

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA VİNKRİSTİN
NÖROPATİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. HİLAL BETÜL CAMIZCI

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2022



KONYA 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA VİNKRİSTİN
NÖROPATİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. HİLAL BETÜL CAMIZCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. HÜSEYİN TOKGÖZ

KONYA 2022

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında her aşamada destek olup, yol gösteren değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Hüseyin Tokgöz'e,

Tez hazırlama sürecinde sorularıma sabırla karşılık vererek, bilgi ve tecrübesi ile destek olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Çaksen'e,

Asistanlık süresi boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm hocalarıma,

Birlikte çalıştığım yan dal uzmanlık eğitimi alan uzman hekim arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hastanemiz hemşire ve personeline,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip, hayatta oldukları süre boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen canım anneme ve babama,

Her zaman yanımda olan, her durumda yardımlarını eksik etmeyen kardeşlerime,

Teşekkür ederim.

Dr. Hilal Betül Camızcı

Şubat 2022

ÖZET

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA VINKRİSTİN NÖROPATİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. HİLAL BETÜL CAMIZCI

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2022

Amaç: Vinkristin ilişkili nöropati (VİN), vinkristinin en sık görülen ve doz kısıtlamayı gerektiren yan etkisidir. Yaşam kalitesini etkilediği gibi, tedavi gecikmesi ve vinkristin tedavisinin kesilmesine yol açmaktadır. Akut lenfoblastik lösemide (ALL) sağkalım oranlarının artmasıyla VİN'in klinik önemi artmakta olup; risk belirleyicileri, önleme ve tedavi seçenekleri, aydınlatılması gereken önemli noktalar halini almıştır. Bu çalışma ile, kliniğimizde tedavi gören akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların dosya kayıtları, VİN açısından değerlendirilerek literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmada Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında takip edilen ALL tanılı 282 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Klinik ve/veya elektrofizyolojik çalışma ile VİN tanısı alan 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Aynı hasta grubu içerisinde vinkristin nöropatisi gelişmeyen hastalardan kontrol grubu belirlendi. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, elektromiyografi sonuçları, aldıkları vinkristin tedavisine ait parametreler, vinkristin nöropatisi tedavisi ve tedaviye yanıtları incelendi. Nöropati şiddeti Ulusal Kanser Enstitüsünün yaygın görülen yan etkiler için ortak terminoloji ölçeğine (CTCAE) göre derecelendirildi. İstatistiksel analizler için SPSS programı kullanıldı ve $p<0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda VİN sıklığı %22,7 (n=64) olarak bulundu. VİN gelişen hastaların %51,6'sı kız, %48,4'ü erkek olup; yaş ortalaması $7,42 \pm 4,86$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, immünolojik tanı, risk grubu ve tanı anı lökosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre, ALL tanısı anında genetik mutasyon saptanma oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Hastalarda görülen en sık semptom yürüme güçlüğü; en sık gözlenen fizik muayene bulgusu alt ekstremitelerde derin tendon reflekslerinin azalmasıydı. Hastaların %53,1'inin elektromyografi (EMG) sonucu normal sonuçlandı. En sık saptanan patolojik EMG bulgusu alt ekstremitelerde mikst tip polinöropatıydı (%23,4). Hasta grubunda VİN'in, ortalama $4,45 \pm 2,77$ doz vinkristin sonrası ve ortalama $6,68 \pm 4,15$ mg/m² vinkristin dozundan sonra geliştiği saptandı. Nöropati tedavisinde en fazla tercih edilen tedavilerin gabapentin (%37,5) ve piridoksin-pridostigmin (%21,9) olduğu görüldü. Nöropati süreleri ve verilen nöropati tedavileri arasında anlamlı fark saptanmadı. VİN gelişen hastaların %9,4'ünde santral nöropati, %90,6'sında periferik nöropati görüldü. Santral ve periferik nöropati gelişen hastalar arasında, değerlendirilen klinik ve laboratuvar özellikler açısından anlamlı fark saptanmadı. VİN gelişen hastalar ve kontrol grubu arasında mortalite açısından anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç: VİN, ALL tanılı çocuklarda hayat kalitesini etkileyen önemli bir yan etkidir. Nöropati gelişen hastalarda klinik/elektrofizyolojik tanı koyulduktan sonra, klinik bazında tercih edilen nöropati tedavisi başlanmalıdır. VİN'in öngörülebilmesi ve önlenmesi amacıyla, genel kabul görmüş klinik ve laboratuvar risk faktörlerinin olmaması genetik temelli çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir. Böylelikle, tanımlanan risk faktörleri sayesinde VCR tedavisi kişiselleştirilip VİN'in önlenmesi sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Vinkristin nöropatisi, Çocuk

ABSTRACT

EVALUATION OF VINCRIStINE-INDUCED NEUROPATHY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

DR. HİLAL BETÜL CAMIZCI

DISSERTATION, 2022

Objective: Vincristine-induced neuropathy (VIN) is the most common and dose-limiting adverse effect of vincristine. It does not only affect the quality of life, but also causes treatment delay and discontinuation of vincristine treatment. Clinical importance of VIN is getting increased with increasing survival rate of acute lymphoblastic leukemia (ALL), which has made the risk factors, as well as prevention and treatment options important points to consider. It was aimed with this study to contribute to the literature by evaluating medical records of patients who were diagnosed with acute lymphoblastic leukemia and being treated in our clinic in regard to VIN.

Patients and Methods: In this study, medical records of 282 patients diagnosed with ALL who were followed-up in Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Division of Pediatric Hematology and Oncology between January 2010 and December 2020 were examined retrospectively. Sixty-four patients who were clinically and/or electrophysiologically diagnosed with VIN were included in the study. A control group was comprised of patients from the same group who did not develop VIN. Patients' demographic characteristics, clinical features, laboratory results, electromyography results, parameters regarding vincristine treatment, treatment for VIN and response to treatment were evaluated. Severity of neuropathy was graded in accordance with Common Terminology Criteria for Common Adverse Effects (CTCAE) of National Cancer Institute.

For statistical analyses, SPSS package program was used and a $p < 0.05$ was considered significant.

Results: In our study, incidence of VIN was found to be 22.7% ($n=64$). Of the patients who developed VIN; 51.6% were female and 48.4% were male, with a mean age of 7.42 ± 4.86 . No statistically significant difference was determined between the patient and control groups in terms of age, weight, height, body mass index, immunological diagnosis, risk group and admission leukocyte count. Rate of detecting a genetic mutation at the time of diagnosis of ALL was found to be higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$). The most common symptom in the patients was gait disturbance, and the most common physical examination finding was diminished deep tendon reflexes in lower extremities. Of the patients; 53.1% had a normal electromyography (EMG). The most common pathological EMG finding was mixed-type polyneuropathy in lower extremities (23.4%). In the patient group, VIN was found to develop after a mean dose of 4.45 ± 2.77 doses and after a mean vincristine dose of $6.68 \pm 4.15 \text{ mg/m}^2$. The most common treatments preferred were found to be gabapentin (37.5%) and pyridoxine-pyridostigmine (21.9%). No significant difference was determined between duration of neuropathy and duration of treatment for neuropathy. Of the patients who developed VIN; 9.4% had central neuropathy and 90.6% had peripheral neuropathy. No significant difference was determined between the patients who developed central and peripheral neuropathy in terms of clinical and laboratory features evaluated. No difference was observed between the patients who developed VIN and the control group in terms of mortality.

Conclusion: VIN is a significant adverse effect influencing quality of life in children diagnosed with ALL. Following clinical/electrophysiological diagnosis in patients who develop neuropathy, the preferred treatment for neuropathy should be initiated based upon clinical status. Lack of generally accepted clinical and laboratory risk factors for prediction and prevention of VIN suggests need for genetic studies. Thusly, vincristine treatment can be individualized and VIN can be prevented with defined risk factors.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Child, Vincristine-induced Neuropathy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER.....	xii
KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Vinkristin.....	2
2.1.1 Vinkristinin Yapısı.....	2
2.1.2 Vinkristinin Etki Mekanizması	2
2.1.3 Vinkristinin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri	4
2.1.4 Vinkristinin Tedavide Yeri	5
2.1.5 Vinkristin ve ALL	6
2. 2 Vinkristin İlişkili Periferik Nöropati (VİPN).....	8
2.2.1 VİN Gelişim Mekanizması	9
2.2.1.1 Aksonal Hasar	10
2.2.1.2 İyon Kanallarında Değişiklikler	10
2.2.1.3 İnflamasyon	10

2.2.1.4 Oksidatif Hasar	11
2.2.2 VİN İçin Risk Faktörleri	11
2.2.2.1 Tedavi İlişkili Risk Faktörleri	11
2.2.2.2 Hasta İlişkili Risk Faktörleri	12
2.2.3 VİN Klinik Bulguları	14
2.2.4 VİN Tanısı	14
2.2.5 VİN Tedavisi.....	16
3. MATERYAL METOT	18
3.1 Vakaların Değerlendirilmesi.....	18
3.1.1 Klinik Değerlendirme	18
3.1.2 Laboratuvar İncelemesi	20
3.2 Etik Kurul.....	20
3.3 İstatistiksel Analiz.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKLAR	58

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.1 Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri Ölçeği.	16
Tablo 4.1 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakaların Cinsiyete Göre Dağılım Oranları.....	22
Tablo 4.2. Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakaların ALL Tanı Yaşı, Vücut Kitle İndeksi, Kilo Persentil Ve Boy Persentil Ortalamaları.....	23
Tablo 4.3 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakaların İmmünolojik Tanı, Risk Grubu, Genetik Mutasyon Ve Tanı Anı Lökosit Sayısına Göre Dağılım Oranlar.....	24
Tablo 4.4 Hastalarda ALL tanı anında saptanan genetik mutasyonlar	25
Tablo 4.5 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakalarda Kemoterapi Rejimi Oranları.....	26
Tablo 4.6 Hasta Grubunda VİN Semptomlarının Dağılımı.....	27
Tablo 4.7 Hasta Grubunda Fiziksel Muayene Bulgularının Dağılımı.....	28
Tablo 4.8 Hasta Grubunda EMG Bulgularının Dağılımı.....	29
Tablo 4.9 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakaların Tanı Anı Platelet Sayısı, Tanı Anı MPV Değeri, Vitamin B12 Düzeyi, Folik Asit Düzeyi, Serum ALP Düzeyi Ortalamaları.	30
Tablo 4.10 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakalarda Hiperglisemi Ve Azol Grubu Antifungal Kullanımı Oranları.....	31
Tablo 4.11 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakalarda Verilen Vinkristin Doz Sayısı, Kümülatif Vinkristin Doz, Verilen Toplam Vinkristin Dozu Ortalamaları.....	32
Tablo 4.12 CTCAE Derecesi İle Kümülatif VCR Dozu Arasındaki İlişki.....	33
Tablo 4.13 Hasta Grubunda Nöropati Geliştikten Sonra Verilemeyen Vinkristin Doz Sayıları.....	33
Tablo 4.14 Hasta Grubunda Nöropati Tedavisi Oranları.....	34
Tablo 4.15 Nöropatide Verilen Tedavi Ve Nöropati Süreleri Arasındaki İlişki.....	35
Tablo 4.16 Hasta Grubunda İkinci Atağa İlişkin Bulgular.....	36
Tablo 4.17 Hasta Ve Kontrol Gruplarında Mortalite Oranları.....	37
Tablo 4.18 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Cinsiyete Göre Dağılım Oranları.....	38

Tablo 4.19 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Alt Gruplarında ALL Tanı Yaşı, Vücut Kitle İndeksi, Kilo Persentil Ve Boy Persentil Ortalamaları.....	39
Tablo 4.20 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Tanı, Risk Grubu Ve Genetik Mutasyona Göre Dağılım Oranları.....	40
Tablo 4.21 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Tanı Anı Lökosit Sayısı, Platelet Sayısı, MPV Değeri, Vitamin B12 Düzeyi, Folik Asit Düzeyi, Serum ALP Düzeyi Ortalamaları.....	41
Tablo 4.22 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Hiperglisemi Ve Azol Grubu Antifungal Kullanımı Oranları.....	42
Tablo 4.23 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakalarda Verilen Vinkristin Doz Sayısı, Kümülatif Vinkristin Dozu, Verilen Toplam Vinkristin Dozu Ortalamaları.....	43
Tablo 4.24 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Beyin MRG, Spinal MRG Ve Orbita MRG Oranları	43
Tablo 4.25 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Vakalarının Mortalite Oranları.....	44

