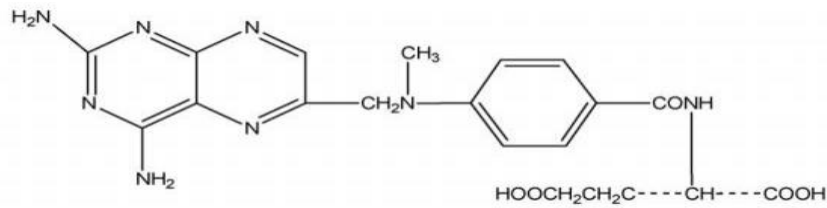
Antimetabolitlere bağlı olarak görülebilen yan etkiler arasında kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite, enfeksiyonlar, gastrointestinal sistemde bozukluklar, alopesi, dermatit, konjunktivit bulunur.^{2,8}

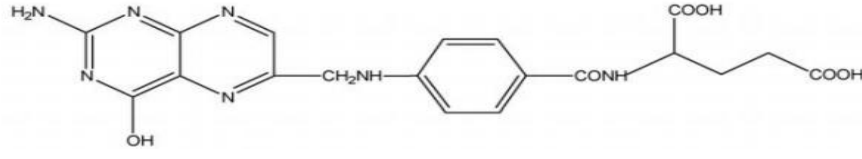
2.3.3. Metotreksat

Bir dihidrofolik asit analogu olan metotreksat, kanser kemoterapisinde en yaygın olarak kullanılan antimetabolitlerdendir.²

2.3.3.1. Etki Mekanizması

Bir folik asit antagonisti olarak bilinen Metotreksat kimyasal olarak folik asidin 4-amino N10 -metil analogu olup, dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi inhibitörüdür.²¹ Metotreksat, folik asit ve dihidrofolatın kimyasal yapısı şekil 1, şekil 2 ve şekil 3'te gösterilmektedir.

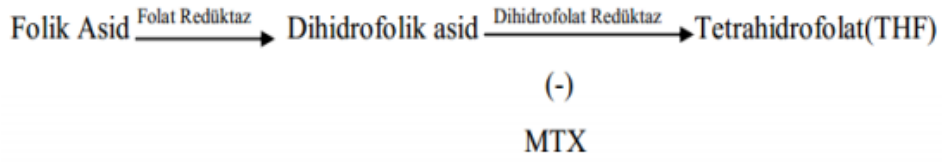
**Şekil 2.1. Metotreksatın kimyasal yapısı⁹**



Şekil 2.2. Folik asitin kimyasal yapısı ⁹

Besinler içinde vitamin şeklinde alınan folatın vücuttaki yararlı şekli, folik asit ve diğer tetrahidrofolat türevi koenzimlerdir. Bu koenzimler, timidilatın, pürinlerin, metionin ve glisinin sentezinde rol oynayan tek-karbon transferi reaksiyonları için gereklidir.¹⁸

Folik asit folat redüktaz ve dihidrofolat redüktaz ile tetrahidrofolata (THF) dönüşür. Metotreksat bu dönüşümü inhibe ederek THF oluşumunu engellemektedir.¹⁹ (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Folik Asidin, dihidrofolat (FH2) üzerinden tetrahidrofolata (FH4) dönüşümü ²

THF sentezinin inhibisyonu, pirimidin timidilat ve pürin nükleotidlerinin biyosentezinin durmasına yol açar. Bu yapı taşlarının üretilmemesi hücre çoğalması için gerekli olan DNA ve RNA'nın sentezini ve enerji için gerekli olan adenozin trifosfat (ATP) yapımını inhibe eder.² Metotreksat, S fazındaki hücreler üzerinde sitotoksik etki yapar. Ayrıca THF'ye dönüşmeden kalan dihidrofolat (DHF) dihidrofolatpoliglutamatlar ve metotreksatın poliglutamat türevleri (metotreksat Glun) şeklinde hücrede birikir. Bunun sonucunda kanser hücresi içinde timidilat sentetaz ve transformilaz enzimleri inhibe edilmiş olur. Metotreksatın hücrelerdeki toksik etkileri folinik asid (N5 -formiltetrahidrofolat) tarafından antogonize edilir. Folik asidin kendisi, THF'ye dönüşemediğinden antidot olarak kullanılamaz.¹⁰

Metotreksat lösemi, lenfoma, osteosarkom, baş ve boyun tümörleri, akciğer kanseri, meme kanseri gibi kanserlerin tedavisinde yüksek dozlarda antiproliferatif olarak kullanılır. Antiproliferatif ve immünomodülatör etkilerinin aktive T hücrelerinde

ve keratinositlerde nükleik asit sentezinin inhibisyonuna bağılı olduğu düşünölmektedir.¹¹

Metotreksat antiinflamatuvar etkisi sayesinde romatoid artrit ve psöriatik artrit in tedavisinde kullanılmaktadır. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin 1-beta gibi sitokinler ile metalloproteinazlar gibi inflamasyon mediatörlerinin romatoid artritte metotreksat tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir.¹² Metotreksat özellikle nötrofil adezyonunu ve serbest radikal üretimini inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermektedir.¹³

İmmün mekanizmalar otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynar. Otoimmün hastalıklarda görölen B ve T lenfositlerdeki aktivite artışının metotreksat ile baskılandığı gösterilmiştir. Poliaminlerin hücre proliferasyonu, farklılaşması ve immün yanıtta önemli görevleri vardır. Metotreksatın immünomodulatör etkisi poliaminlerin sentezindeki inhibisyon ile ilişkili olabilir.¹¹

2.3.3.2. Farmokokinetik Özellikleri

Metotreksat, folatın aktif transportu ile rekabete girerek hücre içine girer. Karaciğerde diğör folatlar gibi poliglutamasyona uğrar. Poliglutamasyon sonrası metotreksat hücre içinde uzun süre kalabilir.²

Metotreksatın gastrointestinal sistemden emilimi doza bağımlıdır ve gıdalardan etkilenip etkilenmediğı hakkındaki bilgiler çelişkilidir. Emilimden 1-2 saat sonra serumda en yüksek seviyesine ulaşır. Plazmada yaklaşık %50'si serum proteinlerine bağlanır ve proteine bağlanan maddelerle rekabete girer. Verilen dozun %60-90'a kadar olan kısmı, 48 saat içinde değışmeden idrarla atılır. Metotreksatın vücuttan atılımının çoğı glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla böbreklerden, az bir kısmı da safra yolları ile karaciğerden gerçekleşmektedir. Bu nedenle renal kan akımını azaltan, nefrotoksik ya da zayıf organik asit yapısındaki ilaçlarla birlikte kullanımı, renal atılımı azaltarak ciddi toksisiteye neden olabilir. Metotreksatın %3'ü santral sinir sistemine geçebilmektedir.²

Metotreksatın eliminasyonunun böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk nedeniyle yavaşlaması ilacın kemik iliğı, gastrointestinal epitel ve cilt üzerindeki toksik etkilerinin artmasına neden olur. Metotreksatın plevral ya da peritoneal kavite gibi vücut boşluklarına dağılımı yavaştır. Ancak, asit ya da plevral efüzyon gibi durumlarda, bu

bölgeler ilaç deposu gibi davranıp ilacın plazmaya yavaş salınımına neden olur. Bu nedenle plazma konsantrasyonundaki artış devam eder ve daha ciddi toksisite bulguları gelişebilir.²

İlacın kanser hücre membranından geçişinin kolaylaştırılması amacıyla metotreksatın yüksek dozlarda uygulanması gündeme gelmiştir. Hücre içinde ilacın konsantrasyonunun artması ile DHFR artışından ya da metotreksata DHFR'nin afinitesinin azalmasından kaynaklanan direncinin de aşılabacağı düşünülmektedir. Yüksek doz metotreksat ile hücrede poliglutamatların oluşumu ve ilacın etki süresinin artması hedeflenmektedir.²

Çok sayıda ilaç metotreksat ile etkileşime girmekte ve metotreksatın emilimini veya atılımını etkilemektedir. Diğer antifolat ajanlardan olan trimetoprim-sulfametaksazol ile birlikte alımı aşırı folat yetersizliğine neden olurken, salisilatlarla birlikte alımı kan serumundaki serbest ilaç düzeyini arttıracığından toksik etkilerde artışa neden olabilmektedir. Bunun yanında ilacın etkileri dışardan verilen lökovorin (kalsiyum folinat) tarafından antagonize edilir.²

Metotreksat, diğer kemoterapötikler gibi tümör hücreleri için çok az seçiciliğe sahiptir. Normal dokuda, özellikle gastrointestinal epitelde ve kemik iliğinde ciddi toksik etkilere neden olmaktadır. Goldin, metotreksat ile uyarılan metabolik bloğu atlamak için indirgenmiş folatlar -folik asit, folinik asit, N5-formil-tetrahidrofolat, sitrovorum faktörü olarak da adlandırılır- kullanarak normal doku hücrelerinin toksisiteden kurtarılması kavramını geliştirmiştir.¹⁴ Lökovorin DHFR'de bağlanma yerleri için metotreksat ile rekabet ederek normal doku hücresinde metotreksat yan etkilerini engellemektedir. Metotreksat toksisitesinden korunmak için, metotreksat infüzyonundan 24-36 saat sonra tedaviye başlanması gerekmektedir. Kalsiyum folinat 6 saatte bir 10-15 mg/m² oral veya 5-15 mg/m² intravenöz, olarak uygulanabilir. Metotreksat düzeyi <0.05 µmol/L olana kadar tedaviye devam edilmelidir.¹⁵

2.3.3.3. Yüksek Doz Metotreksat Tedavisi

İntravenöz olarak 500 mg/m² ve daha üzerindeki dozlar, yüksek doz metotreksat olarak tanımlanmaktadır.⁸ Yüksek doz metotreksat ALL, osteosarkom, lenfomalar da dahil olmak üzere çeşitli erişkin ve çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Hastaların %2-%12'sinde akut böbrek hasarı gibi önemli bir toksik

etkiye neden olmaktadır. Önleyici stratejilere rağmen akut böbrek hasarı oluştuğunda, intravenöz hidrasyonun artırılması, yüksek doz lökovorin ve glukarpidaz tedavisi ile diyalize gerek kalmadan böbrek toksisitesinin düzeltilmesi sağlanabilir.⁸ Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde kullanılan kemoterapi protokollerinde yüksek doz metotreksat uygulamalarında ilaç 1-12 gram/ m² arasında değişen dozlarda ve 4-36 saat arasında değişen infüzyon süreleri ile intravenöz yolla kullanılmaktadır. Ayrıca lösemilerin idame protokollerinde ise daha düşük dozlarda oral yolla uygulanmaktadır.²

2.3.3.4. Yan Etkiler

Metotreksatın çok sayıda yan etkisi vardır ve genellikle şiddetlidir. Toksisitenin ilk belirtileri ağızdaki ağrı ve ülserasyonlardır. Kemik iliği supresyonu sonucu anemi, trombositopeni, lökopeni ve nötropeni görülebilmektedir. Nötropeniye sekonder olarak enfeksiyonlara artmış duyarlılık sözkonusudur. Radyoterapi ile birlikte intraketal yolla uygulandığında ateş, baş ağrısı ve ense sertliği gibi belirtilerle karakteristik kimyasal bir araknoidit tablosu ortaya çıkar. Uygulamadan 2-3 hafta sonra motor paralizi, kraniyal sinirlerde paralizi, konvülsiyonlar ve koma görülebilir. Santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler, radyoterapi ile şiddetlenmektedir.²

Metotreksat tüm dozlarda hepatotoksisite potansiyeline sahiptir. İntravenöz infüzyonla tedavi edilen hastalarda, metotreksatla indüklenen hepatotoksisite görülmektedir ve bu genellikle akut transaminaz yüksekliği şeklindedir. Yüksek doz metotreksat alan hastaların %60-80'inde akut transaminaz yüksekliği görülür ve genellikle bir-iki hafta içinde karaciğer fonksiyonları normale döner. Hepatik fibrosis özellikle uzun süreli düşük doz metotreksat kullanımı sonrasında görülmektedir.²

Teratojen etki nedeniyle metotreksat kullanımı tüm gebelik döneminde kontrendikedir. Gonadlar üzerinde de toksik etkilir, spermatozoidlerde değişime ve oligospermiye neden olmaktadır. Sindirim sistemi mukozasında inflamasyon oluşturmasıyla bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı, gastrointestinal sistemde kanamaya yol açabilir. Yüksek dozda uygulanması alopesi, ciltte eritem, deskuamasyon ve fotosensitiviteye sebep olurken, düşük dozlarda saçlarda seyreilmeye neden olur.²

Metoreksat ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen akciğer toksisitesi, aşırı duyarlılık pnömonisidir. Bu çoğu zaman uzun süreli oral tedaviden sonra ortaya çıkmasına rağmen, yüksek doz metotreksat tedavisi sonrasında da görülebilir. Dispne,

kuru öksürük, ateş, oskültasyonda krepitan raller, hipoksemi ve etkilenen hastaların yarısına kadar periferik kan eozinofili ile kendini gösterir. Yaygın interstisyel akciğer opasiteleri en erken radyografik bulgulardır ve hızla yamalı asiner konsolidasyona kadar ilerleyebilir.¹⁶

Düşük dozlarda metotreksat nefrotoksik olmamakla birlikte, yüksek dozda nefrotoksik etki gösterebilmektedir. Metotreksat böbrek tübüllerinde çökerek doğrudan tübülöpati yapmaktadır. Metotreksat ve metabolitleri, asit pH'da az çözünür olduğundan asit idrar varlığında tübülde birikerek idrar akış hızını düşürür. Metotreksat eliminasyonu yetersiz olduğunda, yüksek plazma konsantrasyonları devam eder. Ayrıca metotreksat, her uygulama dozundan sonra 6-8 saat içinde kendiliğinden düzelen, glomerüler filtrasyon hızında geçici olarak azalmaya neden olmaktadır. Bu durum afferent arteriolar veya mesangial vazokonstrüksiyon sonucunda gerçekleşmektedir. Metotreksatın nefrotoksik yan etkilerinden korunmak için idrar PH'sının yükseltilere alkali hale getirilmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla sodyum bikarbonatlı alkali hidrasyon (3000 ml/m²) tedavisi verilmektedir. İdrar pH'sını 5.0'den 7.0'ye yükseltmek, metotreksat çözünürlüğünü on kat artırır.^{2,17}

2.3.3.5. Metotreksat Metabolizmasında Etkili Farmakogenetik Özellikler

MTHFR metotreksat metabolizmasında görev alan enzimlerden biridir.¹⁸ MTHFR 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) geri dönüşümsüz olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür. 5-metil THF DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlar. 5,10- metilen THF ise deoksiüridilatın timidilata dönüşümünde kullanılırken, bir taraftan da pürin sentezi için 10-formil THF'ye okside olmaktadır. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon enzim aktivitesini azaltmaktadır.¹⁹ En yaygın olanı C677T polimorfizmidir ve valin aminoasidinin alaninin yerini alması sonucu gelişmektedir. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metilen THF düzeyi azalmakta, 5,10- metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır.²⁰ Hiperhomosisteinemi ve homosisteinürinin ortaya çıktığı ciddi MTHFR eksikliğinde, periferik nöropati, gelişme geriliği, hipotoni, inme ve tromboz gibi klinik bulgular görülür. MTHFR eksikliğinin hafif olduğu durumlara popülasyon genelinde oldukça sık rastlanmakta olup, özellikle arteriyel trombotik hastalıkların oluşumunda bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir.²¹

Mutant T allelinin, nöral tüp defektleri için risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Yine nöral tüp defektlerinde kan folat seviyesinin düşük olması da önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar, MTHFR polimorfizmi ile birlikte oluşan folat eksikliğinin, nöronal gelişimi etkilediği ve nöral tüp kusuru oluşumunu arttırdığını göstermiştir.²² MTHFR polimorfizminden kaynaklanan azalan enzim aktivitesi, tümör süpressör genlerin stabilitesini ve hipometilasyonunu etkiler. Akciğer kanserli hasta örnekleri ile yapılan çalışmalarda, 677T allelinin, bir tümör süpressör gen olan p16'nın ekspresyonunun artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²³ 677T allelinin, muhtemelen, yeterli folat alımı ile bireylerde timin ve pürin sentezi için artan 5,10 metilentetrahidrofolat düzeyi oluşturarak, koleraktel kanser riskini azalttığı ileri sürülmüştür. 677T allelinin akciğer kanseri, lösemi ve kolon kanserine karşı koruyucu bir potansiyeli olduğu açıklanmasına rağmen, aynı durumun endometrium ve over kanseri gibi diğer kanser tipleri için geçerli olmadığı açıklanmıştır.²² Servikal intraepitelial kanserli kişiler ile yapılan bir çalışmada da 677 TT ve CT genotip sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir.²⁴

Metotreksatın sitotoksik etkisini oluşturmasında hedef enzimlerden olan MTHFR enziminin düzeylerindeki bu kişisel farklılıkların hem ilaç etkinliğini hem de toksisitesini etkileyebileceği düşünülmektedir. MTHFR enzim aktivitesinin düşüklüğü durumunda yolak, 5,10 metilen tetrahidrofolat için yarışmacı enzim olan timidilat sentaz (TS) yönüne kaymakta ve TS aktivitesini artırmaktadır. Bu enzim metotreksatın hedef enzimlerinden biridir ve TS aktivitesinin artışı metotreksat direnci ile sonuçlanmaktadır. Bu da metotreksat etkinliğinin azalmasıyla sonuçlanmaktadır. Bu alanda ilk geniş kapsamlı çalışmalardan biri Krajnovic ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada, MTHFR ve metilen tetrahidrofolat dehidrogenaz (MTHFD1) polimorfizmlerinin tedavi cevabına etkileri 'Dana-Farber Cancer Institute (DFCI)' protokolüne göre tedavi gören 201 ALL'li çocukta araştırılmış; gerek MTHFR T677/A1298 haplotipinde gerekse MTHFD1 A1958 polimorfizminde olaysız sağ kalım daha düşük bulunmuştur.²⁵ Her iki genetik değişikliğe de TS 3R polimorfizminin eşlik etmesi durumunda, artmış TS düzeyleri ile birlikte, olaysız sağ kalımda daha da yüksek derecede bir düşüş gözlenmiştir. 'Children's Cancer Group (CCG)'un bir çalışmasında ALL tanılı 520 çocuk hasta değerlendirilmiş ve MTHFR C677T aleli taşıyan hastalarda relaps oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca MTHFR polimorfizminin, 7.

gün kemik iliği cevabı gibi diğer relaps belirleyicilerinden daha iyi oranda relaps olasılığını gösterdiği bulunmuştur.²⁶

MTHFR polimorfizmlerin toksisiteye etkisi de klinik çalışmalarla araştırılmıştır. MTHFR aktivitesinde azalma ile 5-metil-tetrahidrofolat havuzu azalmakta ve daha az homosistein metilasyonuna ve daha az oranda DNA metilasyonuna neden olmaktadır. Bu mekanizmanın da metotreksat toksisitesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Metotreksata bağlı gelişen nörotoksitenin hiperhomosisteinemiye bağlı olduğu daha önce gösterilmiştir.²⁷ Fakat bu çalışmaların aksine Aplenc ve arkadaşlarının çalışmasında C677T polimorfizminin artmış toksisite veya enfeksiyon ile ilişkini gösterilememiştir.²⁶

2.4. Metotreksatın Çocukluk Çağında Sıklıkla Kullanıldığı Malign Hastalıklar

2.4.1. Akut Lenfoblastik Lösemi

Akut lösemiler, hematopoetik progenitör hücrelerin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen hastalıklardır. Aşırı çoğalma kabiliyeti gösteren lösemik hücrelerin kemik iliğini, periferik kanı ve diğer dokuları infiltre etmesi sonucunda belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır.²⁸

Akut lösemiler, akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. Mikst dizi akut lösemiler ise bu iki ana grubun özelliklerini birlikte taşır.