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1 Vinkristin Yapısal Formülü	2
Şekil 4.1 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakaların Cinsiyete Göre Dağılım Oranları.....	22
Şekil 4.2 Hasta Ve Kontrol Gruplarında Mortalite Oranları.....	37
Şekil 4.3 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Cinsiyete Göre Dağılım Oranları.....	38
Şekil 4.4 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Vakalarının Mortalite Oranları.....	44



KISALTMALAR

ABCB1: ATP binding cassette subfamily B member 1

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADH: Antidiüretik hormon

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

ALP: Alkalen fosfataz

BFM: Berlin- Frankfurt- Münster

CEP72: Centrosomal protein 72

CMT: Charcot-Marie-Tooth

COS: Siklooksijenaz

CTCAE: Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri

CYP: Sitokrom P450

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein-Barr virüsü

EMG: Elektromiyografi

IENF: İntra-epidermal sinir lifleri

KDA: Kilodalton

MPV: Mean platelet volüme

MRD: Minimal rezidüel hastalık

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NOS: Nitrik oksit sentaz

PED-MTNS: Pediatrik Modifiye Total Nöropati Skoru

PRESS: Posterior reversible ensefalopati sendromu

RNA: Ribonükleik asid

VCR: Vinkristin

VIN: Vinkristin ilişkili nöropati

VIPN: Vinkristin ilişkili periferik nöropati

TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa

TNS: Total Nöropati Skoru



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk çağının en çok görülen kanserlerinden biridir. Son dönemde lösemilerin tedavisinde risk yönelimli tedavi protokolleri kullanılmakta olup, bununla hem hastalarda olaysız sağ kalım oranları arttırılmaya çalışılmakta hem de verilen tedavilerin toksik etkilerinin azaltılması amaçlanmaktadır (Lavoie Smith ve ark., 2015). Pediatrik lösemi hastalarının 5 yıllık sağkalım oranı %86 kadar yüksek olmasına rağmen, tedavinin yan etkileri hayatta kalanların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilmektedir (Verma ve ark., 2020).

Vinkristin (VCR), 1963'ten bu yana yaygın kullanılan vinka alkaloid grubuna ait bir kemoterapi ilacıdır. Çeşitli solid organ tümörleri ve hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan anti-mitotik bir ajandır. Mikrotübüllerin polimerizasyonunu inhibe ederek hücre mitozunu engeller. Nöropati, vinkristinin en sık görülen ve doz kısıtlamayı gerektiren yan etkisidir. Yaşam kalitesini etkilediği gibi, tedavi gecikmesi ve vinkristin tedavisinin kesilmesine yol açmaktadır (Madsen ve ark., 2019).

Vinkristin ilişkili nöropati (VİN), üç ana katagoriye ayrılır; duysal, motor ve otonom nöropati. Duyusal nöropatide; üst ve alt ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma ve nöropatik ağrı görülebilir. Motor nöropatide sık görülen belirtiler ise; düşük ayak, kol ve bacaklarda güçsüzlüktür. Otonom nöropatinin semptomları arasında kabızlık, idrar retansiyonu ve ortostatik hipotansiyon bulunur. Vinkristin nöropatisinde risk faktörleri tedavi ve hasta ilişkili faktörler olarak iki grupta incelenmektedir (Mora ve ark., 2016). Ancak risk faktörlerine yönelik görüş birliği sağlanamamıştır ve bu konuda çocukluk çağında yapılan çalışmalar kısıtlıdır.

Akut lenfoblastik lösemide sağkalım oranlarının artmasıyla VİN' nin klinik önemi artmakta olup, risk belirleyicileri, önleme ve tedavi seçenekleri, aydınlatılması gereken önemli noktalar halini almıştır. Bu çalışma ile, kliniğimizde tedavi gören ALL tanılı hastaların dosya kayıtları, VİN açısından değerlendirilerek literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

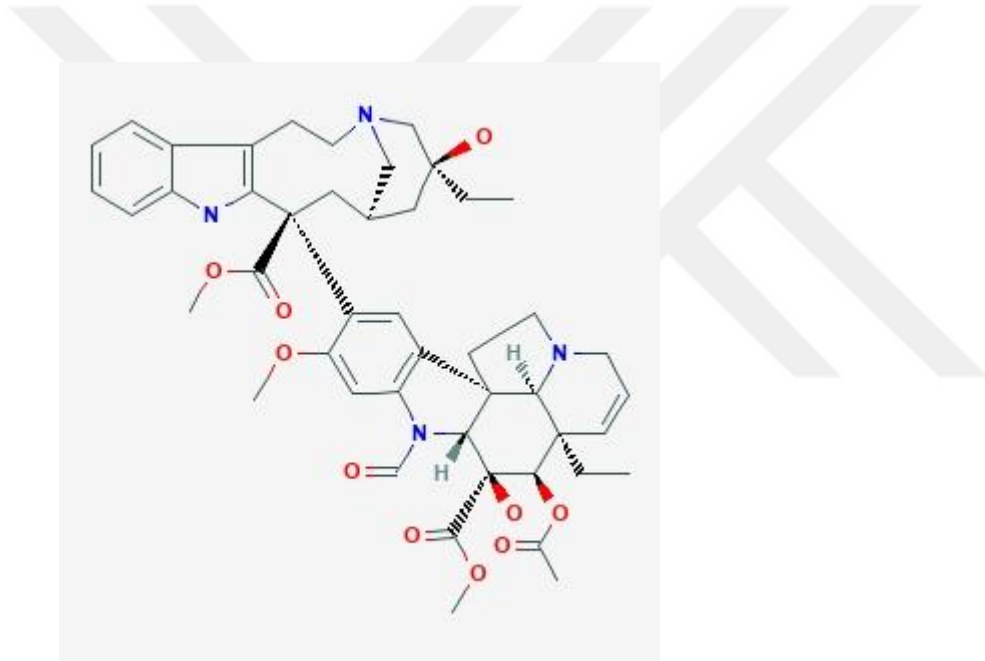
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vinkristin

2.1.1 Vinkristinin Yapısı

Vinkristin, vinka alkaloidleri olarak bilinen bir ilaç grubuna aittir (Below, 2019). Vinca rosea'dan (*Catharanthus roseus*) türetilen vinka alkaloidleri, birinci nesil (vinkristin, vinblastin), ikinci nesil yarı sentetik türevlerden (vinorelbin, vindezin) ve üçüncü nesilden (vinflunin) oluşur (Arora ve Menezes, 2020)

Vinkristin sülfatın kimyasal formülü $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$ ve moleküler ağırlığı 923.1 kilodaltondur (kDa) (Said ve Tsimberidou, 2014).



Şekil 2.1 Vinkristin Yapısal Formülü (Florian ve Mitchison, 2016)

2.1.2 Vinkristinin Etki Mekanizması

Vinka alkaloidleri, mitoz ve hücre bölünmesi dahil birçok hücre içi süreçte önemli olan mikrotübüllerin temel protein alt birimi olan tübüline bağlanarak etki gösterirler. Mitozu bloke ederek hücre bölünmesini inhibe eder; ayrıca pürin ve ribonükleik asid

(RNA) sentezini inhibe ederek hızla bölünen hücrelerin ölümüne neden olurlar (Hoofnagle ve ark., 2013).

Mikrotübüller; hücre şeklinin düzenlenmesi, mitoz, kromozom ayrımı, hücre bölünmesi, iki yönlü aksonal taşınmanın düzenlenmesi gibi birçok önemli hücre fonksiyonunda rol oynayan hücre iskeleti proteinleridir (Starobova ve Vetter, 2017). Yapısal olarak her biri 55 kDa moleküler ağırlığa sahip α ve β tübülün alt birimlerinden oluşan polimerik heterodimer yapıda bulunurlar (Martino ve ark., 2018). Mikrotübüllerin doğru işlevi, α ve β -tübülün alt birimlerinin kalıcı toplanması ve ayrıştırılması arasındaki dengeye bağlıdır (Starobova ve Vetter, 2017).

Mitoz sırasında mikrotübüller; kromozomları metafaz plakası boyunca hizalayan ve daha sonra mitotik süreç sırasında kromozomları ayıran mitotik iğciği oluşturur. Vinka alkaloidleri tübüline yüksek afinite ile bağlanır ve polimerizasyonu engeller. Mikrotübüllerin depolimerizasyonu mitotik iğciğin yapısını bozarak metafazın durmasına neden olur. Nihai olarak mitozun duraklaması ile apoptotik yolların aktive olması sonucu hücre ölümü gerçekleşir (Coufal ve Farnaes, 2011).

Vinka alkaloidlerinin tübülünler üzerindeki etkileri doz bağımlıdır. Düşük konsantrasyonlarda mikrotübüllerin polimerizasyonunu inhibe ederek, mikrotübül uzamasını engellerler. Yüksek konsantrasyonda ise mikrotübüllerin yapısını bozarak depolimerizasyonuna neden olurlar (Martino ve ark., 2018).

Kısa süreli vinkristin maruziyetinin mitotik durma üzerindeki etkisi geri dönüşümlüdür ve ilaç maruziyeti kalkarsa hücreler normal olarak hücre döngüsüne devam edebilirler. Bunun aksine, yüksek konsantrasyonlarda vinkristine uzun süreli maruz kalma, ölümcül sitotoksositeye neden olur. Bu nedenle, vinkristinin antitümör potansiyeli, maruziyetin konsantrasyonuna ve süresine bağlıdır (Silverman ve Deitcher, 2013).

Vinka alkaloidlerinin mikrotübül inhibisyonunun yanı sıra aksonal transportun ve salgılamının engellenmesi, trombosit fonksiyonunun bozulması gibi mitoz dışı toksik etkileri de bulunmaktadır (Martino ve ark., 2018).

Vinka alkaloidlerinin katarnin halkasının yapısı, aksonal ve sitoskeletal mikrotübüllere bağlanmada önemli rol oynamaktadır. Sekiz üyeli bir katarnin halkasından oluşan vinorelbin, aksonal mikrotübüller yerine mitotik iğlere bağlanmayı tercih eder ve dokuz üyeli bir katarnin halkasından oluşan vinkristine kıyasla daha az nörotoksisiteye sebep olur (Starobova ve Vetter, 2017).

Vinkristinin anjiyogenezi ve vaskülariteyi engelleme özelliği de bulunmaktadır. İn vitro deneylerde tümör hücrelerinde vasküler endotelial büyüme faktörü gibi anjiyogenetik faktörlerin salınımını inhibe ettiği görülmüştür (Silverman ve Deitcher, 2013).

2.1.3 Vinkristinin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Vinkristin, intravenöz bolus enjeksiyon veya intravenöz devamlı infüzyon şeklinde uygulanabilir. Plazma proteinlerine, yüksek oranda tübülün proteini içeren trombositlere ve lenfositlere hızlıca bağlanırlar (Martino ve ark., 2018). Vücutta dağılım hacimleri geniş, yarılanma ömrü geniş bir aralıkta değişmekle beraber uzundur ($t_{1/2}$ 19-155 saat). Radyoaktif madde bağlanmış ilaçların kullanıldığı hayvan çalışmalarında, tedavi sonrası vinkristinin en fazla dalak, karaciğer, böbrek ve lenf nodlarında yoğunlaştığı görülmüştür. Orta düzeyde akciğerler, kalp ve iskelet kasında bulunurken; beyin, göz ve yağ dokuda en düşük seviyelerde biriktiği saptanmıştır (Coufal ve Farnaes, 2011).

Vinka alkaloidlerinin merkezi sinir sistemine geçişi zayıftır. Beyin omurilik sıvısında plazmaya oranla 30 kat daha az konsantrasyonda bulunurlar (Said ve Tsimberidou, 2014). Bu ilaçların lipofilik özelliğinin yüksek olmasına rağmen; yüksek oranda lenfosit, trombosit ve proteine bağlanmaları kan beyin bariyerini geçmelerini engeller. Ek olarak, kan beyin bariyerinde bulunan dış atım proteini olan P-glikoprotein, beyin omurilik sıvısından geçen vinka alkaloidlerini uzaklaştırır. Hayvan deneylerinde; P-glikoprotein eksprese etmeyen farelerde, bu proteini eksprese eden farelere göre merkezi sinir sisteminde 22 kat daha fazla vinka alkaloidi biriktiği görülmüştür (Coufal ve Farnaes, 2011).

Vinkristin karaciğerde sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri (özellikle CYP3A4 ve CYP3A5) tarafından metabolize edilir. İlacın metabolizmasında CYP3A'nın önemi, fenitoin ve karbamazepin gibi CYP3A'yı indükleyen ilaçlarla birlikte kullanıldığında ilacın klirensinde artış ve itrakonazol gibi CYP3A inhibitörleri ile artan toksisite insidansının gözlemlenmesidir. Yapılan bazı in vivo ve in vitro çalışmalar; CYP3A5 ekspresyonundaki yaygın genetik polimorfizmlerin, hastalar arası vinkristin eliminasyonundaki değişkenliğe katkıda bulunduğunu göstermiştir (Said ve Tsimberidou, 2014).

Vinkristin temel olarak safra yolu ile elimine edilir. Yaklaşık olarak %80 oranında dışkıyla, %10-20 oranında idrar ile vücuttan atılır (Pana ve Roilides, 2011).

2.1.4 Vinkristinin Tedavide Yeri

Vinka alkaloidleri, geçmişte diyabetik hastalarda varsayılan hipoglisemik etkileri için kullanılan bir ajan sınıfıdır. 1950' lerin sonlarında, bazı vinka alkaloidlerinin farelerde kemik iliği baskılanmasına ve ALL' li sıçanlarda yaşamın uzamasına neden olduğu anlaşıldı. VCR' nin 1963 yılında kemoterapötik ajan olarak kullanımı onaylandı. ALL, lenfoma, sarkomlar, nöroblastom ve bunların yanı sıra böbrek, karaciğer, akciğer, beyin ve meme tümörlerini içeren çok sayıda malignite için çok ajanlı kemoterapi rejimlerine dahil edilmiştir (Mora ve ark., 2016). Vinkristin, geniş spektrumlu etkinliği ile birçok pediatrik ve erişkin malignitede kemoterapötik ajan olarak kullanılmaktadır. Pediatrik malignitelerde klinik yanıt solid tümörlerde %40 iken, hematolojik malignitelerde %75' i bulmaktadır. Vinkristin, çocukluk çağı ALL ve non-Hodgkin lenfoma kemoterapi protokollerinin önemli bir parçasıdır. Ancak akut myeloid lösemi tedavisinde kullanılmaz (Said ve Tsimberidou, 2014). Çocukluk çağı kanserlerinin, erişkin yaşta görülenlere kıyasla vinkristine duyarlılığı daha yüksektir. Ayrıca çocuklar terapötik dozlara daha iyi tolerans gösterirler (Coufal ve Farnaes, 2011).

Vinkristin, hemanjiyomların (hemanjioendotelyoma ve Kaposiform hemanjioendotelyoma dahil) tedavisinde etkin bir ajan olarak kullanılmaktadır. Endotel hücrelerinin bol miktarda tübülün içermesi, vinkristinin bu hastalıklarda etkili olmasını sağlamaktadır (Moore ve Pinkerton, 2009).

2.1.5 Vinkristin ve ALL

Akut lenfoblastik lösemi, lenfoid öncül hücrelerin malign değişimi sonucu kemik iliği, kan ve ekstramedüller organlarda kontrolsüz çoğalmasdır (Terwilliger ve Abdul-Hay, 2017). Çocukluk çağında görülen en sık malign hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık insidansı 100.000' de 3-4 olarak bildirilmektedir (Greaves, 2018). Türkiye' deki ALL sıklığı 100.000' de 1.4 olarak tahmin edilmektedir (Elmas ve ark, 2004).

Akut lenfoblastik lösemi, çoğunlukla sağlıklı bireylerde ortaya çıkmasına rağmen, bazı hastalarda genetik duyarlılık ve çevresel risk faktörleri tanımlanmıştır (Malard ve Mohty, 2020). Down sendromu, Fankoni aplastik anemisi, Bloom sendromu, ataksi telenjiyektazi, Nijmegen sendromu; ALL' ye yatkınlık görülen bazı genetik sendromlardır. Genetik olarak bazı karyotip bozuklukları ve translokasyonlar da lösemi etiolojisinde yer almaktadır. Karakteristik translokasyonlar arasında t(12; 21) [ETV6-RUNX1], t(1; 19) [TCF3-PBX1], t(9; 22) [BCR-ABL1] ve MLL gen yeniden düzenlenmesi yer alır. Çevresel faktörlerden iyonize radyasyon, kimyasal maddeler, ilaçlar ve enfeksiyonlar (Ebstein-Barr virüsü (EBV) vb.) ALL gelişiminde rol oynar (Terwilliger ve Abdul-Hay, 2017).

Akut lenfoblastik lösemide malign lenfoid hücreler kemik iliğini, periferik kanı ve ekstramedüller organları infiltre eder. Kemik iliği yetmezlik bulguları olarak anemiye bağlı solukluk, yorgunluk; trombositopeniye bağlı kanamalar, ciltte morarmalar; nötropeniye bağlı enfeksiyonlar görülebilir. Organ infiltrasyonuna sekonder lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali gelişebilir. Santral sinir sistemi tutulumu, tanı anında %5-8 hastada görülebilir (Terwilliger ve Abdul-Hay, 2017).

Son yıllarda çocukluk çağı ALL' sinde, 5 yıllık sağkalımda yaklaşık %90' ı bulan dramatik bir iyileşme söz konusudur. ALL tedavisinde önemli nokta; klinik ve laboratuvar özelliklerine dayanan risk temelli yaklaşımdır. ALL' de risk sınıflaması; yaşa, ekstra medüller hastalık varlığına, lökosit sayısına, immünofenotipik özelliklere, sitogenetik / moleküler değişikliklere ve tedaviye yanıtı göre yapılır. Tedaviye yanıt; steroide verilen cevaba ve indüksiyon sonunda ölçülen minimal rezidüel hastalığa (MRD) göre

değerlendirilir (Santiago ve ark., 2017). Akut lenfoblastik lösemi tedavisi 2-3 yıl sürer ve 4 ana bölümden oluşmaktadır; remisyon indüksiyon, konsolidasyon, intensifikasyon (ikinci konsolidasyon) ve idame. Direnç gelişimini önlemek için tedavi rejimleri, farklı ilaçların kombinasyonları şeklindedir. Hastanın risk grubuna göre değişen yoğunlukta kemoterapi blokları uygulanmaktadır (Cooper ve Brown, 2015).

Remisyon indüksiyon; yaklaşık 4-6 hafta sürer. Amaç, başlangıçtaki lösemik hücre yükünün %95'inden fazlasını eradike etmek ve normal hematopoezi sağlamaktır. Hastaların %95'inde remisyon sağlanmaktadır. Tedavinin bu bölümünde kullanılan ilaçlar; kortikosteroidler, VCR, L-asparajinaz ve antrasiklinlerdir (doksorubisin/daunorubisin) (Cooper ve Brown, 2015).

Konsolidasyon tedavisinde amaç rezidüel hastalığı ortadan kaldırarak relaps riskini azaltmaktır. İlaç direncini azaltmak ve sinerjistik etkiyi artırmak amacıyla genellikle indüksiyon tedavisinde kullanılmayan sitotoksik ajanlar kombine edilerek kullanılır. Bu süreçte kullanılan ilaçlar; metotreksat, siklofosfamid, sitarabin, merkaptopürin ve tioguanindir (Cooper ve Brown, 2015).

Konsolidasyon tedavisi intensifikasyon (ikinci konsolidasyon) tedavisi ile devam eder. Intensifikasyonun önemi yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Tedavinin bu aşamasında indüksiyonda kullanılan ilaçlara benzer ilaç kombinasyonları (steroid, VCR, L-asparajinaz, antrasiklinler) kullanılır (Kato ve Manabe, 2018).

İdame tedavisi; en son ve en uzun süren tedavidir. Tedavi en az 2 yıla tamamlanır. Metotreksat ve merkaptopürin oral formları kullanılır (Cooper ve Brown, 2015).

Necmettin Erbakan Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı' nda ALL tedavisinde 2000-2013 yıllarında St. Jude protokolü, 2013-2015 yıllarında ALL BFM (Berlin- Frankfurt- Münster) 2000 protokolü kullanılmıştır. 2015 yılından itibaren ALL-IC BFM 2009 protokolü kullanılmaktadır.

ALL-IC BFM 2009 protokolünde standart ve orta risk grubundaki hastalara; remisyon indüksiyonda Protokol IA' nın 8., 15., 22., 29. günlerinde 1,5 mg/m²/doz ve

reindüksiyonda Proktokol II'nin 8., 15., 22., 29. günlerinde 1,5 mg/m²/doz olacak şekilde toplam 8 doz vinkristin uygulanmaktadır. Yüksek risk grubundaki hastalara ise; remisyon indüksiyonda Protokol IA' nın 8., 15., 22., 29. günlerinde 1,5 mg/m²/doz (4 doz), erken intensifikasyonda Protokol IB Augmented' ın 50., 57., 78., 85. günlerinde 1,5 mg/m²/doz (4 doz), HR-1 Bloğunun 1. ve 6. günlerinde 1,5 mg/m²/doz (2 doz), ülkemizde vindezin bulunmaması nedeniyle HR-2 Bloğunun 1. ve 6. günlerinde 1,5 mg/m²/doz (2 doz), kemik iliği vericisi bulunmayan hastalara Protokol II'nin 8., 15., 22., 29. günlerinde 1,5 mg/m²/doz (4 doz) vinkristin uygulanmaktadır (Campbell ve ark., 2009).

2. 2 Vinkristin İlişkili Periferik Nöropati (VIPN)

Kemoterapi ilişkili periferik nöropati, birçok kemoterapötik ajanda görülen bir yan etkidir. Periferik duyu ve motor nöronlarda hasara sebep olarak periferik nöropatiye yol açan başlıca ilaç grupları; platin türevi antineoplastikler (oxaliplatin, sisplatin), vinka alkaloidleri (özellikler vinkristin ve vinblastin), taksan sınıfı bileşikler (paklitaksel, dosetaksel), epotilon, proteazom inhibitörleri (bortezomid), immünmodülatörlerdir (talidomid). Altta yatan patofizyolojik mekanizmalara ait bilgilerin artmasına rağmen; kemoterapi ilişkili nöropatinin gelişimi henüz önlenemez değildir. Giderek artan insidansa sahip olan kemoterapi ilişkili periferik nöropati; doz azaltılması, daha az etkili kemoterapötik ajan ile değişiklik yapılması veya ilacın kesilmesine sebep olarak, kanser tedavisinin etkinliğini azaltan oldukça önemli bir klinik sorundur (Starobova ve Vetter, 2017).

Vinca alkaloidlerinin farklı toksisite profilleri vardır; bunların arasında en nörotoksik ilaç vinkristindir (vinkristin > vinblastin > vinorelbin > vinflunin) (Li ve ark., 2020a). Vinkristin pediatrik ALL, lenfoma, Wilm's tümörü, Ewing sarkomu, rabdomyosarkomun kombine tedavisinde temel taşlardan birisidir. Vinkristinin yaygın kullanımı yüksek yanıt oranlarından, görece düşük myelosupresyon etkisinden ve çocuklarda yüksek dozların dahi tolere edilebilmesinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, vinkristin kullanımı, genellikle doz sınırlayıcı olan periferik nöropati gibi yüksek oranda gözlenen ilaç yan etkileri ile sınırlanmaktadır (Nama ve ark., 2020). Nöropati

dışında görülen diğer yan etkileri; uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgılanması sendromu, myelosupresyon, alopesidir (van de Velde ve ark., 2017).