2.4.1.1. Genel Epidemiyolojik ve Klinik Özellikler

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), prekürsör B ya da T hücre dizisinin proliferasyonu ile karakterize birbirleriyle biyolojik devamlılık özelliği gösteren neoplastik lenfoid hastalık grubudur. Doku tutulumlu vakalarda kemik iliğinde blast oranı %20'nin altında ise lenfoblastik lenfoma, blast oranı %20'nin üstünde ise ALL olarak tanımlanmaktadır. Lenfoblastik lenfoma hastalarının %90'ı T hücre fenotipli tümörler gösterirken, gerçek prekürsör B hücre fenotipli LBL çok nadirdir.²⁸

Akut lösemilerin %72'sini ALL oluşturur. ABD'deki beyaz ırktaki çocuklarda yıllık insidansı 3-4/100.000 olup, her yıl 4900 yeni tanı ALL hastası saptanmaktadır.²⁸

Çocukluk çağında ALL en sık 2-5 yaş arasında görülmektedir. Etnik köken ve ırklar arasında da farklılıklar mevcuttur. ABD’de ALL insidansı, beyaz ırkta siyah ırka göre daha yüksektir. Erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmekte olup, özellikle pubertal dönemde bu fark daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır.²⁹

ALL’de semptomlar akut olarak başlayabileceği gibi haftalar içinde ilerleyen ya da tekrarlayan bulgular şeklinde de kendini gösterebilmektedir. Tümör yükü ve kemik iliğinin baskılanma derecesiyle ilişkili olarak belirti ve bulguların ortaya çıkış şekli değişkenlik gösterir. Semptomlar genellikle kemik iliğinin yetersizliği ile ilişkilidir. Ateş, enfeksiyonlar, halsizlik, çabuk yorulma, kemik ağrısı, peteşi-purpura, diş eti kanamaları, eklem veya karın ağrısı, lenfadenopati ile hepatosplenomegali en sık görülen bulgulardır. T-ALL vakalarının %50-60’ında mediastinal kitle ve buna sekonder vena kava superior sendromu mevcuttur. Nadiren testis veya SSS tutulumuna ait baş ağrısı, kusma gibi belirtiler ile başvurabilirler.³⁰

2.4.1.2. Laboratuvar Bulguları

Anormal lökosit sayıları, trombositopeni ve anemi kemik iliğinin lösemik hücrelerce infiltrasyonu sonucunda ortaya çıkar. Lökosit sayısı artmış, normal ya da azalmış olabilir. Lökopenili hastalarda periferik yaymada blastlar çok azdır ya da hiç olmayabilir. Hastaların %10-15’inde hiperlökositoz ($>100.000/\text{mm}^3$) görülür. Belirgin granülositopeni (mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$) ise %40 oranında hastada görülür.³¹

Hastaların %92’sinde görülen en yaygın bulgu trombositopenidir. Lösemide izole trombositopeni çok nadir olduğu için immün trombositopeniden ayırt etmek güç değildir.³¹ Anemi hastaların %75’inden fazlasında görülmekte olup, normokrom normositik bir anemidir. Retikülosit sayısı normal veya düşük olabilir. T hücreli lösemilerde anemi ya da trombositopeni genelde görülmez veya hafif seyirlidir. Düşük hemoglobin düzeyleri löseminin yavaş ilerlediğini, yüksek hemoglobin düzeyi ise blastların çoğalma zamanının hızlı olduğu bir lösemiye düşündürür. Lösemilerde kemik iliğinde genellikle %80-100 oranında blast bulunur. Kemik iliğinde blast oranının %5’i aştığı her durumda mutlaka lösemi akla gelmelidir. Tanı için kemik iliğinde %25’ten yüksek blast oranı gereklidir. Blastların tiplendirilmesi için kemik iliği örneğinin mutlaka histokimyasal, immünofenotipik ve sitogenetik incelemesi yapılmalıdır.³¹

Artmış lösemik hücre yükü, sıklıkla pürin anabolizma ve katabolizması yolu ile serum ürik asit düzeylerinde artışa neden olur. Hiperüriseminin nefropati ve böbrek yetmezliği gibi yan etkileri, sıklıkla tedaviye başladıktan sonra hücre yıkımına bağlı görülmektedir. Yeterli hidrasyon, alkalizasyon sağlanıp; ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol veya rasburikaz, hiperürisemi ve buna bağlı komplikasyonları önlemek için kullanılmaktadır.²⁸ Serum LDH düzeyi de lösemik hücre yükünün göstergelerindendir ve genellikle kötü prognozla ilişkilidir.³²

2.4.1.3. Tanı

Hastalara ALL tanısı fizik muayene, hemogram, periferik yayma, kemik iliğinin morfolojik ve immünofenotipik olarak incelemesi ile konulur. Başvuru esnasında total lökosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'den az olan birçok hastada lösemi hücreleri başta atipik lenfosit olarak değerlendirilmekte; ancak ayrıntılı inceleme yapıldığında bu hücrelerin malign bir klona ait olduğu anlaşılmaktadır. Periferik yaymadaki hücreler lösemi şüphesini uyandırıyorsa kesin tanı için hemen kemik iliği incelenmesi yapılmalıdır. Kemik iliğinde %25 veya daha yüksek oranda lenfoblast görüldüğünde ALL tanısı kesinlik kazanır. Kemik iliğinde fibroz veya çok yoğun lösemik infiltrasyon aspirasyona engel olabilir. Bu hastalarda kemik iliği biyopsisi gereklidir. Biyopsi yapılan dokunun imprint ile hazırlanan preparatları morfolojik tanı için boyanabilir. Akciğer grafisinde mediastinal genişleme, kitle varlığı T hücre tipini destekler. Elektrolitler, LDH, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri incelenmelidir. Özellikle blast yükünün fazla olduğu hastalarda tümör lizis riski açısından ürik asit, potasyum, kalsiyum ve fosfor değerlerinin takibi önemlidir. Tanıda ilk BOS alımı dikkatli yapılmalı, travmatik işleminden kaçınılmalıdır.³³

2.4.1.4. ALL Sınıflama

ALL sınıflaması morfolojik, immünolojik ve sitogenetik olarak yapılmalıdır.

2.4.1.4.1. Morfolojik Sınıflama

ALL'de hücre büyüklüğü, nükleus/sitoplazma oranı, nükleer şekil, nükleol sayısı, sitoplazmik boyanma yoğunluğu, sitoplazmik granül varlığı, nükleer granüler çıkıntı ve nükleer kromatin karakteri gibi morfolojik özelliklere göre sınıflandırma yapılması

düşünülmüştür. Fransız, Amerikan ve İngiliz bir grup hematolog tarafından akut lösemi French-American-British (FAB) sınıflaması oluşturulmuştur.³⁴ FAB yöntemi lenfoblastları 3 tipte sınıflandırır. Tablo 2.3’de lenfoblastların özellikleri verilmiştir. ALL’nin %85’ini ALL L1, %14’ünü ALL L2, %1’ini ALL L3 oluşturmaktadır.²⁸ ALL L1’de daha yüksek remisyon oranı ve daha uzun hastalıksız yaşam süresi görülür.³⁴ ALL L3 ise kötü prognozla ilişkilidir.²⁸

Tablo 2.3. Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması³⁴

Hücresel özellikler	L1	L2	L3
Hücre büyüklüğü	Küçük hücreler çoğunlukta	Büyük, farklı büyüklükte	Büyük, heterojen
Çekirdek kromatin	Homojen	Heterojen, değişken	İnce noktalanma tarzında
Çekirdek şekli	Düzgün, bazen çentikli	Düzensiz genelde çentikli	Düzgün oval veya yuvarlak
Çekirdekçik	Görülmez veya küçük belirsiz	Bir veya birden fazla, büyük	Bir veya birden fazla, veziküler
Sitoplazma	İnce	Değişken genellikle büyük	Büyük
Sitoplazmik bazofil	Az veya orta nadiren koyu	Değişken bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmada vakuoller	Değişken	Değişken	Genellikle belirgin

2.4.1.4.2. İmmunfenotipik Sınıflama

İmmunofenotipik sınıflama, 1970’lerin başında kullanılmaya başlanmış olup, 3 tip yüzey antijeni bulunmuştur. Buna göre T hücreli, B hücreli ve non T/non B hücreli olarak sınıflandırılmıştır. Çocukluk çağı ALL’lerinin %80-85’i B hücre ilişkili antijenleri ve B hücre prekürsörlerini bulundurmaktadır. Sitoplazmik immünglobulin varlığı, B ALL hücrelerinin farklılaşma düzeyini belirlemek için yararlı bir işaretleyici olmuştur.³⁵ Sitoplazmik immünglobulin varlığı pre-B ALL vakalarının yaklaşık %20-30’unda görülmektedir.²⁸ Enzimatik gelişmeler ve monoklonal antikorların “multiparameter fluorescence activated cell sorter (FACS)” makineleri kullanılarak floresan yolla işaretlenmesiyle, hastalığın sınıflanmasında çok önemli bir aşama kaydedilmiştir. İmmünolojik sınıflamada kullanılan yaklaşık 200’den fazla monoklonal antikor mevcuttur.²⁸

Avrupa Lösemi İmmünolojik Sınıflama grubunun (EGIL) kriterlerine dayanılarak pro-B ALL tanısı için; TdT ve CD19’un pozitif, CD10, sitoplazmik IgM (cyIgM) ve yüzey İmmünoglobulin (sIg) negatif olması; Common B ALL tanısı için TdT, CD19,

CD10 pozitif ve cyIgM, sIg negatif; pre-B ALL tanısı için TdT, CD19 pozitif, CD10 pozitif veya negatif, cyIgM pozitif, sIg negatif olması esas alınır. Pre T-ALL tanısı için ise TdT, cyCD3, CD7 pozitifliği olmalıdır. Miyeloid ekspresyon gösteren ALL tanısı için lenfoblastlarda miyeloid antijenlerinden (CD13, CD33, CD65s) bir veya daha fazlasının %20'den yüksek oranda pozitifliği gerekmektedir.³⁶

İmmünofenotip olarak, hastaların %80'ini pre-B ALL oluşturmaktadır. Sitoplazmik immüoglobulin pozitif pre-B ve CALLA pozitif common ALL olarak ikiye ayrılır. Olgun B hücreli ALL tüm ALL hastalarının %1-2'sini oluşturur. Erkeklerde daha sık olup, biraz daha büyük çocuklarda görülür. Blastlar L3 tipindedir, LDH düzeyi yüksek ve SSS tutulumu sıktır. Yüzey immüoglobulin taşırlar ve Burkitt lenfoma gibi tedavi edilirler.²⁸

B ALL'lerin alt gruplarında prognostik farklılıklar bulunmaktadır; matür B hücreli ALL, erken B hücre alt gruplarına göre daha kötü prognoz göstermektedir. Ayrıca CALLA (+), (CD10+) ALL ise CD10(-)'e göre daha iyi prognoz göstermektedir.²⁸

ALL hastalarının %15-20 sini T hücreli ALL oluşturur. T hücreli ALL adölesan erkeklerde sık görülür. Hasta yaşı ve lökosit sayısı yüksektir. Ekstramedüller hastalık sık görülür. Son yıllarda yoğun kemoterapi ile daha iyi tedavi sonuçları elde edilmiştir.³¹

2.4.1.4.3. Sitogenetik Sınıflama

Sitogenetik Sınıflama; prognoz açısından önemli veriler elde edilen bir alt sınıflamadır. Günümüzde yeni yöntemlerle lösemik hücrelerdeki sitogenetik bozukluklar daha kolay olarak saptanmaktadır. Mikroarray yöntemlerle ekspresyon profiline göre lösemi sınıflandırması yapılmaktadır. Bu yöntem lösemi hücrelerinin tipinin ve RNA miktarının analizine dayanmaktadır. Prognoz için 6 tane önemli sitogenetik alt grup vardır; t(12;21), Ph(+) ya da t(9;22), t(1;19), t(4;11), T-ALL ve hiperdiploidi (50 kromozomdan daha büyük) varlığıdır.⁴⁹ ALL'de tanımlanan sitogenetik bozukluklar; kromozom sayısal bozuklukları (ploidi) ve yeniden düzenlemeleri içermektedir.²⁸ ALL'nin morfolojik, sitogenetik ve immünolojik sınıflaması Tablo 2.4'te verilmiştir.³⁷

İlk tanımlanan translokasyonlardan olan t(9;22) (q34;q11) (Philadelphia kromozomu) kötü prognozla ilişkilidir. Çocukluk çağı lösemilerinde yaklaşık %5, erişkin lösemilerinde ise %20-30 civarında görülmektedir. Philadelphia kromozomu çocukluk çağında T ALL ve prekürsör B ALL’ de gösterilmiştir. İleri yaş, yüksek lökosit sayısı ve L2 morfolojisi ile birlikteliği daha sıktır. Santral sinir sistemi tutulumu, düşük remisyon oranı ve erken nüks ile ilişkilidir. Bu nedenle bu hastalarda ilk remisyonda kemik iliği transplantasyonu önerilmektedir.²⁸

Tablo 2.4. ALL’nin morfolojik, sitogenetik ve immünolojik sınıflaması³⁷

	İmmünolojik Belirteçler							Karyotip
	FAB	CD2	CD7	CD10	CD19	TdT	cIg	
ProB-ALL	L1, L2		-	+	+	+	-	t(4;11), t(9;22)
C-ALL	L1, L2		-	+	+	+	-	6q-, del(12) veya t(9; 22)
PreB-ALL	L1		-	+	+	+	+	t(1;19), t(9;22)
B-ALL	L3		-	±	+	-	-	t(8;14), t(2;8), t(8;22)
T öncül ALL	L1, L2	+	+		-	+		t/del(9p)
T-ALL	L1, L2	+	+		-	+		6q-

* CD 10 genellikle t(4;11) olgularında negatif, t(9;22) olgularında pozitifdir.

* +, pozitif, -, negatif; sembol olmaması herhangi bir tanımlama yapılmadığını belirtir.

* FAB, French-American-British sınıflaması; TdT, terminal deoksineukleotidil transferaz

2.4.1.5. Prognostik Faktörler

ALL hastalarında erken tanı ve tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulguları prognostik öneme sahiptir. Modern tedavi stratejilerinin uygulanması için, bu faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Buna göre hastalar farklı risk gruplarına ayrılarak tedavi edilir.

* **Yaş:** Tanı yaşı önemli bir prognostik faktördür. “Children Oncology Group (COG)” değerlendirmesine göre 1-10 yaş arası düşük, 1 yaş altı ve 10 yaş üstü yüksek, 13 yaş üstü hastalar ise çok yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Alman “Berlin Frankfurt Münster (BFM)” çalışma grubu ise 1-6 yaş arasındaki hastaları düşük risk olarak kabul etmiştir.³⁸

Adolesan çocuklarda T hücreli ALL sıklığı daha yüksek olup, hiperdiploidi ve TELAML1 pozitifliği gibi iyi prognostik faktörler daha az görüldüğü için prognoz kötüdür. Ancak risk gruplarına göre kemoterapi yoğunluğun düzenlenmesinden sonra pre-B ALL’lere yakın kür şansı elde edilmektedir.³⁸

* **Lökosit sayısı:** Tanı anında saptanan lökosit sayısı, yapılan tüm çalışmalarda prognostik önemini korumaktadır. COG’ye göre tanı anında lökosit sayısının

50.000/mm³ altında olması standart risk, 50.000/mm³ üzerinde olması ise yüksek risk kabul edilmektedir. BFM grubu çalışmalarında lökosit sayısının 20.000/mm³'ün altında olması standart risk olarak kabul edilir. Ancak düşük risk grubu için belirlenmiş tek bir değer yoktur.³⁸

* **İmmüfenotip:** T hücreli ALL'de lösemik hücreler metotreksat ve sitarabin gibi kemoterapötiklere dirençli olduğundan prognoz kötüdür. Yüksek riskli gruplarda kemoterapinin yoğunlaştırılması (metotreksat dozu 5 gr/m²'ye çıkarılarak) ile standart ve orta risk gruplarına yakın sağ kalım oranları elde edilmiştir. CALLA + pre-B ALL prognostik açıdan en iyi immünolojik gruptur.³¹

* **Kemoterapiye Duyarlılık:** Günümüzde tedaviye yanıt hem lösemik hücrelerin genetiğini hem de hastanın farmakodinamik ve farmakogenetik özelliklerini yansıttığından diğer tüm klinik veya biyolojik faktörlerden daha önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Akut lenfoblastik lösemnin değişik alt gruplarında prognozun farklı olması primer olarak lösemik hücrelerin kemoterapiye dirençli olmaları ile ilişkilidir. Hiperdiploid karyotipteki hücrelerin kemoterapiye duyarlılığı buna örnektir. Hiperdiploidi olan blastik hücrelerin %97'den fazlasında 21. kromozomun 3 veya 4 kopyası vardır. Metotreksatın hücre içine taşınmasında etkin olan gen bu kromozom üzerinde yer almaktadır. Bu yüzden hiperdiploidi gösteren hücrelerin kemoterapiye yanıtları oldukça iyidir.³⁹

* **Lösemik Hücrelerin Genetiği:** Çocukluk çağı ALL'lerinde kromozom sayısı ve yapısında sitogenetik anomali sıklık ve prognostik öneme sahiptir.²⁸. Sitogenetik durum ve blastlardaki metotreksat metabolizması arasında ilişki bulunmaktadır. Hiperdiploid lenfoblastlarda, artan miktarlarda metotreksat ve metotreksat poliglutamatları birikir ve bunlar düşük ploidi gösteren lösemik hücreler ve normal hücrelere göre daha yüksek bazal apoptotik orana sahiptir.⁴⁰

Pre-B ALL, hiperdiploidi gösteren (lösemik hücrelerde kromozom sayısının 50'den fazla olması), TEL-AML1 füzyon geni t(12;21) pozitif hastalar düşük riskli hastalardır.^{38,41} Hipodiploidi (kromozom sayısı <45) çocukluk çağı lösemilerinin %2'den azında saptanır ve kötü prognozla ilişkilidir. Translokasyon t(4;11) 1 yaş altı lösemilerde %50, daha büyük çocuklarda %2 oranında pozitif olarak saptanmakta ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. MLL gen anomalisi gösteren ALL hücreleri steroid ve asparaginaza oldukça dirençli iken, sitarabin ve kladribin gibi nükleozid

analoglarına duyarlılık gösterir. Bu duyarlılık membran nükleozid taşıyıcısı olan ENT1'in artmış üretimi ile ilişkilidir.⁴²

Translokasyon t(9;22)'de 22. kromozom üzerindeki BCR geninin, 9. kromozomdaki ABL geni ile füzyon sonucunda anormal tirozin kinaz aktivitesi ortaya çıkar. Bu da proliferasyonda artış ve apoptozda azalmayla sonuçlanır. Bu translokasyonun sıklığı yaşla artmaktadır. Pediatrik BCR-ABL-pozitif ALL'de, BCR kırılma noktasında 190-kb (p190) protein üretimi olur ve bu, yetişkin KML hastalarında görülen proteinden (p210) farklıdır. Pediatrik ALL'de görülen t(9;22) genellikle ileri yaş, yüksek lökosit sayısı ve SSS tutulumu ile ilişkilidir.⁴³

E2A-PBX1 füzyon geni t(1;19) (q23;p13.3) sıklıkla tanı esnasında yüksek lökosit sayısı bulunması ile ilişkilidir ve pre-B sitoplazmik Ig pozitif hastaların %25'inde saptanır. Bu hastalara yoğun kemoterapi uygulanması önerilmektedir.³¹

*** Tedaviye Yanıt:** Tedaviye yanıt çok önemli bir prognostik faktördür. 4-6 hafta verilen indüksiyon tedavisi sonrasında remisyona girmeyen hastalarda nüks veya kısa süreli sağ kalım beklenmektedir.⁴⁴

14. günde yapılan kemik iliğinde rezidüel hastalığı olan hastalarda, tam remisyon oranı düşük olup, erken ya da geç nüks görülme olasılığı yüksektir.²⁸ Birinci ayın sonunda yapılan kemik iliği incelemesinde blast oranına göre 3 grup tanımlanmıştır. M1 %5'in altında blast oranını; M2 %5-25 arasında blast oranını; M3 ise %25'in üstünde blast oranını göstermektedir.⁴⁶ (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. BFM protokollerinde minimal rezidüel hastalık bakılmayan merkezlerde 15 ve 33. Gün kemik iliği blast oranına göre tedavi planı⁴⁶

TANI			
8. gün	1-5 y ve Bk <20.000 ve 8. gün blast < 1.000	yaş<1 veya ≥6y veya BK≥20.000 ve 8. Gün blast<1.000	t(9,22), t(4,11) veya 8. Gün blast≥1.000
15. gün	M1/2 M3	M1/2 M3	M1/2/3
33. gün	M1 M2/3	M1 M2/3	M1/2/3
Risk grupları	standart risk	orta risk	yüksek risk
Hasta oranı	%33	%48	%19
Nüksler	%14	%38	%48

Bazı çalışmalar nütrisyonel durumun da önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. Tanı anında yetersiz beslenmeye bağlı olarak boy ve kilonun normalin 2

standart sapma altında olduğu hastalarda erken mortalite oranının daha yüksek olarak saptanmıştır.⁴⁷

*** Minimal rezidüel hastalık**

Lösemi hücrelerine spesifik DNA, RNA ya da antijenlerin taranması ile morfolojik olarak saptanamayan blastların tespit edilmesi ile minimal rezidüel hastalık (MRD) kavramı doğmuştur. MRD için en sık kullanılan iki yöntemden ilki anormal immünofenotiplerin akım sitometrisi ile tespiti, diğeri ise lösemi ile ilişkili moleküler hedeflerin taranmasıdır.⁴⁸ (örneğin BCR-ABL, TEL/AML1, klona spesifik immünglobulin ve TCR gen düzenlemeleri). Bu iki yöntemin sensitivitesi farklıdır. Flow akım sitometri ile %0.01 lösemi hücresi saptanabilirken ASO-PCR (allel spesifik oligonükleotid-polimeraz zincir reaksiyonu) bazlı analizlerde ise lösemi hücresi saptama duyarlılığı 10^{-4} ila 10^{-6} oranındadır. Bu nedenle uygulanması daha zor ve daha pahalı olmasına rağmen araştırmacıların büyük çoğunluğu PCR kullanılan metodları seçmektedir.⁴⁹ Özellikle kantitatif MRD analizleri ile risk sınıflaması yapılabilmektedir. Tedavi süresince MRD düzeylerinde düzenli düşüş iyi prognozla ilişkili iken, yüksek seyreden MRD düzeyleri de nüksün erken habercisidir. Son yıllarda yeni bir yöntem olan, hızlı sonuç vermesi ve düşük maliyetli olması nedeniyle diğeri yöntemlere göre avantajlı olan yeni nesil dizileme (next generation sequencing-NGS) yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Yeni nesil dizileme yöntemi ile hem rezidüel hastalık saptanmakta hem de geri kalan hücrelerin immün repertuarı hakkında bilgi elde edilmektedir.⁴⁹

Remisyon indüksiyon tedavisinden sonra tam remisyon sağlanan hastalarda MRD %0.01'den daha düşük ise prognozun çok iyi olacağı öngörülebilir. Ancak remisyon indüksiyon sonunda %1'den daha yüksek veya tedaviden sonraki herhangi bir dönemde %0,1'den daha yüksek MRD'de relaps riski oldukça yüksektir.⁴⁸

2.4.1.6. Tedavi

Tedavi remisyon indüksiyon, konsolidasyon, gecikmeli yoğunlaşmış tedavi (bazen reindüksiyon ve rekonsolidasyon olarak ikiye ayrılabilir) ve idame tedavi olarak 4 bölüme ayrılır.