VİPN hastaların % 78'ini etkileyen ciddi ve yaygın bir sorundur (Nama ve ark., 2020). Vinkristin yaygın kullanılan bir antitümör ilaç olmasına rağmen, VİPN'nin epidemiyolojisi yeterince iyi tanımlanamamıştır (Starobova ve Vetter, 2017). Tahmini prevelans ve hastalığın şiddeti kullanılan tanım ve değerlendirme ölçeğine bağlı olarak büyük ölçüde değişir (Nama ve ark., 2020).

Vinkristin nöropatisi doz sınırlayıcı bir yan etkidir, genellikle periferik ve simetrik sensorimotor tutulum gösterir (van de Velde ve ark., 2017). Semptomların görülme sıklığı ve şiddeti, hastalar tarafından ilacın alınma süresi ve alınan terapötik dozlarla yakından ilişkilidir (Carozzi ve ark., 2015). Nöropati semptomları, vinkristin tedavisinin başlamasından hemen sonra ortaya çıkabilir; ancak genellikle birkaç hafta içinde gelişir ve ilacın artan kümülatif dozları ile kötüleşir (Starobova ve Vetter, 2017). Özellikle küçük çocuklarda 4,3 mg/m² kadar düşük kümülatif doz alan ALL hastalarında nörolojik belirtilerin varlığı bildirilmiştir (Tay ve ark., 2017). Vinkristin nöropatisine ait semptomlar çoğu, VCR tedavisinin kesilmesinden birkaç ay sonra kaybolur. Bununla birlikte bazı çocuklarda, derin tendon reflekslerinin kalıcı kaybı ve azalan motor fonksiyonlar gibi kalıcı sekeller görülebilir (van de Velde ve ark., 2017)

2.2.1 VİN Gelişim Mekanizması

Vinka alkaloidleri mikrotübüllerin alt birimi olan β -tübüline bağlanarak etki gösterir. Mikrotübüller, nöronların aksonlarında bulunan kritik öneme sahip yapılardır. Bu ajanların (özellikle de vinkristinin) aksonal mikrotübüllere afinitesine bağlı olarak, yavaş ilerleyen aksonal sensorimotor nöropati ortaya çıkar. Hücresel düzeyde ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, VİN için birçok mekanizma öne sürülse de VİN gelişim mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır (Mora ve ark., 2016).

VİN için potansiyel mekanizmalar şu şekildedir;

2.2.1.1 Aksonal Hasar

İnsan ve hayvanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda kemoterapötik ajanların uzun süreli uygulamasından sonra; büyük miyelinli, küçük miyelinsiz ve intra-epidermal sinir liflerinin (IENF) kaybı dahil olmak üzere akson dejenerasyonunu göstermiştir (Starobova ve Vetter, 2017). IENF dermiste yerleşimli, periferden gelen ağrı duyusunu algılayan miyelinsiz veya ince miyelinli nosiseptörlerdir. Miyelin kaybı ve aksonal hücre iskeletindeki değişiklikler, periferik sinirlerin yapısını ve işlevini değiştirir ve bu da duyuların algılanmasında değişikliğe sebep olabilir. Mikrotübül fonksiyonlarındaki değişiklikler sonucu sinaptik veziküllerin öne doğru ve arkaya doğru aksonal taşınımı bozulur. Bu durum, aksonal distal segmentlerin dejenerasyonu (Wallerian dejenerasyonu) ile sonuçlanır (Starobova ve Vetter, 2017).

2.2.1.2 İyon Kanallarında Değişiklikler

Vinkristin ilişkili periferik nöropatili hastalarda iyon kanallarındaki değişiklikler; duyu nöronlarının aşırı uyarılmasına, dorsal kök ganglionlarının ve arka boynuz duyu nöronlarının plazma membranlarında olumsuz etkilere sebep olmaktadır (Li ve ark., 2020a).

Kalsiyum birçok hücresel işleyişte anahtar role sahiptir. Sitoplazmadaki kalsiyum konsantrasyonundaki artış; membran uyarılabilirliği, nörotransmitter salınımı, sinaptik plastisite, gen ekspresyonu dahil olmak üzere çok çeşitli nöronal ve glial fonksiyonları etkiler. VCR, nöronal mitokondride disregülasyona ve yapısal bozukluğa yol açarak kalsiyum homeostazını bozar. Bu değişiklik nöronal uyarılabilirlikte artışa ve glial fonksiyonlarda bozukluğa neden olur. Bazı çalışmalarda kalsiyumun hücre içi ve hücre dışı kullanılabilirliğini azaltan ilaçların, VİN ilişkili ağrıyı iyileştirdiği gösterilmiştir (Carozzi ve ark., 2015).

2.2.1.3 İnflamasyon

İnflamasyonun, VİN ve nöropatik ağrı üzerindeki rolü hala tartışmalıdır. Siau ve arkadaşları, inflamatuvar mekanizmaların deride Langerhans hücrelerini artırarak

intraepidermal sinir liflerinin kaybına yol açtığını göstermişlerdir. Langerhans hücrelerinin artışı iki mekanizma ile ağrı gelişimine sebep olur; birincisi artan nitrik oksit salınımı, ikincisi proinflatuar sitokinler ve nörotrofik faktörler. Her iki mekanizma da nosiseptörlerin duyarlılaşmasına ve mekanik hipersensitiviteye neden olur. Bununla birlikte 2010 yılında Jaggi, VCR uygulanan farelerin siatik sinirlerinde tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) düzeyinde artış olmadığını; dolayısıyla inflammatuar süreçlerin nöropatik ağrının patobiyolojisinde rol oynamadığını öne sürmüştür (Carozzi ve ark., 2015).

2.2.1.4 Oksidatif Hasar

Çok sayıda çalışma VİN'in oksidatif stres ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, VCR tedavisinin farelerin spinal kord örneklerinde serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Siklooksijenaz (COS) ve nitrik oksit sentaz (NOS) üretimi, VİN' de ağrı sinyallerinin iletilmesine katkıda bulunurken; COS veya NOS inhibitörleri, VCR'nin neden olduğu hiperaljeziyi önemli ölçüde azaltmaktadır (Li ve ark., 2020a).

2.2.2 VİN İçin Risk Faktörleri

2.2.2.1 Tedavi İlişkili Risk Faktörleri

Periferik nöropati, vinkristinin doz sınırlayıcı yan etkilerinden birisidir (Li ve ark., 2020a). Uzun süreli tedavilerin ve yüksek tek doz vinkristinin; erişkin hastalarda VİN gelişmesini ve şiddetini artırdığı gösterilmiştir. Pediatrik popülasyonda vinkristin dozu ve VİN arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, kesin sonuçlar içermemektedir. Bununla birlikte, önerilen vinkristin dozu infantlarda 0,05-0,065 mg/kg ve çocuklarda 1,5 mg/m²'dir. Maksimum 2 mg/doz ve her doz arasında minimum bir hafta aralık olmalıdır (Triarico ve ark., 2021).

Vinkristin uygulama metodunun, VİN gelişimi ve şiddetini etkilediği düşünülmektedir. Klinik pratikte VCR intravenöz bolus enjeksiyonlar veya uzun süreli infüzyonlar şeklinde uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada, bolus enjeksiyonların

yüksek plazma konsantrasyonuna sebep olarak çocuklarda VİN gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (van de Velde ve ark., 2017).

Vinkristin karaciğerde CYP3A4 enzimi ile metabolize olmaktadır. CYP3A4 inhibisyonu yapan ilaçların eş zamanlı kullanımı vinkristin toksisitesinin artırmaktadır. Azol grubu antifungal ilaçlar güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdürler (Triarico ve ark., 2021). Pediatrik hastalarda, antifungal kullanımının VİN gelişimini artırdığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur (Mora ve ark., 2016). Azol grubu antifungaller içerisinde flukonazol en zayıf CYP3A4 inhibitörü olduğu için, görece daha az nörotoksositeye sebep olur. Vinkristin ile eş zamanlı kullanımda, profilaktik antifungal seçiminde flukonazol tercih edilmelidir. Flukonazolün CYP450 enzim sistemi üzerindeki etkisi doz bağımlı olduğundan, terapötik dozlarda nörotoksosite riski daha olasıdır (Triarico ve ark., 2021). Vorikonazol, flukonazolünkine benzer bir kimyasal yapısı olmasına rağmen daha geniş spektrumludur. Vorikonazol, güçlü bir CYP2C19, CYP2C9 inhibitörü ve orta derecede bir CYP3A4 inhibitörüdür. Aynı zamanda CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 için bir substrattır. Bu nedenle, vorikonazol ile tedavi sırasında çok sayıda potansiyel ilaç-ilac etkileşimi beklenmelidir (Bellmann ve Smuszkiewicz, 2017). En güçlü CYP3A4 inhibitörü ise itrakonazoldür (Triarico ve ark., 2021).

2.2.2.2 Hasta İlişkili Risk Faktörleri

Yaş, cinsiyet ve etnik köken VİN gelişimini etkileyebilecek hasta ilişkili faktörlerdir. Literatürdeki veriler bu faktörlerin etkilerini tam anlamıyla ortaya koyamamaktadır. Yakın dönemde yazılan bir derlemede, yaşın VİN gelişimine etkisi hakkında mevcut literatürdeki verilerde tutarsızlık olduğu vurgulanmaktadır (Van de Velde ve ark., 2017). Periferik sinir sisteminin immatür olması ve myelinizasyon sürecinin henüz tamamlanmaması nedeniyle, küçük çocuklar nöropati için daha riskli olabilirler. Diğer yandan yaş, farmakokinetik değişkenleri ve vinkristin metabolizmasını etkileyebilir. Küçük çocuklar, vinkristini büyük çocuklara göre daha hızlı metabolize ederler; böylelikle küçük çocuklarda vinkristinin toksik plazma düzeylerine ulaşması önlenabilir. Sonuç olarak küçük çocuklarda periferik sinir sisteminin matürasyonunun tamamlanmamış olması

ve vinkristinin hızlı metabolize olması birbirini dengeleyen iki faktördür. Bu nedenle; çalışmalarda yaşın nöropati oluşumuna etkisine yönelik farklı sonuçlar elde edilmektedir (Triarico ve ark., 2021).

Cinsiyetin VİN insidansı üzerindeki etkisine ilişkin net bir kanıt ortaya koyulamamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda, kız cinsiyetin VİN riskini artırdığı belirtilmiştir (Li ve ark., 2020a).

Etnik kökenin VİN gelişimine etkisine yönelik çalışmalar; Kafkasyalı bireylerde VİN riskinin ve ciddiyetinin Afrika kökenli Amerikalı bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni, Kafkasyalılarda CYP3A5 proteininin aşırı düşük ekspresyonuna bağlı olarak VCR metabolizmasının azalması olabilir (Li ve ark., 2020a).

Kalıtsal nöropatilerden Charcot-Marie-Tooth (CMT) Hastalığı tanısı olan hastaların VİN'ye oldukça duyarlı olduğuna dair pek çok kanıt vardır. Vinkristin tedavisi sırasında şiddetli nöropati geliştiren hastalar retrospektif olarak değerlendirildiğinde, yüksek CMT oranları bulunmuştur ve literatürde birçok vaka raporu yayınlanmıştır. Ailede CMT öyküsü olması, vinkristin tedavisi için bir kontrendikasyon olarak düşünülmelidir (Mora ve ark., 2016).

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada genetik polimorfizm ve VİN ilişkisini ortaya koymaktadır. CYP3A4 ve CYP3A5 enzimleri vinkristin metabolizmasından sorumlu başlıca enzimlerdir. CYP3A5 vinkristini daha hızlı metabolize etmektedir. CYP3A5 in aktif olarak çalışmaması durumunda VCR metabolizması CYP3A4 tarafından gerçekleştirilir. Azalan CYP3A5 aktivitesi, vinkristin eliminasyon oranının azalmasına neden olarak VİN oluşma riskinin artmasına neden olur (Kayilioğlu ve ark., 2017).