Standart tanımı gereği remisyon, fizik muayene, periferik kan ve kemik iliğinde lösemik bulguların bulunmamasıdır. Bu tedavinin amacı, laboratuvar değerlerinin,

klirik bulguların ve kemik iliğindeki lösemik bulguların düzelmesidir. Tedavi ile kemik iliğindeki lenfoblastların %5'in altında olması, periferik kan değerlerinin normal değerlere gelmesi hastanın remisyona girdiğini göstermektedir.³¹ Remisyon tedavisinde glukokortikoidler ve vinkristin içeren ikili ilaç kombinasyonu ile %85 remisyon sağlanmasına rağmen, L-asparaginaz, antrasiklin ya da her ikisinin eklenmesi ile %95 remisyon sağlanabilmektedir.⁵⁰

ALL tedavisinde verilen sistemik antilösemik ilaçların kan beyin bariyerinden geçememesi ve buna bağlı olarak SSS nükslerinin görülmesi nedeni ile SSS profilaktik tedavisi önem kazanmıştır. Santral sinir sistemi nükslerinin önlenmesi amacıyla radyoterapi (RT), intratekal tedavi (IT) ve yüksek doz sistemik tedavi kombinasyonu kullanılmaktadır.^{28,31}

Konsolidasyon tedavisi remisyon-indüksiyon tedavisi sonrasında uygulanan yoğun bir tedavidir. Birçok tedavi protokolünün birleşenini içermekte olup, özellikle yüksek riskli hastalarda önemlidir. Tedavide IT ve yüksek doz kemoterapi uygulanması ile remisyonun desteklenmesi amaçlanmaktadır. Hastanın risk grubuna göre tedavi yoğunluğu değişebilmekte olup, genellikle 6-8 ay yoğun tedavi uygulaması yapılır.²⁸

Reindüksiyon: Konsolidasyon tedavisinden sonra verilir.²⁸

İdame: Reindüksiyon fazının tamamlanmasından sonra nüksü engellemek için kullanılır. İndüksiyon ve konsolidasyonda kullanılan ilaç ve dozların idame için etkin olmadığı görülmüştür. İdame tedavide ise metotreksat ve 6- merkaptopürin (6-MP) kullanılmaktadır. İdame tedavisinin amacı remisyonun devamlılığını sağlamak ve relapsı önlemektir. BFM protokolünde haftada bir gün de 20 mg/m²'den metotreksat ve günlük 50 mg/m²'den 6-merkaptopürin oral olarak verilmektedir. İdame tedavisi 2 ya da 3 yıla uzatılabilmekte olup, erkeklerde relapsın fazla olması nedeniyle daha uzun süre ile verilmektedir.^{28,43}

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, genellikle ilk indüksiyon tedavisine iyi cevap vermeyen veya hematolojik relapstan sonra remisyon sağlanan hastalara uygulanır. Çocukluk çağı lösemilerinde, otolog kök hücre nakli etkin olmadığından yapılmamaktadır.⁴³

2.4.2. Hodgkin Dışı (Non Hodgkin) Lenfomalar

2.4.2.1 Genel Epidemiyolojik Ve Klinik Özellikler

Non hodgkin lenfomalar (NHL) B, T ve Natural Killer (NK) hücrelerinden köken alan lenfoid malignitelerdir. En sık lenf nodlarından kaynaklanmakla birlikte, dalak, timus, Waldeyer halkası, kemik iliği, barsak mukozası gibi lenfoid dokulardan da kaynaklanabilir. Tümör hücreleri immün sistem hücre gelişiminin farklı aşamalarında oluşan malign dönüşüm sonucu ortaya çıktıklarından çocukluk çağı NHL' leri farklı morfolojik, immünolojik ve klinik tablo gösterirler.⁵¹

Amerika Birleşik Devletleri ve gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı lenfomaları, lösemi ve santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinden sonra 3. sıklıkta görülen tümörlerdir ve 20 yaş altı malignitelerin %15'inden sorumludur.⁵²

Çoğunlukla nedeni bilinmemekle birlikte, erişkinlerde etiyolojide kronik inflamatuvar hastalıklar (Sjögren Sendromu, Çölyak Hastalığı, Romatoid Artrit), kronik enfeksiyonlar (MALT- H. Pylori ilişkisi gibi) gösterilmiştir. Bunun dışında Epstein-Barr virüs ilişkili Burkitt lenfoma, Human T Lenfotropik virüs 1(HTLV-1) ile ilişkili erişkin T hücreli lösemi/lenfoma, Human Herpes virüs 8 (HHV-8) ilişkili lenfomalar tanımlanmıştır.⁵³

Histopatoloji, immünoloji, sitogenetik ve moleküler biyoloji alanında ilerlemeler NHL' nin biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Klinik agresifliklerine göre düşük, orta ve yüksek grade tipleri vardır. Çocuklarda %90 yüksek grade iken, erişkinlerde çoğunlukla düşük veya orta gradeli NHL'ler görülür. Bu farklılığın immünolojik ve histolojik maturasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Çocuk ve ergenlerde görülen NHL'ler 4 histolojik alt grupta değerlendirilir: Burkitt lenfoma (Klasik ve Burkitt benzeri lenfoma) hastaların %40'nı, Lenfoblastik lenfoma (LBL) %30'unu, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBHL) %20'sini ve anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL) %10'unu oluşturmaktadır.⁵⁴

NHL etyolojisinde tanımlanmış en belirgin faktör immünsupresyon olup, bunun lenfoma riskini 50-100 kat kadar arttırdığı bilinmektedir. Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılan immünsupresif ilaçların tipi, kullanım süresi ve dozu ile ilişkili olarak NHL riski artmaktadır. Ayrıca Human İmmünodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonları da genel popülasyona oranla NHL riskini belirgin olarak artırır.⁵⁵

NHL sınıflanmasında WHO/REAL (World Health Organization/Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm) klasifikasyonu kullanılmaktadır (Tablo 2.6).⁵⁶

Tablo 2.6. NHL WHO/REAL sınıflaması⁵⁶

Prekürsör Hücreli Lenfoma: Lenfoblastik Lenfoma, T Hücreli/B Hücreli
Periferal B Hücreli Neoplaziler
• B Hücreli Kronik Lenfositik Lösemi/Küçük Lenfositik Lenfoma • B Hücreli Prolenfositik Lösemi • Lenfoplazmositik Lösemi • Mantle Hücreli Lenfoma • Foliküler Lenfoma • Ekstranodal Marjinal Zon B Hücreli Lenfoma • Nodal Marjinal Zon B Hücreli Lenfoma • Dalağın Marjinal Zon B Hücreli Lenfoması • Saçlı Hücreli Lösemi • Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma • Burkitt Lenfoma • Plazmasitom/Plazma Hücreli Myelom
Periferal T Ve NK Hücreli Neoplaziler
• T Hücreli Prolenfositik Lösemi • T Hücreli Granüler Lenfositik Lösemi • NK Hücreli Lösemi • Mikozis Fungoides/Sezary Sendromu • Periferal T Hücreli Lenfoma • Anjiyoimmünoblastik T Hücreli Lenfoma • Ekstranodal NK/T Hücreli Lenfoma, Tip(Anjiosentrik) • Enteropatik Tip T Hücreli Lenfoma • Hepatosplenik T Hücreli Lenfoma • Subkutan Pannikülit Benzeri T Hücreli Lenfoma • Anaplastik T Hücreli Lenfoma • Erişkin T Hücreli Lenfoma

2.4.2.2. Tanı ve Sınıflama

NHL tanısında laboratuvar ve radyolojik tetkikler kullanılmaktadır. Hemogram, elektrolitler, ürik asit, kalsiyum, fosfor, kreatinin, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, lomber ponksiyon ile alınan serebrospinal sıvıda sitoloji, hücre sayımı ve protein düzeyi incelemeleri boyun, toraks abdominal tomografi ve pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) tanıda evrelemede ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.⁵⁷

2.4.2.2.1. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)

Erişkinlerde lenfoma vakalarının %30'unu, pediatrik lenfoma vakalarının %20'sini DBBHL oluşturur. E/K oranı birbirine yakındır. Nodal ya da ektranodal olabilir. Vakaların %50'sinde tanı anında evre III/IV olarak tespit edilir. Çocuklarda

genellikle primer DBHL görülür. Büyük transforme lenfoid hücrelerden oluşur. Hücreler normal bir histiyositten daha büyüktür. Nükleusları normal makrofaj nükleusundan ya da normal lenfositin iki katından büyük neoplastik lenfoid hücrelerin diffüz proliferasyonu ile karakterizedir.⁵⁸ Nükleus konturları değişkenlik gösterir. Bu grupta lenfomalar mikroyarray teknolojiler ile aktive B hücre benzeri ve germinal merkez B hücre benzeri alt tiplere ayrılmıştır. Aktive B hücre benzeri tipi CD5 pozitif iken, germinal merkez B hücre benzeri tipi CD5 negatif ve CD10 pozitifdir. Yapılan çalışmalar çocukluk çağı DBBHL'lerin çoğunun germinal merkez B hücre benzeri olduğunu göstermiştir. Morfolojik varyantları arasında sentroblastik, monomorfik, polimorfik, immünoblastik, T-hücre/histiyosit zengin ve anaplastik yer almaktadır. CD19, CD20, CD22, CD79 α gibi B hücre belirleyicilerini ekspres ederler. Ki-67 ile saptanan proliferatif indeks %40'ın üzerindedir. Burkitt benzeri lenfomalarla ayırımında zorluk yaşanabilir. Bcl-2 pozitifliği varsa DBBHL lehine değerlendirilir. Ki67 ile %100'e yakın saptanan proliferatif indeks Burkitt/ Burkitt Benzeri Lenfoma (BuBuBL) lehinedir. Ancak DBBHL'de de çok yüksek proliferatif indeks olabileceği unutulmamalıdır. Kemik iliği tutulumu hastaların %16'sında görülür. İmmünglobülin ağır zincir geni sıklıkla mutasyona uğramıştır. Genetik olarak bcl-2 gen ekspresyonunda artış (+18q21 ilave bcl-2 gen kopyası), t(14;18), TP53 mutasyonu ya da delesyonu, nadiren t(8;14) gözlenir.⁴³

2.4.2.2.2. Burkitt/Burkitt Benzeri Lenfoma (BuBuBL)

Germinal merkez B hücrelerinden köken almaktadır. Endemik, sporadik ve immün yetmezlik ilişkili olmak üzere 3 klinik formu vardır. Çocukluk çağı lenfomalarının %50'sini oluşturur. Erkek/kız oranı 2-3/1'dir.⁵⁸ Endemik formunda çene ve fasial kemik tutulumu tipiktir. Sporadik formunda sıklıkla abdominal tutulum sık olur. Ekstranodal ya da nodal tutulum olabilir. En sık ileoçekal bölgede görülür. Hem endemik hem sporadik forma over, böbrek, meme gibi organların eşlik etmesi sıktır. İmmün yetmezlik ilişkili formunda nodal ve kemik iliği tutulumu sık görülürken Waldeyer Halkası ve mediastinal tutulum seyrektr.

Vakaların etiyolojisinde EBV, HIV, Malarya gibi uzun süreli B hücre aktivasyonuna neden olan etkenler sorumlu tutulmaktadır.⁵⁹ EBV ilişkisi endemik formda %100, sporadik formda <%30, immünyetmezlik ilişkili formda %25-40'dır.

EBV enfekte B hücrelerin T hücreler tarafından defektif regülasyonu sonucunda lenfoma geliştiği görüşü hakimdir. Kromozom 8q24 de bulunan myc genini içeren translokasyonlar patogeneizde rol oynamaktadır. Hücre siklusuna girişte ve apoptoza dahil olan genlerin aktivasyonunda myc translokasyonu rol oynar. Morfolojik varyantları, klasik, plasmatisitoid differansiye ve atipik Burkitt/Burkitt benzeridir. Monomorfik orta büyüklükte B hücrelerden oluşur. Multipl nükleollü olan bu hücreler bazofilik seçilebilen sitoplazmalıdır. Sık mitoz içerir. Klasik Burkitt lenfoma en sık görülür ve bazofilik çok sayıda nükleol içeren orta büyüklükte hücrelerden oluşur. Sitoplazma bazofilik olup genellikle lipid vakuoller içerir. Apoptotik tümör hücrelerini sindirmiş çok sayıda benign makrofajlar eşlik eder ve yıldızlı gök manzarası oluşturur. Yıldızlı gök manzarası sadece Burkitt lenfomaya özgü değildir. Atipik Burkitt/Burkitt-benzeri varyantta da yıldızlı gök manzarası vardır. Genetik olarak %80 hastada t(8;14), %10 hastada t(8;22), %5 hastada t(2;8) saptanır. Agresif olmasına karşın tedavi edilebilir bir tümördür. Tedavi olabildiğince erken başlamalıdır. Hastaların yaklaşık %70'ine evre III/IV olarak tanı konur. Kür oranı düşük evrede %90 iken, yüksek evrede %60-80 olup, çocuklarda tedavi başarısı daha iyidir. Relaps olursa, sıklıkla ilk yılda görülür. İlk iki yılda relaps olmayan hastalar tedavi edilmiş kabul edilebilir.⁵⁷ Proliferasyon indeksi %100'e yakındır. Burkitt lenfoma CD19+, CD20+, CD22+, CD10+, bcl-6+, yüzey IgM +, bcl-2-, TdT-, Ki-67>%95 şeklinde immünofenotip gösterir.⁶⁰

2.4.2.2.3. Prekürsör T Ve B Hücreli Lenfoblastik Lenfoma/Lösemi (LBL, ALL)

ALL ve LBL benzer klinik, patolojik, immünolojik, sitogenetik, moleküler özellikler içerir ve aynı antitenin lösemi ve lenfoma prezentasyonları olarak kabul edilirler.⁶⁰ ALL-LBL ayırımında LBL'de kemik iliğinde lenfoblast populasyonunun %25'in altında olması önemlidir. ALL; %80-85 B hücreli, %15- 20 T hücrelidir. T-ALL adolesanlarda ve erkeklerde daha sıktır. B-ALL %75 oranında altı yaş altında gözlenir.⁶¹

Lenfoblastik lenfoma; %90 T hücreli, %10 B hücrelidir. B-LBL %75 oranında 18 yaş altında gözlenir. T-LBL adolesan erkeklerde sıktır. LBL hastalarının yaklaşık olarak %90'ı evre III/IV olarak karşımıza çıkmaktadır. Kemik iliği tutulumu %50 hastada gözlenir. Morfolojik olarak küçük, dar sitoplazmalı, kaba kromatinli, belirsiz nükleollü

olabileceği gibi, ince kromatinli, seçilebilen bazofilik sitoplazmalı belli belirsiz veya belirgin nükleollü hücrelerden oluşmaktadır. Mitoz sıklığı. Lenf düğümünde parsiyel tutulumda özellikle parakortikal alanın işgali, korunmuş germinal merkezler, vasküler yapılar çevresinde yoğunlaşma, damar duvarlarının infiltrasyonu, lümende lenfoblastlar kollajen lifler arasında tek hücre dizileri şeklinde infiltrasyonu görülebilir. Kaynaklandıkları B ve T lenfoblastların matürasyon çizgisindeki farklılaşma aşamalarına göre marker eksprese ederler. T-LBL sitoplazmik CD3, nükleer TdT pozitifliği gösterir. B-LBL TdT, CD19, CD79a, CD10 (çoğunlukla) pozitifdir. CD 20 %50 hastada gözlenir, %75 hastada CD34 pozitifdir. Ayırıcı tanısına çocuklarda Burkitt lenfoma (TdT-), Büyük hücreli lenfoma (TdT-), Ewing sarkom/ primitif nöroektodermal tümör (PNET) (CD99+), rabdomyosarkom (desmin+) yer alır.^{43,51}

2.4.2.2.4. Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (ABHL)

T hücreli lenfoma olarak düşünülmektedir. En sık ilk üç dekatta görülür. Anaplastik büyük hücreli lenfoma kinaz (ALK) pozitif olanlar en sık ilk 3 dekatta ve erkeklerde görülür. Büyük abondan sitoplazmalı, pleomorfik genellikle at nalı şekilli nükleuslu hücrelerden oluşur. Hücreler CD30 pozitifdir. Çoğunluğunda ALK protein pozitifdir. Çoğu hasta sitotoksik granül ilişkili protein eksprese eder. Klasik Hodgkin lenfoma ile ayırımında morfolojik örtüşme nedeniyle sorun oluşabilir. Bu nedenle ABHL sınıflamasında önceleri Hodgkin benzeri alt tip tanımlaması kullanılmıştır. ABHL tanısı için morfolojiye ek olarak tümöral hücrelerin CD30 pozitifliğinin yanı sıra ALK pozitifliğinin olması tanıyı destekler. Epitelyal membran antijeni (EMA) pozitif ekspresyon görülür. Hodgkin lenfomada Reed-Sternberg hücresi ve varyantları genelde CD3, CD20, “leucocyte common antigen (LCA)” negatifdir. İmmunhistokimyasal yöntemlerle çoğu hastada ayırıcı tanıya gidilebilmektedir. Periferik T Hücreli Lenfoma çocuklarda nadirdir, sistemik bulgular hemofagositik sendromla birliktelik, ileri evre, agresif gidiş ve kötü prognoz ile karakterizedir.⁶⁰

Tablo 2.7. WHO pediatrik Nonhodgkin lenfoma sınıflaması⁵⁴

Prekürsör	Lenfoblastik Lösemi/ Lenfoma Prekürsör T-hücreli Prekürsör B-hücreli
Matür	Matür B-hücreli Burkitt/ Burkitt benzeri Diffüz Büyük B Hücreli Matür T-hücreli Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma Periferal T-hücreli Lenfoma
Nadir görülenler	

2.4.2.3. Tedavi

Son 40 yılda hayatta kalma oranları modern tedavi rejimleriyle çarpıcı bir şekilde artmış ve beş yıllık sağ kalım oranları yüzde 85'in üzerine çıkmıştır. Tercih edilen tedavi rejimi ve beklenen sonuç histolojik alt tip ve evreye göre değişmektedir. Histolojiden bağımsız olarak, evre I veya II evre NHL için 5 yıllık sağ kalım %90'ın üzerinde iken, Evre III/IV hastalıkta bile %80-90 arasında uzun sağ kalım süresi elde edilmiştir (Tablo 2.8).⁶² Lenfoblastik lenfoma hastalarında tercih edilen tedavi yöntemi ALL için kullanılan rejimler temel alınarak oluşturulan kombine kemoterapidir. Radyoterapi, genellikle tanı sırasında santral sinir sistemi tutulumu varlığında, mediastinal lokalize rezidü tümör ya da vena cava superior sendromu varlığında uygulanabilmektedir. Tanıda testis tutulumunda testise radyoterapi verilmemektedir.⁴³

Evre I ve II matür B hücreli lenfomalarda tamamen rezeke edilmiş (R1) ve tam rezeke edilmemiş (R2) grup hastalarında NHL-BFM 95 protokolü ile sağ kalım %94 düzeyindedir. Non-Hodgkin Lymphoma-BFM 95 çalışmasında, evre III-IV hastaları içeren R3 ve R4 grubunda hastalar metotreksat verilme süresine göre 2 gruba ayrıldığında, 24 saat infüzyon uygulananlarda bir yıllık relapssız yaşam %93 iken, 4 saatlik infüzyon grubunda %77 bulunmuştur. Bu nedenle yüksek riskli ileri evre hastalıkta metotreksatın uzun süreli infüzyonla kullanılması önerilmektedir.⁶²

Tablo 2.8. B Hücreli NHL-BFM 95 protokolü risk grupları⁶²

NHL/BF M 95	Tanım	N=505	Sağ kalım (3 yıl)	Kemoterapi Türü	Metotreksat gr/m ²
R1	Evre I-II rezeke	%10	%94	A-B	1
R2	Evre I+II-non rezeke Evre III-LDH<500/U/L	%46	%94	P-A-B-A-B	1
R3	Evre III-LDH<999/U/L Kİ+ ve LDH<1000U/L	%16	%85	P-AA-BB-CC- AA-BB	5
R4	LDH>1000 U/Lve/veya SSS +	%28	%81	P-AA-BB-CC- AA-BB-CC	5

B-hücreli Hodgkin-dışı lenfoma (B-NHL) ve akut B-hücreli lösemi (B-AL) hastalarında evre ve tümör kitlesine bağlı olarak 2-8 kür yoğun kemoterapi verilmesi önerilmektedir.⁶²

2.4.3. Osteosarkom

2.4.3.1. Genel Klinik Özellikler Ve Epidemiyoloji

Osteosarkom yeni kemik üretimi ile karakterize olan primer bir malign kemik tümörüdür. Primer malign kemik tümörleri arasında en sık görülendir.⁶³ İskelet büyümesinin hızlı olduğu yaşlarda özellikle de ergenlik döneminde sık görülür.^{63,64} Klinikte en sık olarak ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı ve patolojik kırık görülür. Bazen uzun kemiklerin hızlı büyümesi ve eklem efüzyonu nedeniyle eklem şişliği de görülebilir. En sık uzun kemiklerin, özellikle de distal femur, proksimal tibianın metafizini tutmaktadır.⁶³

Osteosarkomun etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Osteosarkom gelişimine neden olduğu bilinen bilinen tek çevresel ajan iyonize radyasyondur. Radyasyon maruziyeti öyküsü, osteosarkomların yaklaşık %2'sinde vardır.⁶⁵ Çocuklarda erişkinlere göre genetik yatkınlık daha belirgin olup, Li-Fraumeni sendromu sendromu ve retinoblastoma geninin germline mutasyonlarında osteosarkom görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bunun dışında Rothmund-Thomson sendromu, Bloom ve Werner sendromlarında da osteosarkom gelişmesine yatkınlık artmıştır. Alkilleyici ilaçlar da nadiren osteosarkoma yol açabilmektedir. Osteoblastom, osteokondrom gibi benign lezyonların, Paget Hastalığı, kronik osteomyelit, metal protez varlığı gibi neoplazi dışı durumların osteosarkoma neden olabileceği düşünülmüştür.⁶⁵

2.4.3.2. Tanı ve Tedavi

Lezyonun manyetik rezonans ile görüntülenmesi sonrasında uygun yöntemle biyopsi alınarak doku tanısı konulması esastır. Evrelemede toraks bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi (PET-BT), kemik sintigrafisi kullanılabilir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre osteosarkom; konvansiyonel osteosarkom (osteoblastik, kondroblastik, fibroblastik), telenjektatik osteosarkomlar, küçük hücre osteosarkomu, düşük grade santral osteosarkom, parosteal, periosteal ve yüksek grade yüzey (juxtakortikal) osteosarkomlar olarak sınıflanmaktadır. Osteosarkom evrelemesinde Kas-iskelet Tümörleri Derneği (MSTS) tarafından geliştirilen tümörün çapı (T), lenf nodu tutulumu (N), grade ve metastaz gelişmesini içeren sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Ancak bu evreleme cerrahi bir evreleme sistemi olduğundan, osteosarkomlu hastalar için kemoterapötik tedaviye karar vermek için kullanılmaz.⁶⁶

1970'lerden önce osteosarkom, sadece cerrahi amputasyon yapılarak tedavi edilen, sağ kalım süresi kısa, hastaların %80'inin metastatik hastalıktan öldüğü bir tümör özelliği taşımaktadır. Kemoterapinin tedaviye girmesinden önce yalnız cerrahi yapılan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %10-20 olarak bildirilmekteydi.⁶⁷ Son 30 yılda, tümör davranışının daha iyi anlaşılması, yeni geliştirilen tedaviler, cerrahi teknikler ve implant tasarımları ile osteosarkomlu hastaların sağ kalım süresinde ve oranında önemli bir artış sağlamıştır.⁶⁸ Günümüzde osteosarkom tedavisinde neo-adjuvan, adjuvan kemoterapi ile ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanmaktadır. Kemoterapinin cerrahi tedaviye dahil edilmesi ve kombine tedavi rejimlerinin kullanılmasıyla tedavi sonuçlarında iyileşmeler gözlenmiştir. Metastaz yapmamış, cerrahi olarak tam rezeksiyon yapılmış kemoterapi verilen hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %60-70'e yükselmiştir.⁶⁹ Osteosarkomda en sık kullanılan kemoterapötik ilaçlar metotreksat, doksorubisin, sisplatin'dir. Fakat bu kemoterapötiklerin normal doku ve organlara sitotoksik etkilerinin olması ve aynı zamanda vakaların sıklıkla kemoterapiye dirençli olması tedavide karşılaşılan en önemli problemlerdir. Kemoterapiye dirençli osteosarkom hastaları için yeni, güvenli ve daha etkili kanser karşıtı tedavilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.⁷⁰

EURAMOS protokolü osteosarkom tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi protokolüdür. Buna göre tanı amaçlı doku biopsisinde osteosarkom tanısı alan hastalara preoperatif 120 mg/m² sisplatin (P), 75 mg/m² doksorubisin (A) ve 12 gr/m² yüksek doz

metotreksattan (M) oluşan (MAP) kombinasyon tedavisi (2 döngü,10 hafta) verildikten sonra cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Doksorubisin 48 saatlik infüzyonla, sisplatin ayrı günlerde olacak şekilde 72 saatlik infüzyonla ve metotreksat 4 saatlik intravenöz infüzyonla verilmekte ve folinik asit kurtarma tedavisi 24. saatte başlanmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi sonrası rezeke edilen olguda nekroz oranı %90'ın üzerinde (neoadjuvan kemoterapiye iyi yanıt) ise 2 kür sisplatin, doksorubisin ve yüksek doz metotreksat tedavisi (MAP) ve ardından 2 kür metotreksat ve doksorubisinden oluşan (MA) kombine kemoterapi olmak üzere postoperatif 4 kür daha tedavi verilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi ile birlikte toplam tedavi süresi 29 haftadır. MAP+ MA'dan oluşan bu tedaviye hastanın kliniğine göre interferon- α 0,5-1 $\mu\text{g/kg/hafta}$ tedavisi de eklenebilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası zayıf yanıt alınan (nekroz oranı %90'ın altında) olan hastalarda tedaviye etoposid (E) ve ifosfamid (I) eklenmektedir. Bu hastaların tedavisi daha önce anlatılan postoperatif MAP ile aynı toplam dozları vermek üzere tasarlanmış 28 hafta boyunca MAP veya MAP/IE olmak üzere 2 grup tedavi verilmektedir. 1.grup tedavide postoperatif 4 döngü MAP verilmektedir. 2.grupta standart postoperatif MAP tedavisine etoposid (100 $\text{mg/m}^2/\text{gün}$, 5 gün) ve ifosfamid (IE şeklinde belirlenen döngülerde 14 gr/m^2 , Ai şeklinde belirlenen döngülerde ise 9 gr/m^2) eklenmektedir.⁷¹

2.4.3.3. Prognoz

Metastaz yapmamış, cerrahi olarak tam rezeksiyon yapılmış kemoterapi verilen hastalarda sağ kalım oranları %60-70'e yükselmiştir. Tam rezeke edilememe, erken (tedaviden sonraki 2 yıl içinde) relaps gelişmesi, akciğerde 2'den fazla metastatik nodül bulunması kötü prognozu göstermektedir.⁶²

3. MATERİYAL ve METOT

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışmada Ocak 2014 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Ünitesi'nde kanser tanısıyla yüksek doz metotreksat verilen hastalar değerlendirilmiştir. Çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınan 02.06.2017 tarih ve 3 no'lu karar ile onaylanmıştır.

3.2. Hasta Grubu ve Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Ölçütleri

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Polikliniği'ne başvuran 0-18 yaş arasında kanser tanısıyla yüksek doz metotreksat tedavisi alan toplam 50 hasta dahil edildi.

3.3. Çalışmada Değerlendirilen Parametreler

Hastaların tanıları, tanı anındaki anındaki yaşları, takip süreleri, primer kitlenin lokalizasyonu, hastalığın evresi, eşlik eden hastalık olup olmadığı, kemoterapi protokolleri (izole veya diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde metotreksat verilmesi bakımından), tedavideki metotreksat dozu ve uygulama süresi, tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 5-7.günde bakılan lökosit, mutlak nötrofil sayısı, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri, bulantı kusma, mukozit, ishal, febril nötropeni, hemodiyaliz ihtiyacının olup olmadığı, tetkik edilmiş olan hastalardaki MTHFR gen polimorfizmi analiz sonuçları, hastanın son görüldüğü tarihteki durumuna ait bilgiler hasta dosyaları ve hastane elektronik veri kayıtları üzerinden ulaşılarak kaydedildi.

Yüksek doz metotreksat NHL, ALL ve osteosarkom tedavi rejimlerinde sıklıkla yer almaktadır. Hastanemizde ALL tanılı hastaların tedavisinde ALL-BFM-95 protokolünden modifiye edilmiş BFM TRALL 2000 protokolü, B hücreli NHL'lerde BFM 2004 B-NHL protokolü, Lenfoblastik T/B NHL'lerde BFM T hücreli ALL protokolü, osteosarkomda EURAMOS protokolleri kullanılmaktadır.^{62,71,72,73}

Metotreksat dozu ve infüzyon süresi TRALL BFM' de 1 gr/m²'den 36 saatte; osteosarkomda EURAMOS protokolünde 12 gr/m²' den 4 saatte; B NHL' de risk

gruplarına göre 5 gr/m²'den 24 saatte ya da 1 gr/m² 4 saatte, B/T lenfoblastik NHL'de 5gr/m² 24 saatte uygulanmaktadır.⁷¹⁻⁷³ Hastalar verilen metotreksat dozuna göre 1 gr/m², 5gr/m² ve 12gr/m²; infüzyon süresine göre 4, 24 ve 36 saat olarak 3 grupta kaydedildi. Hastaların hepsine standart antiemetik protokolü olarak kullanılan granisetron/ondansetron gibi serotonin reseptör antagonistleri ile deksametazon kombinasyonu uygulandı.

Metotreksat toksisitesi değerlendirildiğinde, uygun antiemetik tedaviye rağmen ortaya çıkan bulantı, kusma, kemik iliğinde baskılanma (trombositopeni, nötropeni, anemi), orointestinal mukozit, ishal, gastrointestinal kanama bulguları (gaitada gizli kan pozitifliği ve masif hematokezya sorgulandı), santral sinir sistemine ait nöbet, ensefalopati, PRES⁷⁴ (Posterior reversible ensefalopati; konvülziyon, baş ağrısı, bilinç değişikliği, görme bozuklukları ve beyaz cevherde ödem ile karakterize geri dönüşümlü klinik ve radyolojik bir sendrom), konvülziyon gibi bulgular olup olmadığına bakılarak bu bulgulardan en az bir tanesi olan hastalarda metotreksat toksisitesi olduğu düşünüldü.

MTHFR gen polimorfizmi sonuçları MTHFR C677 için homozigot normal (CC), heterozigot(CT), homozigot (TT) mutant olarak; MTHFR A1298C gen polimorfizmi analiz sonuçları homozigot normal (AA), heterozigot (AC) ve homozigot mutant (CC) olarak kayıt edildi.

Hastaların son görüldüğü tarihteki durumuna ait bilgiler hastalıklı olarak tedavi alan, hastalıksız olarak tedavi alan, hastalıksız olarak tedavisini tamamlamış ve progresif hastalık ya da diğer nedenlerle kaybedilmiş olarak 4 ayrı grupta değerlendirildi.

Hastaların mutlak nötrofil sayılarına göre nötropenik olup olmadıklarına bakıldığında, mutlak nötrofil sayısı 1500/mm³'ün altına düşen hastalar nötropenik olarak değerlendirildi. Mutlak nötrofil sayısı 100-1500/mm³ hafif; 500-1000/mm³ orta, 500'ün altında olması ağır nötropeni olarak sınıflandırılmaktadır.⁷⁵ Çalışmamızda tedavi sonrasında nötropeni gelişen hastalar buna göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 gruba ayrılarak değerlendirmeye alınmıştır. Mukozit bulguları değerlendirilirken WHO sınıflaması esas alınmıştır.⁷⁶ Buna göre hastalarda ağrısız eritem grade1; ağrılı ülserasyon, ödem, kızarıklık olması ve yutma zorluğunun eşlik etmemesi grade 2; ağrılı ülserasyon, ödem, kızarıklık, oral alamama (parenteral beslenme veya sıvı desteği

gereksinimi gelişir) grade 3; şiddetli ülserasyon grade 4 mukozit olmak üzere 4 grupta incelenmiştir.

Febril nötropeni, nötropenik bir hastada herhangi bir çevresel faktör olmaksızın ateş ölçümünün 38,3°C'den daha yüksek olmasıdır ve çocuk çağı kanseri tanısıyla izlenen hastalarda sık görülmektedir.⁷⁷ Metotreksat tedavisi sonrasında nötropeni ve ateş gelişen, mutlak nötrofil sayısı <1500/mm³'ün altında olan hastalar febril nötropenik olarak kayıt altına alındı.

3.4. MTHFR Gen Mutasyonunun Saptanması

MTHFR gen analizi için 2cc periferik venöz kan alınarak EDTA'lı tüpe aktarıldı, tüpler etiketlenerek kullanılıncaya kadar -20°C'de muhafaza edildi. Analiz için kullanılan cihaz ve kimyasallar; hibridizasyon cihazı (Profiblot T48, Tecan), thermal cycler (Applied Biosystems, 2720), kuru ısı bloğu (CHB-202, Bioer), santrifüj (Micro 120, Hettich), 1000'lik, 200'lük ve 10'luk mikropipetler (Eppendorf ve Gilson), DNA izolasyon kiti (Invitek, Invisorb Spin Blood Kit), elektroforez (Biorad, Midi), güç kaynağı (Biorad), Taq DNA polimeraz (Fermentas), ethidium bromid (EtBr), TAE tamponu (Applichem), Agaroz (Nu micropor, Prona), otoklav indikatörü, tüp (K3-EDTA, Vacuette), eppendorf tüp (1.5, 2 ve 0.2 ml, Sarstedt), mikropipet uçları (beyaz, sarı ve mavi, Biosphere Filter Tips), etil alkol (Merck), yükleme boyası (Fermentas).

- **DNA İzolasyonu:** Yaklaşık 200µl periferik kan dokusunun kullanıldığı teknik sonrasında 30–50 ng/µl ultrapür genomik DNA izole edilmektedir (A260:A280 oranı 1,7- 2 arası).
- **Polimeraz Zincir Reaksiyonu:** MTHFR geninin ilgili bölgelerinin çoklu (multipleks) amplifikasyonu için Vienna Lab CVD PCR amplifikasyon kiti kullanılmıştı. Kit, bir amplifikasyon karışımı (gen bölgesine ait biyotin işaretli primerler ve diğer amplifikasyon için gerekli bileşenleri içerir) ve Taq DNA polimeraz tamponundan oluşmaktadır.
- **Agaroz Jel Elektroforezi:** Hibridizasyon işleminden önce elde edilen PCR ürünleri (4 µl) %1'lik elektroforezde başarılı amplifikasyonlar açısından değerlendirilir. Başarılı amplifikasyon elde edilen PCR ürünlerinden 10µl ürün revers hibridizasyon analiz için kullanılır.

- **Revers-Hibridizasyon:** Southern Blot analiz için Revers-hibridizasyon ProfiBlot T48 (Tecan) hibridizasyon cihazı kullanılmıştı. Revers-hibridizasyon, biyotin işaretli primerlerle çoklu (multiplex) polimeraz zincir reaksiyonu sonrasında oluşan ürünlerin nitrosellüloz membranlar (stripler) üzerindeki kendi komplementer zincirlerine bağlanması ve bir konjugat-substrat reaksiyonu oluşturması esasına dayanan bir tekniktir.
- **Striplerin Değerlendirilmesi:** Her stripin üst tarafında kırmızı ve alt tarafında yeşil bir belirteç bulunmaktadır. Bunun dışında hibridizasyon sonrası striplerin değerlendirmeye alınabilmesi için kontrol bantının oluşmuş olması gerekmektedir. Kontrol bantları oluşmamış stripler değerlendirilmeye alınmazlar. Yabanıl tip gen bölgesine ait 1 prob stripin alt kısmında, mutant gen bölgesine ait 1 prob ise stripin üst kısmında sinyal verecek şekilde dizayn edilmişlerdir. Hibridizasyon sonrası yabanıl tip bantların mevcut olduğu ve mutant gen bölgesine ait bantın bulunmadığı bir strip profili hastanın mutasyona sahip olmadığını gösterir. Mutant gen bölgelerine ait bantda sinyal alınıyorsa sinyal alınan mutasyonun yabanıl tip kodonuna bakılarak saptanan mutasyonun homozigot ya da heterozigot olma durumuna karar verilir. Mutasyonun yabanıl tip gen bölgesini gösteren bantın mevcut olması durumunda mutasyon heterozigot, mevcut olmaması durumunda ise homozigot olarak değerlendirilir.

3.5. İstatiksel Analiz

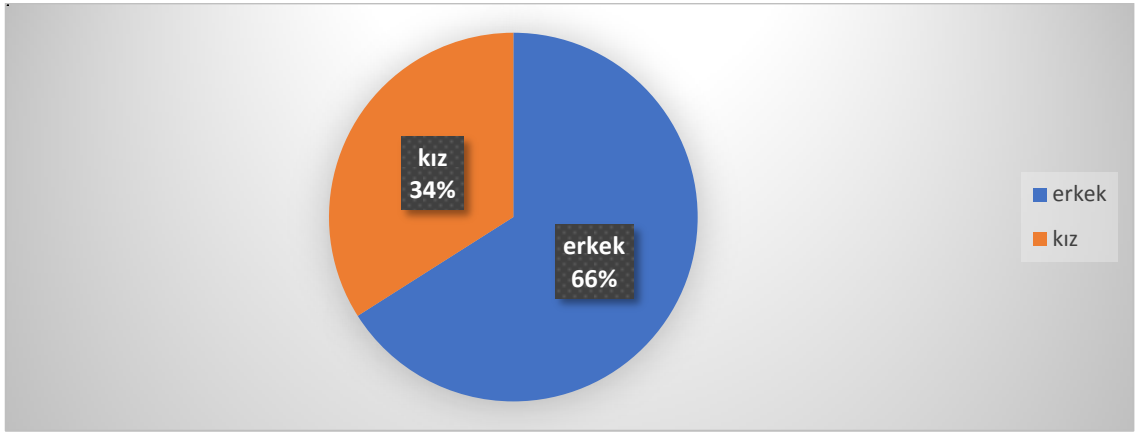
Çalışmamızın verileri SPSS (Statistical Package For Social Sciences) Statistics Versiyon 20.0 programına yüklenerek analiz edilmiştir. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve dağılım aralığı) olarak verildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare ve çok gözlü düzenlerde ki-kare testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımı sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılan iki grup arasında Bağımsız Gruplar Student t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığına göre Pearson veya Searman korelasyon analizi yöntemiyle değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi $p \leq 0,05$ olarak alındı (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Demografik ve Klinik Özellikleri

Ocak 2014-Mayıs 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji servisinde yüksek doz metotreksat tedavisi almış olan 50 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların %34'ü kız (17), %66'sı (33) erkekti (Şekil 4.1.), tanı anındaki ortalama yaşı $8,57 \pm 4,19$ yıl (2yıl 10 ay-17 yıl) idi. Hastalardan 33'ü (%66) NHL, 10'u osteosarkom (%20), 7'si (%14) ALL tanısıyla yüksek doz metotreksat alan hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların takip süresi ortalama 21,36 ay (5-48 ay) idi. Hastaların hiçbirinde eşlik eden ek hastalık ya da kemoterapi dışında ek ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Olguların 40'ında (%80) metotreksatın kombine kemoterapinin bir komponenti şeklinde verilmiş olduğu, 10'unda (%20) ise izole metotreksat şeklinde verilmiş olduğu saptandı. Çalışmaya katılan olguların %76'sında tanı anında kemik iliği tutulumunun olmadığı %24'ünde kemik iliği tutulumunun olduğu görüldü.