Birçok çalışmada; vinkristinin hücre dışına atılmasından sorumlu olan p-glikoproteini kodlayan ATP binding cassette subfamily B member 1 (ABCB1) genindeki tek nükleotid polimorfizmleri analiz edilmiştir. ABCB1 geninde 3 polimorfizm vardır; 1236C>T, 2677G>T(A), 3435C>T (Plasschaert ve ark., 2004), (Guilhaumou ve ark., 2011a), (Guilhaumou ve ark., 2011b), (Ceppi ve ark., 2014) , (Hartman ve ark., 2010). Bu

polimorfizmlerin kanser hastalarında tedaviyle ilgili birçok sonuçla ilişkili olduğu bildirilmiştir, ancak henüz kanıtlanmamıştır. Bazı çalışmalar vinkristin atılımında düşüşler olduğunu gösterirken; bazılarında VCR farmakokinetiği veya VİN ile ilişkili sonuçlar bulunmamıştır (Mora ve ark., 2016). Diğer gen polimorfizmlerinden biri de centrosomal protein 72 (CEP72) genindeki varyasyonlardır. CEP72 geni mikrotübül oluşumundan sorumlu sentrozomal proteini kodlar. Bu genin promotor bölgesindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin, VİN insidansı ve şiddetindeki artışla önemli ölçüde ilişkili olduğu doğrulanmıştır (Li ve ark., 2020a).

2.2.3 VİN Klinik Bulguları

Vinkristin ilişkili periferik nöropatinin belirti ve semptomları genellikle üç ana kategoriye ayrılır: duyuşsal, motor ve otonom nöropati. Vinkristine bağlı duyuşsal nöropati, üst ve alt ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma ve nöropatik ağrı ile karakterizedir (Mora ve ark., 2016). Ek olarak, vinkristin alan hastalar, özellikle hafif dokunma, iğne batması hissi veya titreşim gibi duyuları algılamada kayıp yaşayabilirler (Starobova ve Vetter, 2017). Çoğu durumda, VİPN distalden proksimale doğru ilerler; belirti ve semptomlar genellikle ayak parmaklarında ve ayaklarda ortaya çıkar. Nöropati kötüleştikçe, klinik anormallikler bacaklarda daha proksimalde, ardından el parmaklarında ve ellerde belirginleşir (Mora ve ark., 2016). Vinkristine bağlı motor nöropati, üst ve alt ekstremitelerde güçsüzlük ve periferik sinirlerin hasar görmesinden kaynaklanan bozulmuş dorsifleksiyon nedeniyle düşük ayak gelişimi ile karakterizedir. Buna yürüme anormallikleri, kramplar ve derin tendon reflekslerinin kaybı veya azalması eşlik edebilir. Otonom nöropatinin tipik semptomları ise kabızlık, üriner retansiyon ve ortostatik hipotansiyondur. Bu belirtiler hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltmaktadır (Starobova ve Vetter, 2017).

2.2.4 VİN Tanısı

Vinkristin ilişkili nöropati, vinkristin tedavisinin iyi bilinen bir yan etkisi olmasına rağmen, VİN özellikleri, şiddeti ve insidansı ve VİN' nin çocuklarda işlev ve yaşam kalitesi üzerindeki uzun dönem sonuçları henüz iyi aydınlatılamamıştır. Bu bilgi eksikliği;

pediatrik popölasyonlarda kullanım için yaygın olarak kabul edilen, kapsamlı, güvenilir, geçerli ve klinik olarak uygulanabilir VİN değerlendirme yaklaşımlarının eksikliğiyle doğrudan bağlantılıdır (Mora ve ark., 2016).

Vinkristin ilişkili nöropatinin heterojen klinik prezentasyona sahip olması, küçük çocukların şikayetlerini doğru ifade etmekte zorlanmaları VİN tanısını zorlaştırmaktadır (van de Velde ve ark., 2017). Literatürde farklı çalışmalar incelendiğinde nöropati için farklı değerlendirme yöntemlerinin kullanıldığı görölmektedir. 1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) nöropati değerlendirmelerinin standardize etmek için bir dizi öneride bulunmuştur. DSÖ'nün nöropati skoru 5 dereceden (0-4) oluşmaktadır. 2019 yılında yayınlanan 1949 makalenin dahil edildiği bir derlemede, sadece iki çalışmada DSÖ'nün nöropati skorlamasını kullanıldığı belirtilmiştir (Madsen ve ark., 2019). Ulusal Kanser Enstitüsünün geliştirdiği Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE), duysal ve motor nöropatinin şiddetini yansıtan sayısal değerlendirmeye dayanan bir ölçektir. Bu ölçekte "0" puan nöropatinin olmadığını, "5" puan nörotoksisitenin ölüme neden olduğunu belirtmektedir (Tablo 2.1) (Mora ve ark., 2016). Sık kullanılmasına rağmen, CTCAE motor ve duysal nöropatiyi saptamada yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle Total Nöropati Skoru (TNS) dahil olmak üzere çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. TNS' nin çocuk hastalarda kullanıma uygun olarak düzenlenmiş hali Pediatrik Modifiye Total Nöropati Skorudur (ped-mTNS). Ped-mTNS' nin anket bölümü duysal, işlevsel ve otonom semptomlarla ilgili sekiz soru içerir. Ayrıca, fizik muayene ile beş farklı yönden VİN değerlendirilir; hafif dokunma hissi, iğne batma hissi, kas gücü, aşıl ve patella refleksleri. Görüşmeye dayalı bir anket ve fizik muayeneden oluşan bu ölçek, çocuklarda periferik nöropatinin değerlendirilmesinde kullanılan diğer araçlara göre üstün psikometrik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Doktorlar, fizyoterapistler ve hemşireler gibi farklı sağlık uzmanları tarafından kullanılabilen hızlı, ucuz ve invaziv olmayan bir araçtır (Schouten ve ark., 2019). VİN'yi değerlendirmek için anketler ve/veya fizik muayenelerin yanı sıra, farklı sinirlerin iletim hızlarının somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller kullanılarak ölçüldüğü sinir iletim çalışmaları da kullanılabilir. İnvaziv ve ağrılı bir yöntem olması ise bu çalışmaların dezavantajlarından (Schouten ve ark., 2019)

Tablo 2.1 Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri Ölçeği

	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	GRADE 5
DUYUSAL NÖROPATİ	Asemptomatik	Orta dereceli semptomlar; alet aracılı yapılan günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması	Şiddetli semptomlar; kişisel bakımın sağlanması için gerekli aktivitelerin kısıtlanması	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerektirir	-
MOTOR NÖROPATİ	Asemptomatik; klinik veya tanısal gözlem	Orta dereceli semptomlar; alet aracılı yapılan günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması	Şiddetli semptomlar; kişisel bakımın sağlanması için gerekli aktivitelerin kısıtlanması	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerektirir	Ölüm

2.2.5 VİN Tedavisi

Tedaviye bağlı nöropati, hematolojik malignite tedavisinde sık görülen bir yan etki olmasına rağmen; önlenmesi ve tedavisi konusundaki eksiklikler devam etmektedir. Yapılan birçok klinik çalışmaya rağmen, kalıcı sinir hasarının önlenmesine yönelik öneriler; düzenli nörolojik değerlendirme, ilaç dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesi ile sınırlı kalmaktadır (Li ve ark., 2020b).

Glutamik asit, B grubu vitaminler, amitriptilin gibi birçok ilaç, randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda VİN' yi önlemesi açısından değerlendirilmiştir. Ancak hiçbir ilaçta kesin sonuç alınamamıştır (Li ve ark., 2020a). Gabapentin, pediatrik ALL hastalarında hem profilaksi hem tedavi amaçlı test edilmiştir, ancak gabapentinin rekürren nöropatik ağrıyı engellemediği dışında bir sonuca varılamamıştır (Madsen ve ark., 2019). Pridoksin ve pridostigmin, VİN tedavisinde kullanılmıştır. Bir makalede dört ALL hastasının, sensorimotor polinöropati için pridoksin ve pridostigmin tedavisi başladıktan bir- iki hafta sonra tamamen iyileştikleri bildirilmiştir. Başka bir vaka takdiminde yedinci ve 12. kraniyel sinir tutulumu olan bir hastanın, intravenöz pridostigmin başladıktan iki hafta sonra iyileştiği belirtilmiştir. Her iki makalede de, nöropatinin iyileşmesi vinkristin kesilmesinin sonucu olabileceğinden, pridoksin/pridostigmin tedavilerinin etkinliği belirsiz kalmıştır (Madsen ve ark., 2019). Artan ilgi ve yapılan birçok klinik çalışmaya rağmen,

kemoterapiye bağlı nöropatinin önlenmesi ve tedavisi için henüz standart bir yaklaşım oluşturulamamıştır (Mora ve ark., 2016).



3. MATERYAL METOT

Bu çalışmada, Ocak 2010-Aralık 2020 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında takip edilen ALL tanılı 282 hastanın dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Tedavi sürecinde vinkristin nöropatisi yönünden semptomu olup, klinik ve/veya elektrofizyolojik çalışma (elektromiyografi-EMG) ile vinkristin nöropatisi tanısı alanlar çalışmaya dahil edildi. Aynı hasta grubu içerisinde vinkristin nöropatisi gelişmeyen hastalardan kontrol grubu belirlendi.

3.1 Vakaların Değerlendirilmesi

3.1.1 Klinik Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm vakaların demografik özellikleri, vücut kitle indeksi, immünotipik tanısı (B ve T hücreli ALL), risk grubu, tanı anında genetik mutasyon varlığı, aldığı kemoterapi protokolü kaydedildi.

Akut lenfoblastik lösemili hastaların risk grubu sınıflaması yapılırken BFM protokolüne göre yapıldı. Buna göre;

Yüksek risk grubuna;

- Sekizinci günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $>1000/\text{mm}^3/\text{L}$
- Ya da 33. günde tam düzelme sağlanamamış
- Ya da t (9;22), t (4;11) translokasyonlarından birisi pozitif olan olgular dahil edildi.

Orta risk grubuna;

- Lökosit $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$
- Ya da <1 yaş ya da ≥ 6 yaş
- Ya da T-hücre immünolojisi gösteren olgular
- Ve sekizinci günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1\ 000/\text{mm}^3/\text{L}$ ve 33. günde tam düzelme sağlanan ve t (9;22) ve t (4;11) olmayan olgular

dahil edildi.

Düşük risk grubuna;

- Başlangıç lökosit sayısı $<20\ 000\ /\text{mm}^3$
- Yaşı ≥ 1 yaş ya da <6 yaş
- Sekizinci günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1000/\text{mm}^3/\text{L}$
- T-hücre immünolojisi göstermeyen
- 33. günde tam düzelme sağlanan ve t(9;22) ve t(4;11) olmayan olgular dahil edildi.

Vinkristin nöropatisi görülen hastaların, nöropati gelişinceye kadar almış oldukları vinkristin doz sayısı, kümülatif vinkristin dozu (mg/m^2) kaydedildi. Hastaların vinkristin nöropatisini düşündüren şikayetleri, fizik muayene bulguları, hiperglisemi varlığı, vinkristinle eş zamanlı azol grubu antifungal kullanımının olup olmadığı, kullanıldı ise hangi azolün kullanıldığı, nöropati tedavisi, tedaviye yanıtın olup olmadığı, nöropati süresi, ve nöropati nedeniyle verilemeyen vinkristin doz sayısı kaydedildi. Ayrıca vinkristin nöropatisi düzeldikten sonra tekrarlama olup olmadığı, tekrarlama görülen hastalarda şikayetler, fizik muayene bulguları, nöropati için verilen tedavi, tedaviye yanıtın olup olmadığı kaydedildi.

Ulusal Kanser Enstitüsünün yaygın görülen yan etkiler için ortak terminoloji ölçeğine (CTCAE) göre nöropati şiddeti derecelendirilecektir (Tablo 2.1).

Kontrol grubu ALL hastalarının kemoterapi sürecinde almış oldukları vinkristin doz sayısı, kümülatif vinkristin dozu (mg/m^2), hiperglisemi varlığı, vinkristinle eş zamanlı azol grubu antifungal kullanımının olup olmadığı kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm vakalarda mortalite ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı ve mortalite sebebi kaydedildi.

3.1.2 Laboratuvar İncelemesi

Vinkristin nöropatisi görülen hastaların ALL tanısı aldıklarındaki lökosit sayısı, trombosit sayısı, MPV (mean platelet volüme) değeri, nöropati gelişmeden önceki süreçte bakılan vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyi, serum alkalen fosfataz düzeyi (ALP) kaydedildi. Yapıldı ise EMG, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları incelendi. Kontrol grubundaki hastaların ALL tanısı aldıklarındaki lökosit sayısı, trombosit sayısı, MPV değeri, vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyi, serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyi kaydedildi.

3.2 Etik Kurul

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 18 Aralık 2020 tarihinde 2020/2970 sayılı karar ile onaylandı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Vakaların farklı değişkenler açısından sıklıkları, oranları, ortalama ve standart sapmaları betimsel istatistikler olarak sunulmuştur ve tablolarda kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) değerleri, sürekli değişkenler içinse ortalama ve standart sapma değerleri rapor edilmiştir. Araştırma değişkenlerinin dağılımlarının normallik sayıltısını karşılayıp karşılamadığı, hem çarpıklık ve basıklık değerleri ile hem de histogramlar kullanılarak incelenmiştir. Değerlendirme sonuçları, araştırma değişkenlerinin normallik sayıltısını karşıladığını göstermektedir. Bu sebeple vaka sayılarının birbirine benzer olduğu ikili karşılaştırmalarda Bağımsız Gruplar için t-Testi kullanılmıştır ve ortalama $\pm$ standart sapma değerleri de rapor edilmiştir. Ancak vaka sayılarının birbirinden farklı olduğu durumlarda (bir gruptaki vaka sayısının diğer gruptaki vaka sayısının 4 katından daha fazla olduğu durumlarda) parametrik olmayan bir test olarak Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik verilerde, grupların kategorilere dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için Ki-kare analizi yürütülmüş ve çapraz tablolar eklenmiştir. Çok gözlü tablolarda %20'den fazla hücrede beklenen değer

5'ten küçük olduğu durumlarda Fisher's exact testi kullanılmıştır. Bütün analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada verilerin analizleri SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı aracılığı ile gerçekleştirilmiştir.



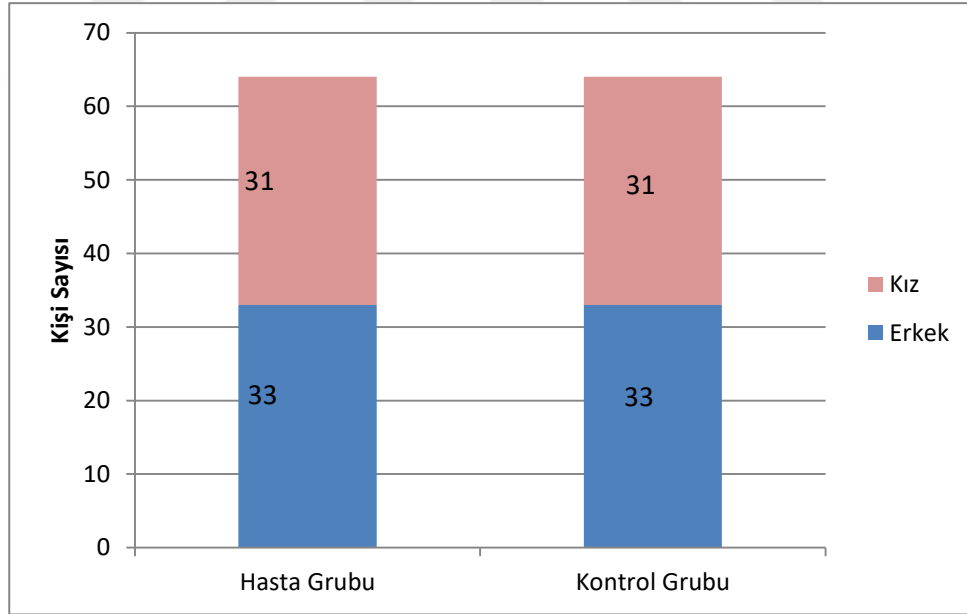
4. BULGULAR

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri ve hipotez testleri ile kıyaslanmaları bu bölümde sunulmuştur.

Çalışma için yapılan dosya incelemesinde; 282 ALL tanılı hastanın 64'ünde (%22,7) vinkristin ilişkili nöropati geliştiği görülmüştür. Çalışmanın örneklemini vinkristine bağlı nöropati gelişmiş hasta grubu (n=64) ve nöropati gelişmemiş kontrol grubu (n=64) olmak üzere 128 ALL tanılı hasta oluşturmaktadır. Hasta ve kontrol grubunun %51,6'sı erkek; %48,4'ü kızdır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Hasta ve Kontrol Grubundaki Vakaların Cinsiyete Göre Dağılım Oranları

		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Toplam	p*
CİNSİYET	Erkek	n 33	33	66	0,570
	%	51,6	51,6	51,6	
	Kız	n 31	31	62	
	%	48,4	48,4	48,4	
Toplam	n	64	64	128	
	%	100,0	100,0	100,0	



Şekil 4.1 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakaların Cinsiyete Göre Dağılım Oranları

Çalışmada yer alan bireylerden hasta grubunun yaş ortalaması $7,42 \pm 4,86$ yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması $6,12 \pm 3,83$ yıldır. Hasta grubunun kilo persentil ortalaması $43,62 \pm 30,69$, kontrol grubunun kilo persentil ortalaması $41,51 \pm 29,80$, hasta grubunun boy persentil ortalaması $53,03 \pm 32,61$ ve kontrol grubunun boy persentil ortalaması $58,36 \pm 31,60$, hasta grubunun vücut kitle indeksi ortalaması $16,58 \pm 3,42 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunun vücut kitle indeksi ortalaması $15,82 \pm 3,13 \text{ kg/m}^2$ olarak gözlemlendi (Tablo 4.2).

Hasta ve kontrol grubunun tanı yaşı, vücut kitle indeksi, kilo persentil ve boy persentil ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemek için bir dizi bağımsız gruplarda t-testi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında, söz konusu değişkenler açısından anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir ($p > 0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakaların ALL Tanı Yaşı, Vücut Kitle İndeksi, Kilo Persentil Ve Boy Persentil Ortalamaları

Değişkenler		Mean $\pm$ SD	Median (min-maks)	p
Tanı Yaşı	<i>Hasta Grubu</i>	$7,42 \pm 4,86$	6 (0,44 - 16,58)	0,204
	<i>Kontrol Grubu</i>	$6,12 \pm 3,83$	5,33 (1,2 - 16,79)	
Vücut kitle İndeksi	<i>Hasta Grubu</i>	$16,58 \pm 3,42$	16,2 (9,6 - 32,5)	0,060
	<i>Kontrol Grubu</i>	$15,82 \pm 3,13$	15,1 (11,78 - 29,48)	
Kilo Persentil	<i>Hasta Grubu</i>	$43,62 \pm 30,69$	39,9 (0 - 97,1)	0,707
	<i>Kontrol Grubu</i>	$41,51 \pm 29,8$	37,8 (0 - 99,3)	
Boy Persentil	<i>Hasta Grubu</i>	$53,03 \pm 32,61$	55,3 (0 - 99)	0,343
	<i>Kontrol Grubu</i>	$58,36 \pm 31,6$	68,9 (0 - 99)	

Çalışma kapsamında hasta ve kontrol grubundaki vakaların immünolojik sınıflamaya göre tanı, risk grubu, genetik mutasyon ve tanı anı lökosit sayısına göre dağılım oranlarında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemek amacıyla bir dizi ki-kare analizi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar grupların immünolojik tanı, tanı anındaki lökosit sayısı ve risk gruplarına göre dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir ($p>0,05$). Ancak genetik mutasyona göre dağılım oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir. Hasta grubunda genetik mutasyon oranı anlamlı düzeyde daha yüksektir ($\chi^2 (1) = 6,12$; $p < 0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakaların İmmünolojik Tanı, Risk Grubu, Genetik Mutasyon Ve Tanı Anı Lökosit Sayısına Göre Dağılım Oranları

Değişkenler		Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Toplam		p*
		n	%	n	%	n	%	
İmmünolojik Tanı	B ALL	57	89,1	60	93,8	117	91,4	0,340
	T ALL	7	10,9	4	6,3	11	8,6	
Risk Grubu	Standart Risk	13	20,3	18	28,1	31	24,2	0,270
	Orta Risk	38	59,4	39	60,9	77	60,2	
	Yüksek Risk	13	20,3	7	10,9	20	15,6	
Genetik Mutasyon	Yok	25	39,1	39	60,9	64	50,0	0,001
	Var	39	60,9	25	39,1	64	50,0	
Tanı anı lökosit sayısı	20bin altı	40	62,5	42	65,6	82	64,1	0,060
	20bin-50bin	8	12,5	15	23,4	23	18,0	
	50bin üzeri	16	25,0	7	10,9	23	18,0	

Hastaların ALL tanısı aldıklarında bakılan moleküler genetik çalışmalarda saptanan genetik değişikliklerin gruplara göre sayısal dağılımı Tablo 4.4’ te verilmiştir. Hasta grubunda 25 hastada; kontrol grubunda 39 hastada herhangi bir genetik değişiklik bulunmamıştır. Her iki grupta da saptanan en sık genetik mutasyonun t(12,21) pozitifliği olduğu görülmektedir.

Tablo 4.4 Hastalarda ALL tanı anında saptanan genetik mutasyonlar

Genetik Mutasyon	Hasta Grubu (n)	Kontrol Grubu (n)
Yok	25	39
t(9,22) pozitifliği	2	3
p16 delesyonu	12	4
t(12,21) pozitifliği	16	13
IGH geni yeniden düzenlenmesi	6	5
c-MYC pozitifliği	3	1
E2A pozitifliği	5	4
MLL geni düzensizliği	3	0
Hiperdiploidi	2	1
Trizomi 21	2	2
Hipodiploidi	1	0
Hipertriploidi	1	0
46xy,der(1)(2)	1	0

Kemoterapi rejiminin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılım oranları Tablo 4.5’te incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda en

yüksek oranda kullanılan kemoterapi rejiminin ALLIC BFM 2009 olduğunu göstermektedir (sırasıyla; %85,9 ve %93,8).

Tablo 4.5 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakalarda Kemoterapi Rejimi Oranları

Değişkenler		Hasta grubu	Kontrol grubu	Toplam	
Kemoterapi Rejimi	ST. JUDE	n	3	0	3
	ALL TXIII	%	4,7	0,0	2,3
	ALL BFM 2000	n	5	4	9
		%	7,8	6,3	7,0
	ALLIC	n	55	60	115
	BFM 2009	%	85,9	93,8	89,8
	INTERFANT	n	1	0	1
		%	1,6	0,0	0,8

Hasta grubunda semptomların dağılımı ayrıntılı olarak Tablo 4.6’te sunulmuştur. Tablodan da izlenebileceği gibi en sık görülen semptomlar yürüme bozukluğu (%51,6) ve bacaklarda güçsüzlüktür (%37,5).