Şekil 4.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Uygun antiemetik tedaviye rağmen metotreksat tedavisi veya sonrasında ortaya çıkan bulantı ya da kusma metotreksat toksisitesinin erken bulgularından biri olarak görülebildiğinden bulantı ya da kusma olup olmamasına göre yapılan değerlendirmede 40 (%80) hastada bulantı ya da kusma yakınmalarından birinin gözlenmiş olduğu, 10 (%20) hastada ise gözlenmemiş olduğu saptandı.

Yüksek doz metotreksata bağlı olarak görülen bulantı, kusma, miyelosupresyon, cilt veya orointestinal mukoza bulguları, karaciğer ya da böbrek fonksiyonlarında bozulma bulgularından en az birisinin bulunduğu hastalarda metotreksat toksisitesi geliştiği düşünüldü. Buna göre 37 hastada (%74) toksisite geliştiği, 13 hastada (%26) gelişmediği görüldü.

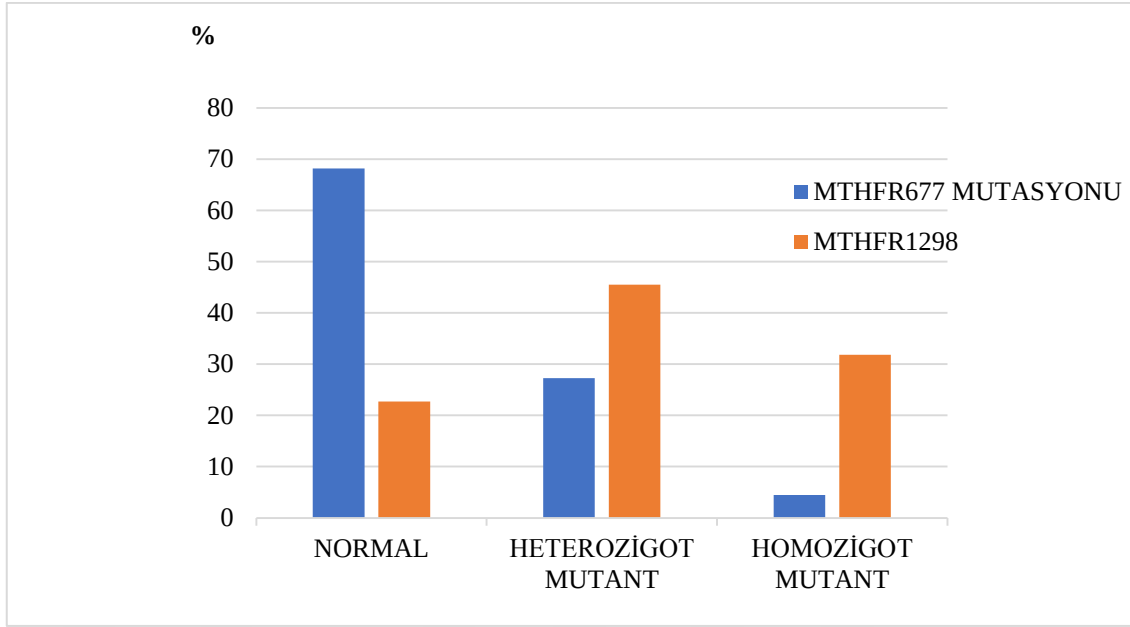
Hastaların 25'ine (%50) 5 gr/m² dozunda 24 saatlik infüzyonla, 15'ine (%30) 1 gr/m² dozunda; bunların da 8'ine (%16) 4 saatlik infüzyonla, 7'sine (%14) 36 saatlik infüzyonla, 10'una (%20) 12 gr/m² dozunda 4 saatlik infüzyonla metotreksat verilmiş olduğu saptandı (Tablo 4.1). Metotreksat toksisitesi gelişen hastalar incelendiğinde 30'unda (%81,1) ilk dozda, 5'inde (%13,5) ikinci dozda, 2'sine (%5,4) 3. veya daha sonraki dozlarda toksisite bulgularının gelişmiş olduğu görüldü.

Tablo 4.1. Hastaların metotreksat dozu ve uygulama süresi

	Sayı(n)	Yüzde (%)
Metotreksat dozu ve uygulama süresi		
1gr/m ² 4 saat	8	16,0
1 gr/m ² 36 saat	7	14,0
5 gr/m ² 24 saat	25	50,0
12 gr/m ² 4 saat	10	20,0
Toplam	50	100,0

Metilen tetrahidrofolat redüktaz A1298C gen polimorfizmi analiz sonuçları homozigot normal (AA), heterozigot (AC) ve homozigot mutant (CC) olarak kayıt edildi. Metilen tetrahidrofolat redüktaz C677T gen polimorfizmi analiz sonuçları homozigot normal (CC), heterozigot (CT) ve homozigot mutant (TT) olarak kayıt edildi. Gen polimorfizminin değerlendirilmesi için örnek gönderilen 22 hasta olduğu görüldü. Bunlarda MTHFR1298A için 5 (%22,7) normal genotip, 10 (%45,5) heterozigot mutant genotip, 7 (%31,8) homozigot mutant genotip saptandı. MTHFR C677 için ise 15 (%68,2) normal genotip (CC), 6 (%27,3) heterozigot mutant (CT) genotip, 1 (%4,5) olgu homozigot (TT) mutant genotip olarak saptandı (Şekil 4.2).

Hastaların son görüldükleri andaki durumlarına bakıldığında, 29 (%58) hastanın hastalıksız olarak tedavisini tamamlamış olduğu, 14'ünün (%28) hastalıksız olarak tedavi almakta olduğu, 1'inin (%2) hastalıklı olarak tedavi almakta olduğu, 6'sının (%12) progresif hastalık ya da diğer nedenlerle kaybedilmiş olduğu görüldü.



Şekil 4.2. Çalışmaya katılan olgularda MTHFR gen polimorfizmi

4.2. NHL Tanılı Hastaların Genel ve Klinik Özellikleri

NHL tanısıyla tedavi edilmiş olan hastaların 26'sı (%78,7) erkek, 7'si (%21,3) kız, ortalama tanı yaşı $7,67 \pm 3,99$ yıl (2,83-17yıl) idi. 33 hastanın histopatolojik alt tiplerine bakıldığında 13'ü (%39,4) Burkitt lenfoma, 9'u (%27,3) Diffüz büyük B hücreli lenfoma, 6'sı (%18,2) T lenfoblastik lenfoma, 4'ü (%12,1) B lenfoblastik lenfoma, 1'i (%3) Anaplastik büyük hücreli lenfoma idi. Hastaların 19'unda (%57,5) evre 3, 8'inde (%24,3) evre 4, 5'i nde (%15,2) evre 2, 1'inde (%3) evre 1 hastalık saptandı. NHL tanısıyla B ya da T hücreli BFM protokolleriyle tedavi edilmiş olan hastaların 8'ine (%24,2) $1\text{gr}/\text{m}^2$ dozunda metotreksat 4 saatlik infüzyonla, 25'ine (%75,8) $5\text{gr}/\text{m}^2$ dozunda metotreksat 24 saatlik intravenöz infüzyonla verilmiş olduğu saptandı. 33 NHL tanılı hastanın 26'sında (%78,7) metotreksat toksisitesi gelişmiş olduğu, 7'sinde (%21,3) gelişmemiş olduğu görüldü.

4.3. ALL Tanılı Hastaların Genel Ve Klinik Özellikleri

ALL tanısıyla tedavi edilmiş olan 7 hastanın ortalama tanı yaşı $6,83 \pm 2,40$ yıl (3,3-11 yıl), 4'ü (%57,2) erkek, 3'ü (%42,8) kız, tamamı pre-B ALL idi. Hastaların 2'si BFM ALL yüksek risk protokolüne göre, 5'i orta risk protokolüne göre tedavi almış olup, tamamı $1\text{ gr}/\text{m}^2$ dozunda 36 saatlik infüzyonla metotreksat tedavisi verilmiş olan

hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların hepsinde metotreksat toksisitesi bulgularından en az birinin gelişmiş olduğu görüldü.

4.4. Osteosarkom Tanılı Hastaların Genel Ve Klinik Özellikleri

Osteosarkom tanısıyla tedavi edilmiş olan 10 hastanın ortalama tanı yaşı $12,75 \pm 3,24$ yıl (5,8-17 yıl), 6'sı (%60) kız, 4'ü (%40) erkek idi. Tanı anında 9 hastada (%90) uzak metastaz yok iken, 1 hastada (%10) akciğer metastazı mevcuttu. Hastaların tamamı EURAMOS protokolüne göre tedavi edilmiş ve hepsine 12 gr/m^2 dozunda metotreksat 4 saatlik infüzyonla verilmişti. 4 hastada (%40) metotreksat toksisite bulgularının en az bir tanesi saptanırken, 6 hastada (%60) toksisite saptanmadı.

4.5. Hastaların Metotreksat Tedavisi Öncesi ve Sonrasındaki Laboratuvar Bulguları

Hastaların metotreksat tedavisi öncesinde bakılan ortalama lökosit sayısı $8089,20/\text{mm}^3$ ($2360-16.800/\text{mm}^3$), ortalama mutlak nötrofil sayısı $4649/\text{mm}^3$ ($510-11100/\text{mm}^3$), ortalama hemoglobin düzeyi $11,58 \text{ gr/dL}$ ($8,3-15,5 \text{ gr/dl}$), ortalama hematokrit %35,32 (28- 46), ortalama trombosit sayısı $365.000/\text{mm}^3$ ($116000-674.000$) olarak ölçüldü. Hastalarda tedavi öncesinde bakılan ortalama ALT düzeyi $32,31 \pm 28,83 \text{ IU/L}$ (7-142), AST düzeyi $29,79 \pm 17,62$ (9-107) IU/L idi. Metotreksat öncesinde bakılan ortalama üre düzeyi $20,66 \pm 8,74 \text{ mg/dl}$ (6,40-44,50) ortalama kreatinin düzeyi $0,36 \pm 0,17 \text{ mg/dl}$ (0,08-0,7) idi. Hastalarda tedavi sonrasında 5-7. günde bakılan ortalama lökosit sayısı $3307,44/\text{mm}^3$ ($174-9700/\text{mm}^3$), ortanca mutlak nötrofil sayısı $1560/\text{mm}^3$ ($0-8670/\text{mm}^3$), ortanca hemoglobin düzeyi $9,50 \text{ gr/dL}$ (6-13,2 gr/dl), ortanca hematokrit %29 (18- 38,5), ortanca trombosit sayısı $145.000/\text{mm}^3$ (12000-414.00) olarak ölçüldü. Hastalarda tedavi sonrasında bakılan ortanca ALT düzeyi 38 IU/L (7-351), ortanca AST düzeyi $26(7-238) \text{ IU/L}$ idi. Metotreksat sonrasında bakılan ortanca üre düzeyi $22,40 \text{ mg/dl}$ (6,40-65,70) ortanca kreatinin düzeyi $0,28 \text{ mg/dl}$ (0,14-0,95) idi.

Tedaviden 5-7 gün sonra mutlak nötrofil sayılarına bakıldığında hastaların 30'unda (%60) mutlak nötrofil sayısının $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerek nötropenik olarak değerlendirildiği, 20'sinde (%40) ise nötropeni gelişmediği gözlemlendi. Nötropeni gözlenen hastalarda tedaviden 5-7 gün sonra bakılan mutlak nötrofil sayılarına göre 15

hastada (%50) nötrofil sayısı <500/mm³ olup ağır nötropeni, 8 hastada (%26,6) nötrofil sayısı 500-1000/mm³ olup orta derecede nötropeni, 7 hastada (%23,4) nötrofil sayısı 1000-1500/mm³’ün olup hafif nötropeni saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Metotreksat sonrası nötropeni gelişen hastalardaki nötropeni derecesi

		N	%
Nötropeni Derecesi	Hafif (1000-1500/mm ³)	7	23,4
	Orta (500-1000)	8	26,6
	Ağır (<500)	15	50
	Toplam	30	100,0

4.6. Hastalardaki Metotreksat Toksisitesi Bulguları

Metotreksatın cilt ve mukoza üzerine olan toksik etkileri değerlendirildiğinde hastaların 35’inde (%70) mukozit geliştiği görüldü. Mukozit gelişen olguların 24’ünde (%69,4) grade 3 mukozit, 6’sında (%16,7) grade 1 mukozit, 5’inde (%13,9) grade2 mukozit, gelişmiş olduğu saptandı (Tablo 4.3). İntestinal mukoza üzerindeki metotreksat toksisitesinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilen ishal sorgulandığında, hastaların 17’sinde (%34) ishal gözlenmiş olduğu görüldü. Mukozadaki hasarın göstergesi olarak değerlendirilebilen gaitada gizli kan incelemesinin 45 hastada yapılmış olduğu ve bunların da 5’inde (%11,1) pozitiflik olduğu, ayrıca 4 olguda ise (%8) hematokezya gözlemlendiği saptandı. Hastaların 10’unda metotreksat toksisitesinin cilt bulgularından olan eritrodermi 10 (%20) hastada görülürken, 30 hastada eritrodermi saptanmadı. Ayrıca İki (%4) olguda metotreksata bağlı kutanöz ülser geliştiği de gözlemlendi.

Tablo 4.3. Hastalarda metotreksata sekonder görülen mukozitin derecelendirmesi

	N	%
Grade1 mukozit	6	16,7
Grade2 mukozit	5	13,9
Grade3 mukozit	25	69,4
Toplam	36	100,0

Hastaların 3’ünde (%6) kemoterapi sonrasında çoklu organ yetmezliği geliştiği, 2 (%4) hastaya hemodiyaliz uygulanmış olduğu saptandı. Tüm olguların 6’sında (%12) SSS’ye ilişkin konvülziyon, ensefalopati, Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu ya da serebrovasküler olay gibi bulgulardan en az birinin görüldüğü gözlemlendi (Tablo 4.4).

30 (%60) hastada febril nötropeni tablosunun geliştiği ve intravenöz antibiyotik tedavisi verilmiş olduğu görüldü.

Tablo 4.4. Hastalarda görülen SSS bulgularının sıklığı

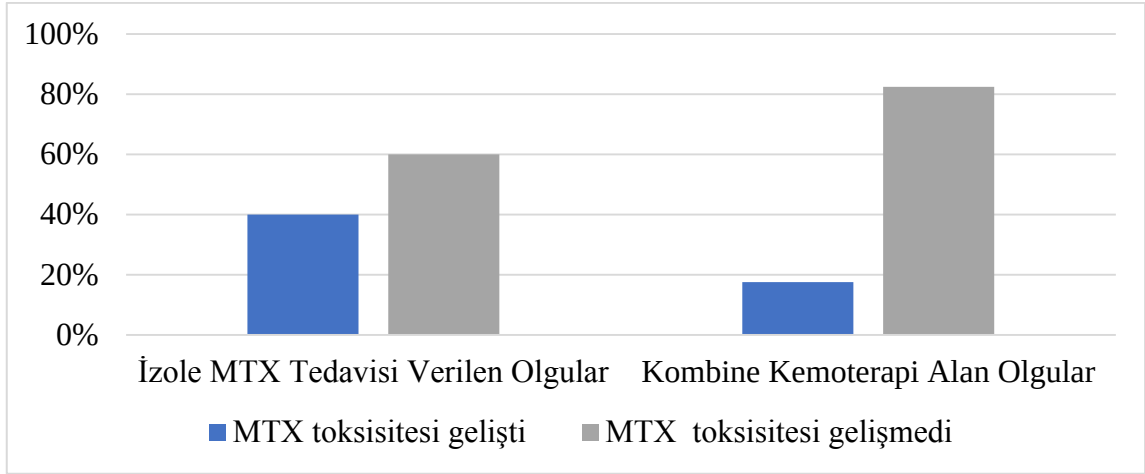
SSS bulguları	N	%
Konvülsiyon	1	16,7
Serebrovasküler olay	1	16,7
Ensefalit	1	16,7
PRES	3	50,0
Toplam	6	100,0

Metotreksat toksisitesi gelişen 37 hastadan 24'ünde (%64,8) sonraki kürlerde metotreksat dozunun %20-30 oranında azaltılarak modifiye edilmiş olduğu görüldü. Toksikite gözlenen hastaların 25'inde (%67,5) hastada ise klinik bulgulara istinaden lökovorin dozunda arttırma ya da lökovorin tedavi süresinin uzatılması şeklinde uygulamalara başvurulmuş olduğu saptandı.

4.7. Metotreksat Toksisitesini Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Yüksek doz metotreksata bağlı olarak görülen bulantı, kusma, miyelosupresyon, cilt veya orointestinal mukoza bulguları, karaciğer ya da böbrek fonksiyonlarında bozulma bulgularından en az birisinin görülmesi nedeniyle metotreksat toksisitesi tanımının uygun olduğu 37 hastanın demografik özellikleri incelendiğinde tanı anındaki ortalama yaşın $8,19 \pm 4,05$ yıl, toksisite gelişmeyen hastalarda $9,65 \pm 4,56$ yıl olduğu görüldü. Metotreksat toksisitesi gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında tanı anındaki ortalama yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,30$). Tüm hasta grubunun 33'ü (%66) erkek, 17'si kız (%34), toksisite gelişen hastaların 26'sı erkek (%70,3), 11'i (%29,7) kız idi. Erkek ve kızlar arasında toksisite gelişme oranları açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,22$).

Hastaların kemoterapi rejimi incelendiğinde, izole metotreksat tedavisi alan olguların ($n=10$) 4'ünde (%40) metotreksat toksisitesi gelişmiş olduğu; kombine kemoterapi alan hastaların ($n=40$) ise 33'ünde (%82,5) toksisite bulgularının gelişmiş olduğu gözlemlendi (Şekil 4.3). İzole metoreksat grubu ile kombine kemoterapi alan gruplar metotreksat toksisitesi gelişme oranları açısından karşılaştırıldığında, kombine kemoterapi alan olgularda toksisite gelişme oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,006$).



Şekil 4.3. İzole-kombine kemoterapi gruplarında metotreksat toksisitesi görülme sıklığı

Uygun antiemetik tedaviye rağmen metotreksat tedavisi veya sonrasında ortaya çıkan bulantı ya da kusma olan hastalarda (n=40) verilen metotreksat dozu ve uygulama süresine göre bulantı ya da kusma sıklığına bakıldığında 1 gr/m² dozunda 36 saatlik infüzyonla metotreksat almış olan hastaların tamamında (n=7), 5 gr/m² dozunda 24 saatlik infüzyonla metotreksat almış olanların 24'ünde (%96), 12 gr/m²'den alan olguların ise 9'unda (%90) bulantı ya da kusma geliştiği görüldü. Hastalar metotreksat dozu ve süresine gruplara ayrılarak bulantı ya da kusma oranları açısından değerlendirildiğinde, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Hastalık gruplarına göre metotreksat toksisitesi görülme oranları değerlendirildiğinde ALL tanısıyla tedavi edilen 7 olgunun tamamında, NHL tanısıyla tedavi edilen 33 hastanın 26'sında (%78,7), osteosarkom tanısıyla tedavi edilen 10 hastanın ise 4'ünde (%40) metotreksat toksisitesi geliştiği saptandı (tablo 4.5). Hastalık gruplarına göre MTX toksisitesi görülme oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında toksisite görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu (p=0,01).