Tablo 4.6 Hasta Grubunda VİN Semptomlarının Dağılımı

Semptomlar	n	%
Bacaklarda güçsüzlük	24	37,5
Yürüme bozukluğu	33	51,6
Pitozis	5	7,8
Karın ağrısı	2	3,1
Kabızlık	1	1,6
Şaşılık	1	1,6
Bacak ağrısı	8	12,5
Bel ağrısı	1	1,6
Ellerde uyuşma	1	1,6
Ayaklarda uyuşma	1	1,6

Hasta grubunun fizik muayene bulguları da incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar beş hastada (%7,8) fiziksel muayene bulgularının normal olduğunu göstermektedir. En sık görülen fiziksel muayene bulgularının sırasıyla alt ekstremitelerde hiporefleksi (%78,1) ve alt ekstremitelerde kas gücünde azalma (%37,5) olduğu görülmektedir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Hasta Grubunda Fiziksel Muayene Bulgularının Dağılımı

Fiziksel Muayene Bulguları	n	%
Normal	5	7,8
Patolojik	59	92,2
<i>Alt ekstremitelerde hiporefleksi</i>	50	78,1
<i>Üst ekstremitelerde hiporefleksi</i>	5	7,8
<i>Alt ekstremitelerde kas gücünde azalma</i>	24	37,5
<i>Üst ekstremitelerde kas gücünde azalma</i>	7	10,9
<i>Pitozis</i>	5	7,8
<i>Düşük ayak</i>	1	1,6
<i>Sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı</i>	1	1,6
<i>Batın distansiyonu</i>	1	1,6
<i>Üst ekstremitelerde hipoestezi</i>	1	1,6

Elde edilen sonuçlar 34 vakanın (%53,1) EMG bulgusunun normal olduğunu göstermektedir. En sık rastlanan EMG bulgusu alt ekstremitelerde mikst tip (motor ve duysal) nöropatidir (%23,4) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Hasta Grubunda EMG Bulgularının Dağılımı

EMG Bulguları	N	%
<i>Patolojik</i>	24	37,5
EMG Bulgusu <i>Normal</i>	34	53,1
<i>Kayıp Veri</i>	6	9,4
Altta motor nöropati	9	14,1
Altta mikst tip polinöropati	15	23,4
Üstte mikst tip polinöropati	5	7,8
Üstte motor nöropati	2	3,1
Üstte duyuşsal nöropati	2	3,1

Hasta grubunda toplam 16 hastaya (%25) MRG çekilmiştir. 10 hastaya beyin MRG çekilmiş olup bu hastaların dördünü santral nöropatisi olan hastalar, kalan altısını yürümede zorluk şikâyeti olan hastalar oluşturmaktadır. Sekiz hastanın beyin MRG' si normal olarak raporlanmıştır. Diğer iki hastadan birinin MRG bulguları posterior reversible ensefalopati sendromu (PRESS) ile uyumlu olup metotrexata sekonder olarak değerlendirilmiştir. İkinci hastanın beyin MRG' sinde tentorial sinüs ve galen vende subakut trombüs saptanmıştır.

Hasta grubunda 10 hastaya servikal MRG çekilmiştir. Bu hastalardan beşinde yürümede zorluk, dördünde bacaklarda kuvvet kaybı, birinde ellerde uyuşma şikayetleri gözlenmiştir. Dokuz hastanın spinal MRG'si normal olarak sonuçlanmıştır. Bir hastada L3 vertebra korpus santralinde atipik hemanjiyom görülmüştür.

Sağ göz kapağında düşüklük ve bilateral ptozis şikayetleri olan iki hastaya orbita MRG çekilmiş olup her ikisi de normal olarak sonuçlanmıştır.

Hasta ve kontrol grubunun tanı anı platelet sayısı, tanı anı MPV değeri, vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyi, serum ALP düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemek için bir dizi bağımsız gruplarda t-testi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar, hasta grubunun vitamin B12 ve folik asit düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir (sırasıyla; $t(91) = 2,57$; $p < 0,05$, $t(87) = 2,54$; $p < 0,05$). Ancak, söz konusu diğer değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakaların Tanı Anı Platelet Sayısı, Tanı Anı MPV Değeri, Vitamin B12 Düzeyi, Folik Asit Düzeyi, Serum ALP Düzeyi Ortalamaları

Değişkenler		Mean±SD	Median (Min-mak)	p*
Tanı anı	Hasta Grubu	86115,63±82672,76	52850,00 (9000,00-320000,00)	0,589
Platelet sayısı	Kontrol Grubu	99842,19±105673,08	70500,00 (3000,00-634000,00)	
Tanı anı MPV	Hasta Grubu	9,11±1,63	9,40 (4,50-11,60)	0,304
	Kontrol Grubu	9,55±1,73	9,60 (5,70-12,50)	
Vitamin	Hasta Grubu	540,25±397,88	405,50 (151,00-1771,00)	0,004
B12 düzeyi	Kontrol Grubu	355,05±263,77	267,00 (139,00-1500,00)	
Folik asit	Hasta Grubu	9,588±6,89	7,10 (2,00-25,20)	0,041
düzeyi	Kontrol Grubu	6,395±4,40	5,10 (1,10-22,40)	
Serum ALP	Hasta Grubu	152,89±101,90	126,00 (47,00-478,00)	0,243
düzeyi	Kontrol Grubu	153,05±261,59	110,00 (39,00-2016,00)	

Çalışma kapsamında hasta ve kontrol grubundaki vakalarda hiperglisemi ve azol grubu antifungal kullanımı oranları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını

incelemek amacıyla ki- kare analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar grupların hiperglisemiye göre dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir ($p>0,05$). Grupları antifungal kullanımına göre incelediğimizde kontrol grubunda antifungal kullanımının hasta grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi ($\chi^2(1) = 4,518$; $p < 0,05$). Azol grubu antifungallerin türüne göre dağılım oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakalarda Hiperglisemi Ve Azol Grubu Antifungal Kullanımı Oranları

Değişkenler			Hasta	Kontrol	Toplam	χ^2	p^*
			Grubu	Grubu			
Hiperglisemi	Yok	n	61	58	119	0,076	0,300
		%	95,3	90,6	93,0		
	Var	n	3	6	9		
		%	4,7	9,4	7,0		
Azol	Yok	n	36	24	60	5,214	0,074
		%	56,3	37,5	46,9		
	Flukonazol	n	24	31	55		
		%	37,5	48,4	43,0		
Azol	Diğer	n	4	9	11	4,518	0,034
		%	6,3	14,1	8,6		
	Kullanmayan	n	36	24	60		
		%	56,3	37,5	46,9		
Azol	Kullanan	n	28	40	68	4,518	0,034
		%	43,8	62,5	53,1		
	Kullanmayan	n	36	24	60		
		%	56,3	37,5	46,9		

Hasta grubunda VİN'nin ortalama $4,45 \pm 2,77$ doz vinkristin sonrası görüldüğü saptanmıştır. VİN'nin ortalama $6,68 \pm 4,15$ mg/m² vinkristin dozundan sonra geliştiği

görülmüştür. Hasta ve kontrol grubunda verilen vinkristin doz sayısı, kümülatif vinkristin doz, verilen toplam vinkristin dozu ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemek için bir dizi bağımsız gruplarda t-testi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar, kontrol grubunun söz konusu değişkenlere ilişkin ortalamalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir (sırasıyla; $t(126) = -8,57$; $p < 0,05$, $t(126) = -8,57$; $p < 0,05$, $t(87) = -4,26$; $p < 0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Hasta Ve Kontrol Grubundaki Vakalarda Verilen Vinkristin Doz Sayısı, Kümülatif Vinkristin Doz, Verilen Toplam Vinkristin Dozu Ortalamaları

Değişkenler		Mean±SD	Median (Min-mak)	p
Verilen VCR doz Sayısı	Hasta Grubu	4,45 ± 2,77	4 (2 - 20)	<0,001
	Kontrol Grubu	8,59 ± 2,7	8 (3 - 20)	
Kümülatif VCR doz (mg/m ²)	Hasta Grubu	6,68 ± 4,15	6 (3 - 30)	<0,001
	Kontrol Grubu	12,89 ± 4,05	12 (4,5 - 30)	
Verilen toplam VCR doz (mg)	Hasta Grubu	6,22 ± 5,76	4 (1,3 - 40)	<0,001
	Kontrol Grubu	10,77 ± 6,31	8,8 (3,7 - 40)	

Yapılan spearman korelasyon analizi sonucuna göre katılımcıların CTCAE derecesi ile kümülatif VCR dozu arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir ($p=0,097$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 CTCAE Derecesi İle Kümülatif VCR Dozu Arasındaki İlişki

Değişkenler	n	Ort.	SS	r ²	p
CTCAE derecesi	64	2.64	0,515	0,04	0,097
Kümülatif VCR dozu	64	6.68	4.148		

Spearman Korelasyon Analizi

*p>0,05

Hasta grubunda nöropati geliştikten sonra verilemeyen vinkristin dozu olup olmadığı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar 32 vakada (%50) nöropati sonrası vinkristin dozlarını alamadığını göstermektedir. Verilemeyen vinkristin dozu ortalamasının 1 ile 26 (Ort=2,84±4,52) arasında değiştiği görülmektedir (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Hasta Grubunda Nöropati Geliştikten Sonra Verilemeyen Vinkristin Doz Sayıları

Verilemeyen Vinkristin Dozu	N	%
Yok	28	43,8
Var	32	50,0
Bilinmiyor	4	6,3
Toplam	64	100,0
Verilemeyen Vinkristin Dozu Sayısı	N	%
1	14	43,8
2	10	31,3
3	2	6,3
4	4	12,5
9	1	3,1
26	1	3,1
Toplam	32	100,0

Hasta grubunda 57 (%89,1) vakanın nöropati tedavisi aldığı görülmektedir. Hastaların hangi tedaviyi aldıkları Tablo 4.14'te ayrıntılı olarak sunulmuştur. Tablodan da izlenebileceği gibi en sık kullanılan tedavi gabapentindir (%37,5).

Elde edilen bulgular hasta grubunda 54 (%84,4) vakada nöropati tedavisine yanıt alındığını göstermektedir. Kalan 10 hastadan birinde erken dönemde fungal enfeksiyona sekonder mortalite görüldüğü için nöropatide tedaviye yanıt değerlendirilememiştir. Diğer dokuz hastada ise dosya kayıtları yetersiz olduğundan sonuca ulaşılammıştır. Nöropati süresi 1 ile 24 hafta arasında değişmektedir (Ort= 7,71±5,44 hafta).

Tablo 4.14 Hasta Grubunda Nöropati Tedavisi Oranları

Nöropati Tedavisi	N	%	
Nöropati Tedavisi	Verilmeyen	7	10,9
	Verilen	57	89,1
Pridostigmin + Pridoksin	14	21,9	
Pridostigmin + B vitamin kompleksi	4	6,2	
Gabapentin	24	37,5	
Pridostigmin + Pridoksin + Gabapentin	3	4,7	
Gabapentin + B vitamin kompleksi	11	17,2	
B vitamin kompleksi	1	1,6	

Katılımcıların nöropati süresi ve aldıkları tedaviye göre ayırdığımızda ve normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile sınıandığında normal dağılıma uymadığı tespit edildi. Hastaların tedavi şekilleri ve nöropati süreleri arasında fark olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile sınıandı. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında, söz konusu değişkenler açısından anlamlı bir farkın olmadığını görüldü ($p>0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15 Nöropatide Verilen Tedavi Ve Nöropati Süreleri Arasındaki İlişki

	Pridoksin + Pridostigmin	Gabapentin	Gabapentin+ B Vitamini	Diğer	p
Nöropati Süresi					
Median	4	8	10	11	0,197
(Min—Maks)	(3-8)	(1-20)	(3-16)	(2-24)	

*Kruskal-Wallis Testi

Elde edilen sonuçlar, 18 (%28,1) vakada nöropatinin tekrarladığını göstermektedir. İkinci atak semptomları incelendiğinde, 7'şer vakada (%38,9) bacaklarda güçsüzlük ve yürüme bozukluğu olduğu, 4 vakada (%22,2) bacak ağrısı olduğu görülmüştür. İkinci atak fizik muayene bulguları, 16 katılımcının (%88,9) sonuçlarının patolojik olduğunu göstermektedir (Tablo 4.16).