Tablo 4.5. Hastalık gruplarına göre metotreksat toksisite gelişimi

Hastalık grubu	Toksiste gelişmeyen	Toksiste gelişen	Toplam
ALL	0	7(%100)	7
NHL	7 (%21,2)	26 (%78,8)	33
Osteosarkom	6 (%60)	4 (%40)	10

Hastalar metotreksat dozu ve uygulama süresi yönünden 5 gr/m² dozunda 24 saatlik infüzyonla alan olgular (n=25), 1 gr/m² dozunda 4 saatlik infüzyonla alanlar (n=8), 1 gr/m² dozunda 36 saatlik infüzyonla alanlar (n=7) ve 12 gr/m² dozunda 4 saatlik infüzyonla alanlar (n=10) şeklinde 4 gruba ayrıldığında, gruplar arasında metotreksat toksisitesi gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,01).

Tablo 4.6. Metotreksat veriliş dozu ve süresine göre toksisite gelişimi

Metotreksat Dozu ve Veriliş Süresi	Toksosite bulguları		Toplam
	Yok	Var	
1 gr/m ² (4 saatte infüzyon)	5 (%62,5)	3 (%37,5)	8
1gr/m ² (36 saatte infüzyon)	0	7 (%100)	7
5 gr/m ² (24 saatte infüzyon)	2 (%8)	23 (%92)	23
12 gr m ² (4 saatte infüzyon)	6 (%60)	4 (%40)	10
Total Olgu sayısı	13 (%26)	37 (%74)	50

Metotreksat toksisitesi gelişen hastaların tedavi öncesi ortalama total lökosit sayısı 8064,32±3363,84/mm³ iken, toksisite gelişmeyen olgularda ortalama total lökosit sayısı 7360,80± 3124,64/mm³ olarak saptandı. Toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında tedavi öncesi total lökosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,75).

Tedavi öncesi nötrofil sayıları değerlendirildiğinde toksisite gelişen hastaların tedavi öncesi ortalama mutlak nötrofil sayısı 4628,1±2793,9/mm³ iken, toksisite gelişmeyen olgularda ortalama mutlak nötrofil sayısı 4708,5,80±1997,9/mm³ olarak saptandı. Toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında tedavi öncesi mutlak nötrofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,91).

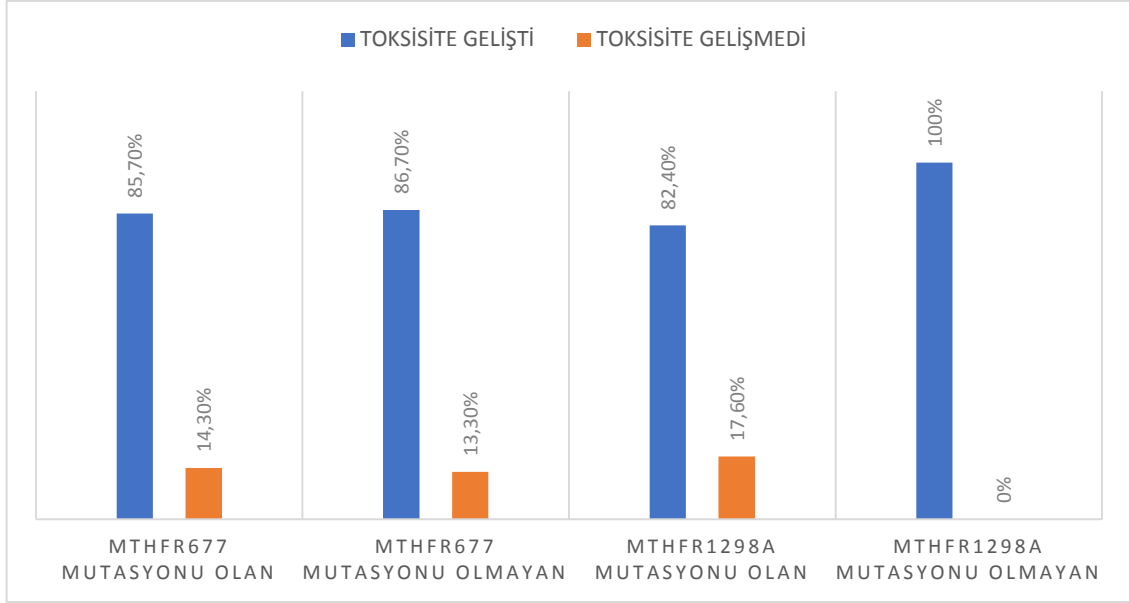
Metotreksat toksisitesi gelişen olguların tedavi öncesi hemoglobin düzeyi ortalama 11,36±1,44 gr/dl, toksisite gelişmeyen olgularda ise ortalama 12,21±1,69 gr/dL olarak saptandı. Toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalarda tedavi öncesi hemoglobin düzeyleri açısından benzer bulundu (p=0,12). Metotreksat toksisitesi gelişen olguların tedavi sonrası ortalama hematokrit düzeyi %34,85±3,85, toksisite gelişmeyen olgularda ise ortalama %36,63±4,56 olarak saptandı. Toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında tedavi öncesi hematokrit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,17). Metotreksat toksisitesi gelişen olguların tedavi

öncesi ortalama trombosit sayısı $365594,6 \pm 149531,4/\text{mm}^3$, toksisite gelişmeyen olgularda ise ortalama $366384,6 \pm 224851,3/\text{mm}^3$ saptandı. Toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında tedavi öncesi trombosit sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,98$).

Metotreksat toksisitesi gelişmeyen grupta kemoterapi öncesi ortalama üre düzeyi $19,51 \pm 5,82$ mg/dl, toksisite gelişen grupta ise $20,41 \pm 8,19$ mg/dl olarak saptandı. Toksisite gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında tedavi öncesi ortalama üre düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,71$). Toksisite görülmeyen grupta ortalama kreatinin düzeyi $0,39 \pm 0,17$ mg/dl iken, görülen grupta $0,35 \pm 0,15$ mg/dl olarak ölçüldü. Toksisite gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında tedavi öncesi kreatinin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,44$).

Metotreksat toksisitesi gelişen olgularda tedavi öncesi ortalama ALT düzeyi 27,11 IU/L iken gelişmeyen olgularda 20,92 IU/L idi. Toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalarda tedavi öncesindeki ALT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,18$). Toksisite görülmeyen grupta tedavi öncesi ortalama AST düzeyi $23,76 \pm 10,11$ IU/L iken, görülen grupta $32,13 \pm 18,74$ IU/L olarak ölçüldü. Toksisite görülen ve görülmeyen hastalar arasında tedavi öncesi ortalama AST düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,05$). Tüm hastalar AST değerleri ≤ 29 olanlar ve $\text{AST} > 29$ olmak üzere iki gruba ayrıldığında, $\text{AST} \leq 29$ olanların %64,7'sinde, $\text{AST} > 29$ olanların ise %93,8'inde toksisite geliştiği gözlenmiş olup, 2 grup arasında metotreksat toksisitesi gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,02$).

Gen polimorfizminin değerlendirildiği 22 (%44) hastada MTHFR1298A için 5 (%22,7) normal genotip, 10 (%45,5) heterozigot mutant genotip, 7 (%31,8) homozigot mutant genotip; MTHFR C677 için ise 15 (%68,2) normal genotip (CC), 6 (%27,3) heterozigot mutant (CT) genotip, 1 (%4,5) olgu homozigot (TT) mutant genotip saptandı. Herhangi bir mutasyonu olmayan hastaların ($n=15$) %86,7'sinde toksisite bulguları saptanırken rastlanırken, herhangi bir mutasyonu olan ($n=7$) olguların %85,7'sinde toksisite bulguları olduğu görüldü. MTHFR gen mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında toksisite gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.4) ($p=0,705$).



Şekil 4.4. Toksikite gelişen olgularda MTHFR677 ve MTHFR1298 mutasyonu arasında ilişkinin değerlendirilmesi

4.8. Metotreksat Toksikitesi Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Tedavi Sonrasında Ortaya Çıkan Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Hastaların kemoterapiden 5-7 gün sonra bakılan total lökosit sayıları değerlendirildiğinde toksisite gelişen olguların tedavi sonrası ortalama total lökosit sayısı $4294,48 \pm 3471,19/\text{mm}^3$ iken, toksisite gelişmeyen olgularda ortalama beyaz küre sayısı $4926,15 \pm 2342,37/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Toksikite gelişen ve gelişmeyen hastalarda tedaviden sonraki total lökosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,19$).

Metotreksat tedavisinden sonra 5-7. Günde bakılan total lökosit sayıları değerlendirildiğinde toksisite gelişen grupta ortalama lökosit sayısının $2414/\text{mm}^3$, gelişmeyen grupta $2938/\text{mm}^3$ olduğu saptandı. Toksikite gelişen ve gelişmeyen hastalarda tedavi sonrası lökosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,26$). Tedavi sonrası mutlak nötrofil sayıları değerlendirildiğinde toksisite gelişen grupta ortalama mutlak nötrofil sayısının $1250/\text{mm}^3$, gelişmeyen grupta $2610/\text{mm}^3$ olduğu saptandı. Toksikite gelişen ve gelişmeyen hastalarda tedavi sonrası mutlak nötrofil sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,507$).

Tedavi sonrasında değerlendirilen nötropeni derecesine göre toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında hafif, orta ya da ağır nötropeni gelişme oranları benzer

bulundu ($p=0,16$). Tedavi sonrasında nötropeni görülme sıklığı toksisite gelişen grupta %83,3 iken, gelişmeyen grupta %61,5 idi ve iki grup arasında nötropeni görülme sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,06$). Tedavi sonrasında nötropeni gelişen olguların %80'inde mukozit görülürken, nötropeni gelişmeyen olguların %60'ında mukozit görüldüğü saptandı. Nötropeni gelişen ve gelişmeyen olgular arasında mukozit görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p=0,11$) Nötropeni gelişen olguların %23,3'ünde eritrodermi saptanırken, gelişmeyen olguların %15'inde eritrodermi saptandığı ve iki grup arasında eritrodermi sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,36$).

Metotreksat tedavisi sonrasında 5-7. günde bakılan hemoglobin düzeyleri değerlendirildiğinde, toksisite gelişen olgularda ortalama hemoglobin düzeyi $10,01 \pm 1,86$ gr/dl, toksisite gelişmeyen olgularda ise ortalama $11,25 \pm 1,20$ gr/dl olarak saptandı. Toksisite gelişen hastalarda tedavi sonrası hemoglobin düzeyi toksisite gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,01$).

Metotreksat tedavisi sonrasında 5-7. günde bakılan trombosit sayıları değerlendirildiğinde, toksisite gelişen olgularda ortalama trombosit sayısı $214702,7 \pm 140970,6/\text{mm}^3$, toksisite gelişmeyen olgularda ise ortalama $234461,5 \pm 182157,3/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalarda tedavi sonrası trombosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,68$).

Metotreksat tedavisi sonrasında 5-7. günde bakılan üre düzeyleri değerlendirildiğinde toksisite gelişmeyen grupta kemoterapi sonrası ortanca üre düzeyi 15,80 mg/dl, toksisite gelişen grupta ise 21,7 mg/dl olarak saptandı. Toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalarda tedavi sonrası üre düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,08$).

Metotreksat tedavisi sonrasında 5-7. günde bakılan kreatinin düzeyleri değerlendirildiğinde toksisite gelişmeyen grupta ortanca kreatinin düzeyi 0,31 mg/dl, toksisite gelişen grupta ise 0,29 mg/dl olarak saptandı. Toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalarda tedavi sonrası üre düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,77$).

Metotreksat tedavisi sonrasında 5-7. günde bakılan ALT düzeyleri değerlendirildiğinde toksisite gelişmeyen grupta ortanca ALT düzeyi 24,0 IU/L, toksisite gelişen grupta ise 38,3 IU/L olarak saptandı. Toksisite gelişen ve gelişmeyen

hastalarda tedavi sonrası ALT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,493$).

Metotreksat tedavisi sonrasında 5-7. günde bakılan AST düzeyleri değerlendirildiğinde toksisite gelişmeyen grupta ortalama AST düzeyi 21,0 IU/L, toksisite gelişen grupta ise 26,0 IU/L olarak saptandı. Toksisite gelişen ve gelişmeyen hastalarda tedavi sonrası AST düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,097$).

Metotreksat tedavisinden sonra bakılan mutlak nötrofil sayısına göre nötropenik olan ve olmayan hastalardaki febril nötropeni gelişme sıklığına bakıldığında, nötropenik hastalarda olmayanlara göre febril nötropeni sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,01$). Hafif, orta ya da ağır nötropenik hasta gruplarında febril nötropeni sıklığı benzer bulunmuştur ($p=0,63$). Tedavi sonrası mukozit görülen ve görülmeyen olgular febril nötropeni gelişip gelişmemesi açısından değerlendirildiğinde mukozit gelişen olguların %72,7'sinde febril nötropeni gözlemlendiği, mukozit görülmeyen olguların olguların %28,6'sında febril nötropeni gözlemlendiği saptandı. Mukozit olan hastalarda febril nötropeni görülme sıklığı mukozit olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,005$). MTHFR gen mutasyonu saptanan ve saptanmayan hastalar arasında sonrasında nötropeni, mukozit, bulantı kusma gelişme oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,27$, $p=0,38$, $p=0,56$).

5. TARTIŞMA

Kemoterapinin çocukluk çağı lösemilerinin tedavisine 60 yıl önce eklenmesiyle birlikte pediatrik onkolojide sağ kalım oranlarında dramatik bir artış olmuştur. Kemoterapi öncesi dönemde hemen hepsi fatal olan bu tümörlerde son yıllarda %80'lere varan 5 yıllık sağ kalım süreleri gözlenmiştir. Önceki yıllarda tedavide sadece cerrahi veya radyoterapinin kullanıldığı hastalıklarda kemoterapinin eklenmesi tedavi sonuçlarındaki bu belirgin iyileşmeden sorumlu olan en önemli olan faktördür. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin çoğunda standart tedavi şekli lokal hastalık kontrolünü sağlamak üzere verilen cerrahi ve radyoterapi kombinasyonuna sistemik hastalığı eradike etmek için eklenen kemoterapi ile uygulanan multidisipliner tedavi olmuştur.²

Antikanser ve antienfektif tedavi ajanları dışındaki farmakolojik uygulamaların çoğunda amaç hastalığı ya da hastalığın neden olduğu semptomların ortadan kaldırılması olup tedavi ile altta yatan hastalıkta tam kür elde edilmesini sağlamak mümkün olmamaktadır. Antikanser ilaçların kritik rol aldığı multidisipliner kanser tedavisinin en önemli amacı hastanın kanserini ortadan kaldırarak kür sağlamaktır. Bu yaklaşımla kanser hücrelerinin öldürülmesi veya eradike edilmesi hedeflenir. Bununla birlikte, bu süreçte normal vücut hücreleri de etkilenir ve bu da kemoterapötiklerin neden olduğu toksisite anlamına gelmektedir.²

Çocukluk çağı kanserleri, uluslararası çocuk kanserleri sınıflamasına göre 12 ana grupta incelenmektedir.¹ Lösemi, santral sinir sistemi tümörleri ve lenfomalar en sık görülen tiplerdir. Erişkinlerde tümörlerin büyük kısmını epitelyal tümörler oluştururken, çocuklarda embriyonal tümörler daha sıktır.⁷ Her hastalıkta farklı olmakla birlikte, hastalara ait yaş veya genetik özellikler, tümörün histopatolojik veya biyolojik özellikleri, tanı anındaki yaygınlık derecesi, cerrahi cerrahi rezeksiyonun tipi, tedaviye verilen cevap prognostik faktörler arasında sayılabilir. Son yıllarda bu faktörlere bağlı olarak riske göre ayarlanmış tedavi yaklaşımları benimsenmektedir.²

Yüksek riskli hastalarda yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanılması, erken ve geç dönemde tedavi ilişkili ciddi yan etkilerin de görülmesine neden olmaktadır. Bu yan etkilerin çoğu tedavinin ilk bir yılı içinde, indüksiyon döneminde veya hemen sonrasında ortaya çıkmaktadır. Birçok hastada geç dönemde de kanserin kendisine veya tedavisine bağlı kronik fiziksel ve psikolojik sorunlar da saptanabilmektedir. Tedavinin

erken döneminde ortaya çıkan başlıca yan etkiler kemik iliğinin baskılanmasıyla ortaya çıkan sitopenilerin sebep olduğu durumlar, metabolik komplikasyonlar veya tedavide kullanılan ilaçların neden olduğu sorunlar olarak sınıflandırılabilir. İlaçların neden olduğu sorunlar akut olarak veya geç dönemde ortaya çıkan yan etkileri kapsamaktadır. Kemoterapi ilaçlarının sık görülen akut yan etkileri arasında bulantı, kusma, alopesi, kemik iliği baskılanması, mukozit, karaciğer veya böbrek fonksiyonlarında bozulma sayılabilir.²

Antimetabolit kemoterapötiklerden olan metotreksat pürin ve timidin sentezinde kofaktör görevi yapan folik asitin yapısal analogudur ve dihidrofolat redüktaza bağlanarak folatların aktif formlarına dönüşmesini ve dolayısıyla da hücre proliferasyonunu inhibe ederek etki gösterir. Metotreksatın en önemli yan etkileri tedaviden 5-14 gün sonra ortaya çıkan miyelosupresyon ve orointestinal mukozittir. Toksik reaksiyonlar ilaç konsantrasyonu ve ilaca maruziyet süresi ile yakından ilişkilidir. Altı saatlik infüzyonla verilen metotreksat ile 48 saat boyunca belirgin toksisiteye neden olabilecek plazma konsantrasyonuna ulaşılabilirdiği görülmüştür. Bu toksisite lökovorin kullanımı ile engellenebilir. Terapötik ilaç düzeyi ölçümü ile toksik konsantrasyonların altındaki düzeylere ulaşıncaya kadar lökovorin tedavisine devam edilmesi ile pek çok vakada ciddi toksisite gelişmesinin önüne geçilebilir.⁷⁸ Tüm bu önlemlere rağmen yüksek doz metotreksat alan hastalarda %2 oranında ilaca bağlı nefrotoksisite geliştiği bildirilmiştir.⁷⁹

Bu çalışmada hastanemizde kanser nedeniyle yüksek doz metotreksat tedavisi almış olan çocuklarda metotreksat toksisitesi bulgularının gelişip gelişmediği, tedavi öncesinde bakılan hematolojik veya biyokimyasal tetkiklerle ilaç metabolizmasını etkileyebilen genetik bulguların metotreksat toksisitesi gelişimi üzerinde etkili olup olmadığı, tedavi sonrasında toksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar ve klinik bulgularının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla hastalara ait olan bilgiler, laboratuvar bulguları ve klinik özellikler hasta dosyaları veya hastanenin elektronik veri kayıtları üzerinden retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Yüksek doz metotreksat NHL, ALL ve ostoesarkom tedavi rejimlerinde sıklıkla yer almaktadır. Çalışmamızda hastalardan 33'ü (%66) NHL, 10'u osteosarkom (%20), 7'si (%14) ALL tanısıyla yüksek doz metotreksat alan hastalardan oluşmaktaydı. Olguların 40'ında (%80) metotreksatın kombine kemoterapinin bir komponenti şeklinde

verilmiş olduğu, 10'unda (%20) ise izole metotreksat şeklinde verilmiş olduğu saptandı. Hastanemizde ALL tanılı hastaların tedavisinde ALL BFM-95 protokolünden modifiye edilmiş BFM TRALL 2000 protokolü, B hücreli NHL'lerde BFM 2004 B-NHL protokolü, Lenfoblastik T/B NHL'lerde BFM T hücreli ALL protokolü, ostoesarkomda EURAMOS protokolleri kullanılmaktadır.^{62,71-73}

Çalışmamızda hastaların %74 gibi yüksek bir oranında metotreksat toksisitesinde görülen bulantı, kusma, miyelosupresyon, cilt veya orointestinal mukoza bulguları, karaciğer ya da böbrek fonksiyonlarında bozulma bulgularından en az birisinin bulunduğu saptandı. Toksikite gelişimini etkileyen faktörlerin saptanması ve bazı durumlarda fatal olabilen bu durumun engellenmesi amacıyla günümüzde halen pek çok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda toksisitenin değerlendirilmesinde metotreksatın serum konsantrasyonu ölçümleri kullanılmaktadır. Hastanemizde metotreksat düzeyi ölçümü yapılamadığından sadece klinik ve laboratuvar bulgularına göre toksisite gelişip gelişmediğine karar verilmekte ve klinik bulgular yakından takip edilerek ortaya çıkabilecek geri dönüşümsüz hasarların önlenmesi hedeflenmektedir.

Hastalık gruplarına göre metotreksat toksisitesi görülme oranları değerlendirildiğinde, ALL ve NHL tanılı hastalarda toksisite görülme sıklığı osteosarkom grubundan daha yüksek olarak bulunmuş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Literatürdeki metotreksat toksisitesini inceleyen çalışmaların çoğunda aynı hastalık grubundan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Bu nedenle 3 ayrı hastalık grubundan hastaları kapsayan çalışmamızda hastalık grupları arasında belirgin olarak farklı bulunan metotreksat toksisitesi oranlarını literatürdeki çalışmalarla kıyaslanamamıştır. Ancak ALL ve NHL tanılı hastalarda bulunan yüksek toksisite oranlarının, bu hastalıklarda kullanılan değişik metotreksat doz ve uygulama süreleri ve kemoterapideki diğer ilaçların da toksisiteye katkı yapmış olma olasılığı ya da hastalıklara özgü olarak tedavi sırasında bulunan kemik iliği tutulumu, asit veya efüzyon gibi bulgularla ilişkili olma ihtimali de unutulmalıdır.

Osteosarkom tanısıyla yüksek doz metotreksat verilen 1277 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada metotreksat konsantrasyonuna göre tanımlanan gecikmiş ve aşırı gecikmiş metotreksat ekskresyonu sıklığı sırasıyla %6,19 ve %2,31 olarak bildirilmiştir. Gecikmiş ekskresyon özellikle erkeklerde, pediatrik yaş grubunda ve 24. saatte ölçülen metotreksat düzeyi yüksek olan hastalarda saptanmıştır.⁸⁰ Çalışmamızda

hasta grubunun %66'sını erkekler oluşturmaktaydı. Erkek ve kızlar arasında toksisite gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca toksisite gelişen ve gelişmeyen gruplarda yaş ortalamaları benzer bulundu.

Çalışmamızda hastalarda metotreksat toksisitesinin kaçınıcı dozda ortaya çıktığı değerlendirildiğinde hastaların %81'inde 1. dozda toksisite geliştiği, sonraki dozlarda toksisite gözlenme oranının azaldığı gözlenmiştir. Bacci ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek doz metotreksat verilen hastalarda gecikmiş ekskresyon riskinin ilk 3 dozda diğer dozlara göre belirgin şekilde yüksek olduğu, 5. dozdan sonra gecikmiş ekskresyonun hemen hemen hiç görülmediği bildirilmiştir.⁸¹ Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların çoğunda ilk 3 dozda ekskresyonda gecikme olduğu; ancak diğer dozlarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir.⁸⁰

Çalışmamızda klinik bulgularla metotreksat toksisitesi tespit edilen hastaların %64,8'inde sonraki kürlerde metotreksat dozunun %20-30 oranında azaltılarak modifiye edilmiş olduğu, %67,5'inde geri dönüşümsüz hasarların önlenmesi amacıyla lökovorin dozunun artırılmış ya da tedavi süresinin uzatılmış olduğu saptandı. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ileri derecede gecikmiş metotreksat ekskresyonu saptanan hastalarda özellikle 24. saat metotreksat düzeyi $>50\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda sürekli intravenöz hidrasyon ve alkanizasyon yapılarak metotreksatın vücuttan atılımını hızlandırılması, lökovorin dozu ve uygulama sıklığında artış yapılarak ilacın normal hücreler üzerindeki etkisinin azaltılması sağlanmıştır.⁸⁰ Metotreksatın atılmasının yavaşladığı durumlarda hidrasyon ve lökovorin dışında kullanılan başka destekleyici tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Bunlar arasında hemodiyaliz veya periton diyalizi, karboksipeptidaz kullanımı sayılabilir.⁸²

Bölümümüzde standart antiemetik protokolü olarak kullanılan granisetron/ondansetron gibi serotonin reseptör antagonistleri ile deksametazon kombinasyonu ile yapılan etkin antiemetik tedaviye rağmen yüksek doz metotreksat alan hastalarımızda ortaya çıkan bulantı ya da kusma sıklığı değerlendirildiğinde 24 saat veya 36 saatlik uzun infüzyonla verilen hastaların tamamına yakınında emezis kontrolünün sağlanamadığı görülmüştür. Vol ve arkadaşlarının çalışmasında, 1-10 gr/m² metotreksat alan hastalarda granisetron/ondansetron ve deksametazon veya nabilon kombinasyonlu antiemetik protokol ile ilk 24 saatte ortaya çıkan akut kusma sıklığı %80, 24.saatten sonra 7.güne kadar olan gecikmiş kusma sıklığı ise %95 olarak

bildirilmiştir. Bu nedenle bu dozlardaki metotreksatın yüksek emetojenisiteye sahip ilaçlar grubunda olduğu kabul edilerek daha etkin emezis kontrolü stratejilerinin denemesine gerek olduğunu belirtmişlerdir.⁸³ Cwiklińska ve arkadaşlarının 2gr/m² ve 3 gr/m² dozunda metotreksat alan ALL tanılı 218 hastanın dahil edildiği hastaların yaklaşık olarak %25'inde bulantı-kusma geliştiği bildirilmiştir.⁸⁴

Hastalarımızda metotreksat toksisitesi gelişmesinde metotreksat dozu ve uygulama süresinin etkisi değerlendirildiğinde, özellikle 1gr/m² dozunda 36 saatlik infüzyonla ve 5 gr/m² dozunda 24 saatlik infüzyonla tedavi verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranlar kaydedilmiştir. Woessmann ve arkadaşlarının çalışmasında 505 NHL tanılı hastalar hastalık evresi ve Laktat Dehidrogenaz düzeylerine göre 4 risk grubuna ayrılarak, düşük riskli grupta 1gr/m² dozunda 4 saatlik infüzyonla verilen metotreksat ile yüksek risk grubunda 5gr/m² dozunda 24 saatlik infüzyonla verilen metotreksat rejimleri yan etki ve etkinlik yönünden karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda 24 saatte daha yüksek dozda verilen metotreksatın hem daha etkin hem de daha toksik olduğu bulunmuştur. Düşük riskli grupta verilen 1 gr/m² dozundaki metotreksatın hastalığı kontrol etmede yüksek dozla benzer etkinliğe sahip olduğu, ancak yüksek riskli grupta bu dozun yetersiz kalacağı belirtilmiştir.⁶² Bu çalışmanın sonuçlarıyla birlikte yüksek toksisite riskine rağmen uzun süreli infüzyonla verilen yüksek doz metotreksat ileri evre NHL grubunda standart tedavi haline gelmiştir.

Masahito Tsurusawa ve arkadaşlarının 304 hastada yaptığı bir çalışmada elde edilen veriler ile yüksek plazma metotreksat seviyelerine uzun süre maruz kalınmasıyla metotreksat ile indüklenen nefrotoksitenin ortaya çıkabileceğini; ancak plazma metotreksat düzeyinin nefrotoksite dışındaki advers olaylar için öngörücü olmadığını düşündürmektedir.⁸⁵ Yüksek dozlarda metotreksat uygulanması, hücre içinde ilacın konsantrasyonunun artmasına neden olarak hücrede poliglutamatların oluşumunu ve dolayısıyla ilacın etki süresini arttırmaktadır. Ayrıca metotreksat infüzyon süresi uzadıkça plazma eliminasyonunun gecikmesi dolayısıyla yan etkilerin görülme sıklığının arttığı bilinmektedir.²

Metotreksatın büyük kısmı böbrekte glomerüler filtrasyon, reabsorbsiyon ve sekresyon aşamalarından geçerek metabolize edilir ve dozun yaklaşık olarak %70-90'ı idrarla atılır.² Karaciğerde de az oranda metabolize edilir ve 7-hidroksi-metotreksat

formuna dönüştürülür. Minör bir eliminasyon yolu olmasına rağmen özellikle yüksek dozlarda açığa çıkan 7-hidroksi-metotreksat düzeyi kullanılan metotreksat dozunun üstüne çıkarak membran transportu ve poliglutamasyon için metotreksatla yarışarak ilacın sitotoksik etkilerini azaltabilir ve toksisite bulgularının ağırlaşmasına neden olabilir. Bu nedenle özellikle yüksek doz rejimlerinde karaciğer disfonksiyonu varlığında doz modifikasyonu yapılması önerilmektedir.⁸⁶ Çalışmamızda toksisite görülen ve görülmeyen hastalar arasında tedavi öncesi ortalama AST düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Tüm hastalar AST değerleri ≤ 29 olanlar ve $AST > 29$ olmak üzere iki gruba ayrıldığında, $AST \leq 29$ olanların %64,7'sinde, $AST > 29$ olanların ise %93,8'inde toksisite geliştiği gözlenmiş olup, 2 grup arasında metotreksat toksisitesi gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu da transaminaz yüksekliğinde önerilen doz modifikasyonunun gerekliliğini vurgulayan dikkat ekici bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır.

Farmakogenetik bir bireyin ilaca verdiği cevabı belirleyen aday gen ya da gen ağındaki varyasyonları inceleyen bir çalışma sahasıdır.⁸⁷ MTHFR enzimi hücre içi folat homeostazında ve metabolizmasında kritik role sahiptir. MTHFR enzimini kodlayan genlerdeki polimorfizmler sonucunda özellikle de MTHFR C677T alleli varlığında metotreksatın sitotoksik etkisinde azalma ve toksik etkilerinde artış olduğu bildirilmiştir.⁸⁸ Ancak bu konuyla ilgili açılışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkili olup, bazı hastalık gruplarında etkinlik ya da yan etki oranının bu allelle olan ilişkisi net olarak gösterilememekle birlikte, bazı çalışmalarda bu allelle yan etki ve etkinlik bakımından kesin bir ilişki gösterilmiştir.^{89,90} Seidemann ve arkadaşlarının NHL tanılı yüksek doz metotreksat verilen pediatrik hastalardaki çalışmasında, MTHFR C677T alleli ile tedavi sonuçları veya toksisite arasında ilişki gösterilememiştir.⁹⁰ Erculj ve arkadaşlarının çalışmasında pediatrik NHL'li hastalarda MTHFR C677 T alleli ile yüksek doz metotreksat ilişkili toksisite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir.⁹¹ Gemmati ve arkadaşlarının erişkin yaş grubundaki yüksek gradeli NHL'li hastalarda yaptıkları çalışmada ise, MTHFR C677T alleli ile daha düşük 5 yıllık olaysız sağ alım oranları elde edildiği ve bu allelin bir tedavi kolunda özellikle ciddi düzeyde toksisiteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁹²

Çalışmamızda hastaların yarısına yakınında MTHFR gen polimorfizminin değerlendirildiği ve bunların da sadece 7'sinde MTHFR1298A veya MTHFR C677 için

heterozigot ya da homozigot mutant genotip saptandığı görülmüştür. Toksisite görülme oranları açısından karşılaştırıldıklarında herhangi bir mutasyonu olmayan hastalarla olan olgular arasında metotreksat toksisitesi gelişmesi açısından anlamlı fark saptanmadı. MTHFR C677 geni normal, heterozigot mutant ve homozigot mutant olarak sınıflandırıldığında, gruplar arasında bulantı-kusma, mukozit, nötropeni, febril nötropeni gelişme oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde MTHFR 1298A genotip grupları arasında da bulantı kusma, mukozit, nötropeni, febril nötropeni gelişme oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. MTHFR gen mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında toksisite gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni olarak çalışmada az sayıda hasta olması ve farklı hastalık gruplarının bir arada değerlendirilmesi gösterilebilir. Ayrıca çalışmamızda sağ kalımın değerlendirilmesi amaçlanmadığından MTHFR gen polimorfizminin hastalarımızın tedavi sonuçlarındaki olası etkisi hakkında yorum yapılamamıştır.

Kantar ve arkadaşlarının çalışmasında NHL ve ALL tanılı 37 hastada yüksek doz metotreksat infüzyonu sonrası hepatotoksisite, kemik iliği toksisitesi, renal toksisite ve metotreksat düzeyi ile MTHFR geni C677T ve A1298C polimorfizmleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, C677T polimorfizmine sahip hastaların 48. saatte bakılan metotreksat düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen belirgin toksisite görülmediği bildirilmiştir. MTHFR A1298C polimorfizmine sahip hastaların metotreksat düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş olup, bu hastalarda grade 3-4 anemi, trombositopeni, AST yüksekliği ve febril nötropeni sıklığında artış tespit edilmiştir.⁹³

Yüksek doz metotreksat tedavisinin en önemli yan etkilerinden biri de myelotoksisitedir. Genellikle tedaviden sonra 5-14.günde ortaya çıkmaktadır.¹⁴ Çalışmamızda hastalar metotreksat dozu ve uygulama süresi yönünden 5 gr/m² dozunda 24 saatlik infüzyonla alan olgular, 1 gr/m² dozunda 4 saatlik infüzyonla alanlar, 1 gr/m² dozunda 36 saatlik infüzyonla alanlar ve 12 gr/m² dozunda 4 saatlik infüzyonla alanlar şeklinde 4 gruba ayrıldığında, gruplar arasında, özellikle de uzun süreli infüzyon alan hastalarda, nötropeni gelişme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca, 5-7. günde bakılan hemoglobin düzeyleri değerlendirildiğinde, toksisite gelişen hastalarda tedavi sonrası hemoglobin düzeyi toksisite gelişmeyen

hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Woessmann ve arkadaşlarının çalışmasında 505 B hücreli NHL tanılı hastada 5 gr/m² dozunda 24 saatlik infüzyonla metotreksat verilen hastalarda 1gr/m² dozunda 4 saatlik infüzyonla verilen hastalara göre tedavi sonrasında bakılan hemoglobin, nötrofil ve trombosit sayılarına göre daha fazla oranda grade 3-4 toksisite görüldüğü bildirilmiştir.⁶²

Hastalarımız metotreksat doz ve uygulama süresine göre bulantı kusma, mukozit, febril nötropeni sıklığı açısından karşılaştırıldığında, uzun infüzyonla ilacı alan hastalarda belirgin şekilde daha yüksek oranda bulantı kusma, mukozit ve febril nötropeni görüldüğü saptanmıştır. Woessmann ve arkadaşlarının çalışmasında da 5 gr/m² dozunda 24 saatlik infüzyonla metotreksat verilen hastalarda 1gr/m² dozunda 4 saatlik infüzyonla verilen hastalara göre tedavi mukozit, enfeksiyon, diare ve SSS bulgularına göre daha fazla oranda ve daha ciddi düzeyde toksisite görüldüğü bildirilmiştir.⁶² Maiguma ve arkadaşlarının çalışmasında mukozit sıklığının uzun süreli infüzyon sonucunda ortaya çıkan uzun metotreksat maruziyet süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹⁴

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından bir tanesi hastalarımızda metotreksat toksisitesi olup olmadığında karar verirken metotreksat konsantrasyonu ölçemememizdir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde tüm merkezlerde metotreksat düzeyi ölçümü yapılamamakta, yapılsa bile maliyeti yüksek olduğundan ölçüm sayısı sınırlandırılabilir. Bu koşullar nedeniyle toksisitenin saptanmasında yüksek doz metotreksat alan hastaların klinik bulgularla yakın takip edilerek gerekli önlemlerin alınması sağlamak geri dönüşümsüz hasarlar ya da ölüm gibi ciddi komplikasyonların engellenmesi açısından hayati öneme sahiptir. Tiwari ve arkadaşlarının çalışmasında NHL ya da ALL tanılı 50 hastada 122 siklus yüksek doz metotreksat tedavisi sırasında 12, 24, 36, 48, 60, 72. saatlerde ilaç düzeyi ile 24, 48, 72. saatlerde kreatinin düzeyleri bakılarak serum kreatinin düzeylerinin metotreksat klirensini belirleyip belirlemediğinin saptanması amaçlanmıştır. Bu çalışmada 72.saatte bakılan ilaç düzeyleri ile 48 ve 72. Saatte bakılan kreatinin düzeyleri arasında belirgin bir korelasyon gösterilse de toksisite gelişimini belirleyebilecek eşik kreatinin düzeyleri saptanamamıştır. Bununla birlikte, zaman içindeki kreatinin değişimlerinin hematolojik toksisiteyi belirlemede yararlı olduğu gösterilmiş ve bu parametre ile terapötik kurtarma stratejilerinin yönlendirilebileceği öne sürülmüştür.⁹⁵ Joannon ve arkadaşlarının yüksek riskli B hücre

dışı ALL’li çocuklarda yaptıkları çalışmalarında ise, serum kreatinin ve metotreksat düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememesine rağmen, lökovorin kurtarma tedavisinin yönetiminde serum kreatinin ölçümlerinin yeterli olabileceği vurgulanmıştır.⁹⁶ Çalışmamızda klinik bulgulara dayanılarak lökovorin doz ve tedavi süresinde modifikasyonlar yapılmıştır. Bu ve benzeri yaklaşımlarla hastalarda tedavi sonrasında karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi önlenmiş, sadece 2 hastada hemodiyaliz ihtiyacı ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda kısıtlı kaynaklara sahip bir merkezde ALL, NHL ve osteosarkom gibi çağı çocukluk kanserlerinin tedavisinde vazgeçilemez bir ilaç olan yüksek doz metotreksatın toksik etkilerini klinik ve laboratuvar bulguları üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Günümüzde pek çok gelişmiş ülkede ilaç düzeyinin yakın monitorizasyonu yüksek doz metotreksat tedavisinde standart yaklaşım haline gelmiştir. Bu yaklaşımla kritik düzeylerde ortaya çıkan ve yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkilendirilen ciddi kemik iliği baskılanması ve buna bağlı olarak gelişen enfeksiyon, çoklu organ yetmezliği, sepsis, kanama ve geri dönüşümsüz böbrek hasarı gibi komplikasyonların engellenmesi sağlanmaktadır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde bazı büyük merkezler dışında, diğer birçok ilaçta olduğu gibi metotreksat düzey ölçümü yapılamamaktadır. Bu durumda toksisite ve neden olduğu ciddi sorunlar nedeniyle yakın klinik izlemin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Çalışmamız kısıtlılıklarına rağmen, hastalarımızdaki klinik toksisite bulgularını ortaya konulmasına olanak sağlayarak metotreksat dozu ve uygulama süresinin toksisiteyi belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğunu vurgulamış ve klinik bulgular takip edilerek alınan önlemlerle ağır ve geri dönüşümsüz hasarların engellenebileceğini göstermiştir. Yakın gelecekte, ilaç düzeyi ölçümü ile birlikte, ilaç metabolizmasında etkili olabilecek diğer enzimlere ait polimorfizmlerin de incelendiği ve daha detaylı klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri içeren, geniş ölçekli çalışmalarla metotreksat toksisitesi patogenezinin daha iyi anlaşılacak, toksisitenin önlenmesi ya da yeni geliştirilecek kurtarma rejimleriyle tedavi edilmesi mümkün hale getirilmelidir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışma kapsamındaki hastaların %34'ü kız (17), %66'sı (33) erkekti
2. Çalışma kapsamındaki hastaların tanı anındaki yaşı 2 ile 17 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaşı $8,57 \pm 4,19$ yıl, ortalama takip süresi 21,36 ay (5-48 ay) idi. Hastalık gruplarına göre ortalama tanı yaşı NHL'li hastalarda $7,67 \pm 3,99$ yıl (2,83-17yıl), ALL'li hastalarda $6,83 \pm 2,40$ yıl (3,3-11 yıl), osteosarkomlu hastalarda $12,75 \pm 3,24$ yıl (5,8-17 yıl) idi.
3. Hastalardan 33'ü (%66) NHL, 10'u osteosarkom (%20), 7'si (%14) ALL tanısıyla yüksek doz metotreksat alan hastalardan oluşmaktaydı.
4. Çalışmaya katılan 37 hastada (%74) metotreksat toksisitesi geliştiği, 13 hastada (%26) gelişmediği görüldü.
5. Hastaların son görüldükleri andaki durumlarına bakıldığında, 29 (%58) hastanın hastalıksız izlemde ve tedavilerini tamamlamış olduğu, 14'ünün (%28) hastalıksız izlemde ve tedavi almakta olduğu, 1'inin (%2) hastalıklı izlemde ve tedavilerinin devam ettiği, 6'sının (%14) progresif hastalık ya da diğer nedenlerle kaybedilmiş olduğu görüldü.
6. Metotreksat toksisitesi gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında tanı anındaki ortalama yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,30$). Tüm hasta grubunun 33'ü (%66) erkek, 17'si kız (%34), toksisite gelişen hastaların 26'sı erkek (%70,3), 11'i (%29,7) kız idi. Erkek ve kızlar arasında toksisite gelişme oranları açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,22$).
7. Çalışmamızda hastalarda metotreksat toksisitesinin kaçınıcı dozda ortaya çıktığı değerlendirildiğinde hastaların %81'inde 1. dozda, %13,5'ünde 2.doz, %5,4'ünde 3 ve üstünde metotoreksat uygulamalarından sonra toksisite geliştiği saptandı. Çalışmamızda ilk dozdan sonraki dozlarda toksisite gözlenme oranının azaldığı gözlenmiştir.
8. Çalışmamızda toksisite görülen ve görülmeyen hastalar arasında tedavi öncesi ortalama AST düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. Tüm hastalar AST değerleri ≤ 29 olanlar ve $AST > 29$ olmak üzere iki gruba ayrıldığında, $AST \leq 29$ olanların %64,7'sinde, $AST > 29$ olanların ise %93,8'inde toksisite geliştiği

gözlenmiş olup, 2 grup arasında metotreksat toksisitesi gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,02).

9. Çalışmamızda hastaların yarısına yakınında MTHFR gen polimorfizminin değerlendirildiği ve bunların da sadece 7'sinde MTHFR1298A veya MTHFR C677 için heterozigot ya da homozigot mutant genotip saptandığı görülmüştür. MTHFR gen mutasyonu olan ve olmayan gruplar arasında toksisite gelişme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,70).
10. Hastalarımızda metotreksat toksisitesi gelişmesinde metotreksat dozu ve uygulama süresinin etkisi değerlendirildiğinde, özellikle 1gr/m² dozunda 36 saatlik infüzyonla ve 5 gr/m² dozunda 24 saatlik infüzyonla tedavi verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranlar kaydedilmiştir (p=0,01).
11. Hastalarımız metotreksat doz ve uygulama süresine göre bulantı kusma, mukozit, febril nötropeni sıklığı açısından karşılaştırıldığında, uzun infüzyonla ilacı alan hastalarda belirgin şekilde daha yüksek oranda bulantı kusma, mukozit ve febril nötropeni görüldüğü saptanmıştır (p<0,05).
12. Çalışmamızda metotreksat dozu ve uygulama süresinin toksisiteyi belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğunu vurgulanmıştır.
13. Bulgularımız yüksek doz metotreksat tedavi rejimlerinde karaciğer disfonksiyonu varlığında doz modifikasyonu yapılması öneren çalışmaları desteklemektedir.
14. Yüksek doz metotreksat verilirken standart yaklaşım tedavi öncesinde toksisiteye neden olabilecek bireysel farklılıkları ortaya koyan farmakogenetik analiz, ilaç düzeyi monitorizasyonu ve ayrıntılı klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri içermelidir. Bu yaklaşımla toksisitenin önlenmesi ya da kurtarma rejimleriyle tedavi edilmesi mümkün hale getirilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. **Stiller CA.** Epidemiology And Genetics Of Childhood Cancer. *Oncogene*. **2004**; 23(38):6429-44.
2. **Adamson PC, Blaney SM, Bagatell R, Skolnik JM, Balis FM.** General Principles of Chemotherapy. In Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. (eds. Pizzo PA, Poplack DG.) Wolters Kluwer, Philadelphia, **2016**:239-315.
3. **Cole PD, Zebala JA, Alcaraz MJ, Smith AK, Tan J, Kamen BA.** Pharmacodynamic Properties Of Methotrexate And Aminotrexate During Weekly Therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. **2006**; 57(6):826-34.
4. **Linabery AM, Ross JA.** Childhood And Adolescent Cancer Survival In: The US By Race And Ethnicity For The Diagnostic Period **1975-1999**; 113(9):2575-2596.
5. **TÜİK,** Türkiye İstatistik Kurumu-Kanser İstatistikleri Raporu. In: **2014**.
6. **Kilburn LB, Siegel SE, Steuber CP.** Clinical assesment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: Principles And Practice Of Pediatric Oncology. 6th ed. (eds Pizzo PA, Poplack DG) Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wolters, **2011**:123-35.
7. **Kramárová E, Stiller CA.** The international classification of childhood cancer. *Int J Cancer*. **1996**; 68(6):759-65.
8. **Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD.** Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. **2016**; 21(12):1471-1482.
9. **Padmanabhan S, Tripathi DN, Vikram A, Ramarao P, Jena GB.** Methotrexateinduced cytotoxicity and genotoxicity in germ cells of mice: Intervention of folic and folinic acid, *Mutat Res*. **2009**; 673:43-52.
10. **Nouri HS, Azarmi Y, Movahedin M.** Effect of growth hormone on testicular dysfunction induced by methotrexate in rats, *Andrologia* **2008**; 41:105-110.
11. **Taşlı L, Kaçar N, Yıldız N, Şanlı B, Ergin Ş.** Plak tip psoriasisde metotreksatın oral ve subkutanöz kullanımının kıyaslanması: 5 yıllık retrospektif inceleme, *Pamukkale Tıp Dergisi*, **2011**; 4(3):131-135.
12. **Tian H, Cronstein BN.** Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. **2007**; 65(3):168-73.
13. **Kutluana U, Oruç N, Yılmaz M, Yönetci N, Kaptanoğlu B, Özütemiz Ö.** Ratlarda metotreksata bağlı oksidatif intestinal hasarda leflunomidinin koruyucu etkisinin araştırılması, *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, **2011**; 10(1): 23-27.

14. **Goldin A, Venditti JM, Kline I, Mantel N.** Eradication of leukaemic cells (L1210) by methotrexate and methotrexate plus citrovorum factor. *Nature* **1966**; 212:1548.
15. **Hempel G, Lingg R, Boos J.** Interactions of carboxypeptidase G2 with 6S-leucovorin and 6R-leucovorin in vitro: implications for the application in case of methotrexate intoxications. *Cancer Chemother Pharmacol* **2005**; 55:347.
16. **Lynch JP 3rd, McCune WJ.** Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* **1997**; 155(2):395-420.
17. **Widemann BC, Adamson PC.** Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* **2006**; 11(6):694-703.
18. **Ranganathan P.** Pharmacogenetics of therapies in rheumatoid arthritis. *Drugs Today Journals,* **2005**; 41(12):799-814.
19. **Kim Y.** Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: A paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutr. Rev.* **2000**; 58:205-217.
20. **Daly SF, Molloy AM, Mills JL, Daly SF, Lee YJ, Conley M, et al.** The influence of 5,10 methylene tetrahydrofolate reductase genotypes on enzyme activity in placental tissue. *Br J Obstet Gynaecol.* **1999**; 106:1214-1218.
21. **Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, et al.** Gene structure of human mouse methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genome,* **1998**; 9(8):652-656.
22. **Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassman G.** Molecular biology of 5,10 methylene tetrahydrofolate reductase. *J Nephrol,* **2000**; 13(1):20-33.
23. **Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA, et al.** Polymorphisms in the methylene tetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc Natl Acad Sci USA.* **1999**; 96(22):12810-5.
24. **Piyathilake CJ, Macaluso M, Johanning GL, Whiteside M, Heimbürger DC, Giuliano A.** Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Anticancer Res.* **2000**; 20:1751-1757.
25. **Krajinovic M, Lemieux-Blanchard E, Chiasson S, Primeau M, Costea I, Moghrabi A.** Role of polymorphisms in MTHFR and MTHFD1 genes in the outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* **2004**; 4:66-72.
26. **Aplenc R, Thompson J, Han P, La M, Zhao H, Lange B, et al.** Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and therapy response in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* **2005**; 65:2482-2487.

27. **Quinn CT, Kamen BA.** A biochemical perspective of methotrexate neurotoxicity with insight on nonfolate rescue modalities. *J Investiq Med.* **1996**; 44:522-30.
28. **Margolin JF, Rabin KR, Steuber CP, Poplack DG.** Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th ed. (Margolin JF, Steuber CP, and Poplack DG, Eds.) Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, **2011**:518-565.
29. **Hrusák O, Trka J, Zuna J, Poloucková A, Kalina T, Starý J.** Czech Pediatric Hematology Working Group. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Journal of Leukemia* **2002**; 16:720-725.
30. **Arcei RJ, Hann MI, Smith OP.** Clinical features and therapy of lymphoblastikleukemia. Pediatric Hematology. Blacwell Publishing. 3rd ed. **2006**:450-482.
31. **Lanzkowsky P.** Leukemias. In: Manual of Peadiatric Hematology and Oncology (Lanzkowsky P) 5th ed. Churchill Livingstone, New York, **2011**:17:518-566.
32. **Breit S, Stanulla M, Floh T.** Activating NOTCH1 mutations predict favorable early treatment response and long-term outcome in childhood precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *J Blood*, **2006**; 108:1151-7.
33. **Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, Billett A, Marymont M, Pullen J, et al.** Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* **2006**; 24:3142-3149.
34. **Behm FG.** Classification of acute leukemias: perspective 2. In: Treatment of acute leukemias: new directions for clinical research. (ed.Pui CH) Humana Press Inc., Totowa, NJ: **2003**:2:43-58.
35. **Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig WD, Götz N, Viehmann S, Gadner H, Riehm H, Schrappe M.** Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* **1999**; 94(4):1209-17.
36. **Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A et al.** Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* **1995**; 9:1783.
37. **Smith OP, Han IM.** Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. IN: Pediatric Hematology (Arceci RJ, Hann IM, Smith OP editors). 3rd edition. Blackwell Publishing; **2006**:450-82.
38. **Stanulla M, Schrappe M.** Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Hematology.* **2009**; 46:52-63.
39. **Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD, Yanishevski Y, Masson E, Mathew S, et al.** Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood* **1999**; 93:1643-50.

40. Whitehead VM, Vuchich MJ, Cooley LD, Lauer SJ, Mahoney DH, Shuster JJ, et al. Accumulation of methotrexate polyglutamates, ploidy and trisomies of both chromosomes 4 and 10 in lymphoblasts from children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Leuk Lymphoma*. **1998**; 31:507-519.
41. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med*. **2004**; 350:1535-48.
42. Stam RW, van den Heuvel-Eibrink MM, den Boer ML, Ebus ME, Janka-Schaub GE, Allen JD, et al. Multidrug resistance genes in infant acute lymphoblastic leukemia: Ara-C is not a substrate for the breast cancer resistance protein, *Leukemia* **2004**; 18:78-83.
43. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. **2011**; 117(19):5019-32.
44. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2004**; 118-45.
45. Miller DR, Leikin S, Albo V, Vitale L, Sather H, Coccia P, et al. Use of prognostic factors in improving the design and efficiency of clinical trials in childhood leukemia: Children's Cancer Study Group Report. *Cancer Treat Rep* **1980**; 64:381-392.
46. Campbell M, Castillo L, Riccheri C, Janic D, Jazbec J, Kaiserova E, et al. A Randomized Trial of the I- BFM-SG for the Management of Childhood non- B Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL IC-BFM 2009- Trial Steering Committee. **2009**; 1-191.
47. Mejía-Aranguré JM1, Fajardo-Gutiérrez A, Reyes-Ruiz NI, Bernáldez-Ríos R, Mejía-Domínguez AM, Navarrete-Navarro S, et al. Malnutrition in childhood lymphoblastic leukemia: a predictor of early mortality during the induction-to-remission phase of the treatment. *Arch Med Res*. **1999**; 30(2):150-3.
48. Pui C-H, Campana E. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* **2000**; 14:1483-5.
49. Suryanarayan K, Shuster JJ, Donaldson SS, Hutchison RE, Murphy SB, Link MP. Treatment of localized primary non-Hodgkin's lymphoma of bone in children: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. **1999**; 17(2):456-9.
50. Frost M, Newell J, Lones MA, Tripp SR, Cairo MS, Perkins SL. Comparative immunohistochemical analysis of pediatric Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. **2004**; 121(3):384-92.
51. Sugimoto M, Tahara H, Ide T, Furuichi Y. Steps involved in immortalization and tumorigenesis in human B-lymphoblastoid cell lines transformed by Epstein-Barr virus. *Cancer Res*. **2004**; 64(10):3361-4.

52. **Percy CL, Smith MA, Linet M, Reis LAG, Friedman F.** Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Reis LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, eds. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program, 1975-1995*. NIH Publication No. 99-4649. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program **1999**;35-50.

53. **Ansell SM, Armitage J.** Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, **2005**; 80(8):1087-97.

54. **Cairo MS, Raetz E, Lim MS, Davenport V, Perkins SL.** Childhood and adolescent non-Hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer* **2005**; 45:753769.

55. **Ghafoor A, Ahmedin Jemal, Cokkinides V, Cardinez C, Murray T, Samuels A, et al.** Cancer statistics for African Americans. *CA Cancer J Clin*, **2002**; 52(6):326-41.

56. **Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al.** A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international Lymphoma Study Group. *Blood* **1994**; 84:13611392.

57. **Lanzkowsky P.** Non-Hodgkin lymphoma. In: *Manual Of Pediatric Hematology And Oncology* 5th edn. **2011**; 20:624-646.

58. **Jaffe ES, Diebold J, Harris NL, Muller-Hermelink HK, Horning SJ.** Burkitt's lymphoma: a single disease with multiple variants. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. *Blood*. **1999**; 93(3):1124.

59. **Brousse N, Vasiliu V, Michon J, Canioni D.** Pediatric non-Hodgkin lymphomas. *Ann pathol* **2004**; 4(6):574-86.

60. **Perkins SL.** Work-up and diagnosis of pediatric non-Hodgkin's lymphomas. *Pediatr Dev Pathol*. **2000**; 3(4):374-90.

61. **Suryanarayan K, Shuster JJ, Donaldson SS, Hutchison RE, Murphy SB, Link MP.** Treatment of localized primary non-Hodgkin's lymphoma of bone in children: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. **1999**; 17(2):456-9.

62. **Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, et al.** The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* **2005**; 105(3):948-58.

63. **Hori T, Kondo T, Kanamori M, Tabuchi Y, Ogawa R, Zhao QL, et al.** Ionizing radiation enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing (TRAIL)-induced apoptosis through up-regulations of death receptor 4 (DR4) and death receptor 5 (DR5) in human osteosarcoma cells. *J Orthop Res*. **2010**; 28(6):739-45.

64. **Fleuren ED, Versleijen-Jonkers YM, Boerman OC, van der Graaf WT.** Targeting receptor tyrosine kinases in osteosarcoma and Ewing sarcoma: Current hurdles and future perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta*, **2014**; 1845(2):266-76.
65. **Lanzkowsky P.** Malignant Bone Tumors. In: Manual Of Pediatric Hematology And Oncology 5th edn. **2011**; 25:739-749.
66. **Pizzo PA, Poplack DG.** Osteosarcoma: Biology, Diagnosis, Treatment And Remaining Challenges In: Principles And Practice Of Pediatric Oncology. 6th edn. **2016**:1115-1144.
67. **Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, Marcove RC, Rosen G.** Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience. *Cancer* **1992**; 69(3):698-708.
68. **Hugate R, Sim F.** Innovations in musculoskeletal oncology: *J Orthop Sci*. **2005**; 10(3):331-40.
69. **Oto M.** Osteosarkom ve varyantlarında tanısal yaklaşım modaliteleri. *Pamukkale Tıp Dergisi*. **2008**; 1:59-64.
70. **Moon MH, Jeong JK, Seo JS, Seol JW, Lee YJ, Xue M, et al.** Bisphosphonate enhances TRAIL sensitivity to human osteosarcoma cells via death receptor upregulation. *Exp Mol Med*. **2011**; 43(3):138-45.
71. **Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, et al.** Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *The Lancet Oncol*. **2016**; 17(10):1396-1408.
72. **Koka A, Saygin C, Uzunaslan D, Ozdemir N, Apak H, Celkan T.** A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: prognostic predictors and interruptions during protocol. *Leukemia Res*, **2014**; 38:699-705.
73. **Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al.** Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. **2008**; 121(2):387-96.
74. Centers for Disease Control And Prevention, National Center for Health Statistics 2007, Erişim tarihi:22.10.2017, Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/>
75. **Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A.** Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: factors influencing treatment and outcome: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. **2010**; 32(8):317-22.

76. **Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al.** Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *J Cancer* **2004**; 100:1995-2025.
77. **Andrew YKOH, Philip AP.** Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Principles And Practice Of Pediatric Oncology. 6th edn(eds Pizzo AP, Poplack DG) Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wolters, **2011**; 40:1190-1239.
78. **Bleyer WA.** The clinical pharmacology of methotrexate. *J Cancer* **1978**; 41:36-51.
79. **Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, et al.** High-dose-methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *J Cancer* **2004**; 100:2022-2032.
80. **Zhang W, Zhang Q, Zheng TT, Zhen JC, Niu XH.** Delayed High-dose Methotrexate Excretion and Influencing Factors in Osteosarcoma Patients. *Chin Med J* **2016**; 129:2530-4.
81. **Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Forni C, Loro L, Beghelli C, et al.** Delayed methotrexate clearance in osteosarcoma patients treated with multiagent regimens of neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep* **2003**; 10:851-7.
82. **Cavone JL, Yang D, Wang A.** Glucarpidase intervention for delayed methotrexate clearance. *Ann Pharmacother.* **2014**; 48(7):897-907.
83. **Vol H, Jacqueline Flank, Vol H, Flank J, Lavoratore SR, Nathan PC, Taylor T, Zelunka E, et al.** Poor chemotherapy-induced nausea and vomiting control in children receiving intermediate or high dose methotrexate. *Supportive Care in Cancer* **2015**; 24:1365-1371.
84. **Cwiklińska M, Balwierz W, Stanuch H.** Clinical tolerance of high-dose methotrexate used in consolidation therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Przegl Lek.* **2010**; 67(6):355-60.
85. **Tsurusawa M, Gosho M, Mori T, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, et al.** Lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma StudyGroup. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood NonHodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* **2015**; 62(2):279-284.
86. **Wolf from C, Hepp R, Hartmann R, Breithaupt H, Henze G.** Pharmacokinetic study of methotrexate, folinic acid and their serum metabolites in children treated with high-dose methotrexate and leucovorin rescue. *Eur J Clin Pharmacol.* **1990**; 39(4):377-83.
87. **Nagasubramanian R, Innocenti F, Ratain MJ.** Pharmacogenetics in cancer treatment. *Annu Rev Med.* **2003**; 54:437-52.
88. **Kim YI.** Role of the MTHFR polymorphisms in cancer risk modification and treatment. *Future Oncol.* **2009**; 5(4):523-42.

89. Sohn KJ, Croxford R, Yates Z, Lucock M, Kim YI. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on chemosensitivity of colon and breast cancer cells to 5-fluorouracil and methotrexate. *J National Cancer Institute*. **2004**; 96(2):134-44.
90. Seidemann K, Book M, Zimmermann M, Meyer U, Welte K, et al. MTHFR 677 (C-->T) polymorphism is not relevant for prognosis or therapy-associated toxicity in pediatric NHL: results from 484 patients of multicenter trial NHL-BFM 95. *Ann Hematol* **2006**; 85(5):291-300.
91. Erculj N, Kotnik BF, Debeljak M, Jazbec J, Dolzan V. The influence of folate pathway polymorphisms on high-dose methotrexate-related toxicity and survival in children with non-Hodgkin malignant lymphoma. *Radiol Oncol*. **2014**; 48(3):289-92.
92. Gemmati D, Ongaro A, Tognazzo S, Catozzi L, Federici F, Mauro E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene variants in adult non-Hodgkin's lymphoma patients: association with toxicity and survival. *Haematologica*. **2007**; 92(4):478-85.
93. Kantar M, Kosova B, Çetingül N, Gumus S, Toroslu E, Zafer N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* **2009**; 50:912-917.
94. Maiguma T, Hayashi Y, Ueshima S, Kaji H, Egawa T, Chayama K, et al. Relationship between oral mucositis and high-dose methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. **2008**; 46:584-590.
95. Tiwari P, Thomas MK, Pathania S, Dhawan D, Gupta YK, Vishnubhatla S, et al. Serum Creatinine Versus Plasma Methotrexate Levels to Predict Toxicities in Children Receiving High-dose Methotrexate. *Pediatric Hematology and Oncology* **2015**; 32:576-84.
96. Joannon P, Oviedo I, Campbell M, Tordecilla J. High-dose methotrexate therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of relation between serum methotrexate concentration and creatinine clearance. *Pediatr Blood Cancer*. **2004**; 43:17-22.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zeynep TANYELİ
Doğum Tarih ve Yeri :16.01.1987
Medeni Durumu : Bekar
Adres : T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Hastanesi Yüreğir/ADANA
e-posta : zeynep_tnyl@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Hasan Basri Demirbağ İlçe Devlet Hastanesi (Erzurum)
Erzurum Halk Sağlığı Müdürlüğü
S.B.Ü Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi/Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Yabancı Dil : İngilizce