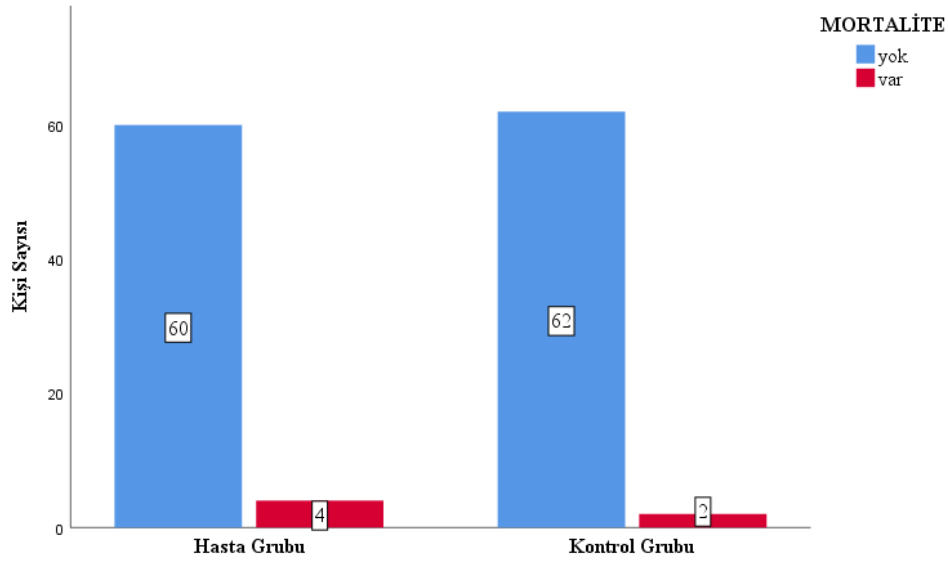
Tablo 4.16 Hasta Grubunda İkinci Atağa ilişkin Bulgular

Değişkenler		n	%
Tekrarlama	Yok	42	65,6
	Var	18	28,1
	Bilinmiyor	4	6,3
Semptom	Bacaklarda güçsüzlük	7	38,9
	Yürüme bozukluğu	7	38,9
	Bacak ağrısı	4	22,2
Fizik muayene	Patolojik	16	88,9
	Normal	2	11,1
Alt ekstremitelerde	Yok	2	11,1
Hiporefleksi	Var	16	88,9
Alt ekstremitelerde	Yok	15	83,3
kas gücünde azalma	Var	3	16,7
EMG bulgusu	Normal	10	55,5
	Altta mikst tip nöropati	6	33,3
Verilmeyen VCR dozu	Yok	3	16,7
	Var	15	83,3

Çalışmada hasta ve kontrol grubunda mortalite oranlarını karşılaştırmak amacıyla Fisher's Exact analizi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Hasta Ve Kontrol Gruplarında Mortalite Oranları

			Hasta Grubu	Kontrol Grubu	Total	p*
Mortalite	Yok	n	60	62	118	0,680
		%	87.5	96.9	92.2	
	Var	n	4	2	6	
		%	6.3	3.1	4.7	

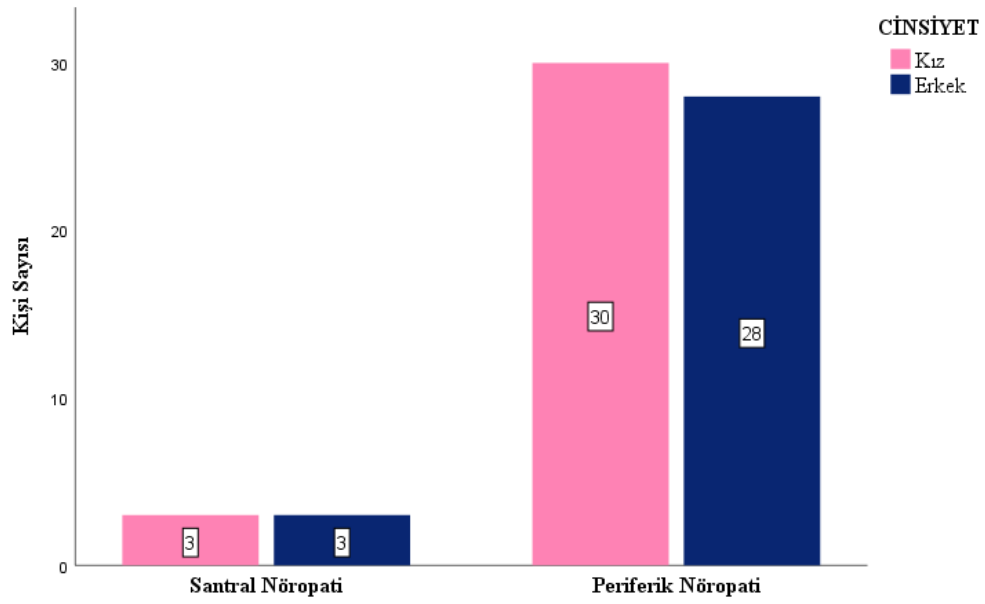
**Şekil 4.2** Hasta Ve Kontrol Gruplarında Mortalite Oranları

Hasta grubu içerisinde %9,4 (n=6) hastada santral nöropati, %90,6 (n=58) hastada ise periferik nöropati gelişmiştir. Nöropati türünün cinsiyete göre dağılım oranları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için Fischer's Exact testi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar grupların dağılım oranları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Cinsiyete Göre Dağılım Oranları

			Santral Nöropati	Periferik Nöropati	Toplam	p*
Cinsiyet	Kız	n	3	30	33	1,00
		%	50	51,7	51,6	
	Erkek	n	3	28	31	
		%	50	48,3	48,4	
	Toplam	n	6	58	64	
		%	100	100	100	

* Fischer's Exact Testi



Şekil 4.3 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Cinsiyete Göre Dağılım Oranları

Hasta grubunda santral nöropati ve periferik nöropati alt gruplarında tanı yaşı, vücut kitle indeksi, kilo persentil ve boy persentil ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemek için bir dizi Mann-Whitney U Testi yürütülmüştür. Elde edilen

sonuçlar gruplar arasında, söz konusu değişkenler açısından anlamlı bir farkın olmadığını göstermektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Alt Gruplarında ALL Tanı Yaşı, Vücut Kitle İndeksi, Kilo Persentil Ve Boy Persentil Ortalamaları

Değişkenler	Nöropati Türü	n	Sıra	Sıralar	z	p*
			Ortalaması	Toplamı		
ALL Tanı yaşı	Santral Nöropati	6	21,67	130,00	-1,497	0,134
	Periferik Nöropati	58	33,62	1950,00		
Vücut kitle indeksi	Santral Nöropati	6	27,33	164,00	-,714	0,475
	Periferik Nöropati	58	33,03	1916,00		
Kilo persentil	Santral Nöropati	6	27,42	164,50	-,703	0,482
	Periferik Nöropati	58	33,03	1915,50		
Boy persentil	Santral Nöropati	6	27,83	167,00	-,645	0,519
	Periferik Nöropati	58	32,98	1913,00		

*Mann Whitney U Testi

Çalışma kapsamında santral nöropati ve periferik nöropati grubundaki vakaların immünolojik tanı tipi, risk grubu ve genetik mutasyona göre dağılım oranlarında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemek amacıyla bir dizi Fischer's Exact analizi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar grupların tanılara, risk gruplarına ve genetik mutasyona göre dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Tanı, Risk Grubu Ve Genetik Mutasyona Göre Dağılım Oranları

Değişkenler			Santral	Periferik	Toplam	p*
			Nöropati	Nöropati		
Tanı	B ALL	n	6	51	57	1,00
		%	100,0	87,9	89,1	
	T ALL	n	0	7	7	
		%	0,0	12,1	10,9	
Risk Grubu	Standart Risk	n	2	11	13	0,593
		%	33,3	19,0	20,3	
	Orta ve Yüksek Risk	n	4	47	38	
		%	66,7	58,6	59,4	
Genetik Mutasyon	Yok	n	2	23	25	1,00
		%	33,3	39,7	39,1	
	Var	n	4	35	39	
		%	66,7	60,3	60,9	

* Fischer's Exact Testi

Santral nöropati ve periferik nöropati grubundaki vakaların tanı anı lökosit sayısı, tanı anı platelet sayısı, tanı anı MPV değerinin, vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyi, serum ALP düzeyi ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemek için bir dizi Mann-Whitney U testi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar söz konusu değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığını göstermektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Tanı Anı Lökosit Sayısı, Platelet Sayısı, MPV Değeri, Vitamin B12 Düzeyi, Folik Asit Düzeyi, Serum ALP Düzeyi Ortalamaları

Değişkenler	Nöropati Türü	n	Sıra Ortalaması	Sıralar Toplamı	z	p*
Tanı anı lökosit sayısı	Santral Nöropati	6	28,50	171,00	-0,643	0,520
	Periferik Nöropati	58	32,91	1909,00		
Tanı anı platelet sayısı	Santral Nöropati	6	34,50	207,00	-0,276	0,782
	Periferik Nöropati	58	32,29	1873,00		
Tanı anı MPV	Santral Nöropati	4	27,38	109,50	-0,17	0,987
	Periferik Nöropati	50	27,51	1375,50		
Vitamin B12 düzeyi	Santral Nöropati	4	33,00	132,00	-0,893	0,372
	Periferik Nöropati	48	25,96	1246,00		
Folik asit düzeyi	Santral Nöropati	3	12,83	38,50	-1,523	0,128
	Periferik Nöropati	46	25,79	1186,50		
Serum ALP düzeyi	Santral Nöropati	5	40,20	201,00	-1,580	0,114
	Periferik Nöropati	52	27,92	1452,00		

Çalışma kapsamında santral nöropati ve periferik nöropati grubundaki vakaların hiperglisemi ve azol grubu antifungal kullanımı oranları arasında anlamlı bir farkın olup olmadığını incelemek amacıyla Fischer's Exact analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar grupların hiperglisemi ve azol grubu antifungal kullanımı dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Hiperglisemi Ve Azol Grubu Antifungal Kullanımı Oranları

Değişkenler			Santral	Periferik	Toplam	p*
			Nöropati	Nöropati		
Hiperglisemi	Yok	n	6	55	61	1,00
		%	100,0	94,8	95,3	
	Var	n	0	3	3	
		%	0,0	5,2	4,7	
	Azol Grubu	n	3	33	36	
		%	50,0	56,9	56,3	
Antifungal	Kullanmayan	n	3	25	24	1,00
		%	50,0	43,1	43,8	
	Kullanım					

Çalışma kapsamında santral nöropati ve periferik nöropati grubundaki vakalarda verilen vinkristin doz sayısı, kümülatif vinkristin dozu (mg/m²), verilen toplam vinkristin dozu (mg) ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını incelemek için bir dizi Mann-Whitney U testi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar söz konusu değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir (p>0,05) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakalarda Verilen Vinkristin Doz Sayısı, Kümülatif Vinkristin Dozu, Verilen Toplam Vinkristin Dozu Ortalamaları

Değişkenler	Noropati Türü	n	Sıra	Sıralar	z	p*
			Ortalaması	Toplamı		
Alınan VCR doz sayısı	Santral Nöropati	6	40,75	244,50	-1,210	0,226
	Periferik Nöropati	58	31,65	1835,50		
Kümülatif VCR	Santral Nöropati	6	40,75	244,50	-1,210	0,226
doz (mg/m ²)	Periferik Nöropati	58	31,65	1835,50		
Alınan toplam	Santral Nöropati	6	29,25	175,50	-0,450	0,652
VCR doz (mg)	Periferik Nöropati	58	32,84	1904,50		

Çalışma kapsamında santral nöropati ve periferik nöropati grubundaki vakaların beyin MRG, spinal MRG ve orbita MRG oranları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar santral nöropati grubunda spinal MRG çekilmediğini göstermektedir. Çekilen dört beyin MRG içinde sadece bir tanesinin sonucu patolojik çıkmıştır. Çekilen iki orbita MRG sonucu normal olarak yorumlanmıştır. Periferik nöropati grubunda ise çekilen beyin ve spinal MRG içinde sadece birer tanesinin sonucu patolojik çıkmıştır (Tablo 4.24).

Tablo 4.24 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Beyin MRG, Spinal MRG Ve Orbita MRG Oranları

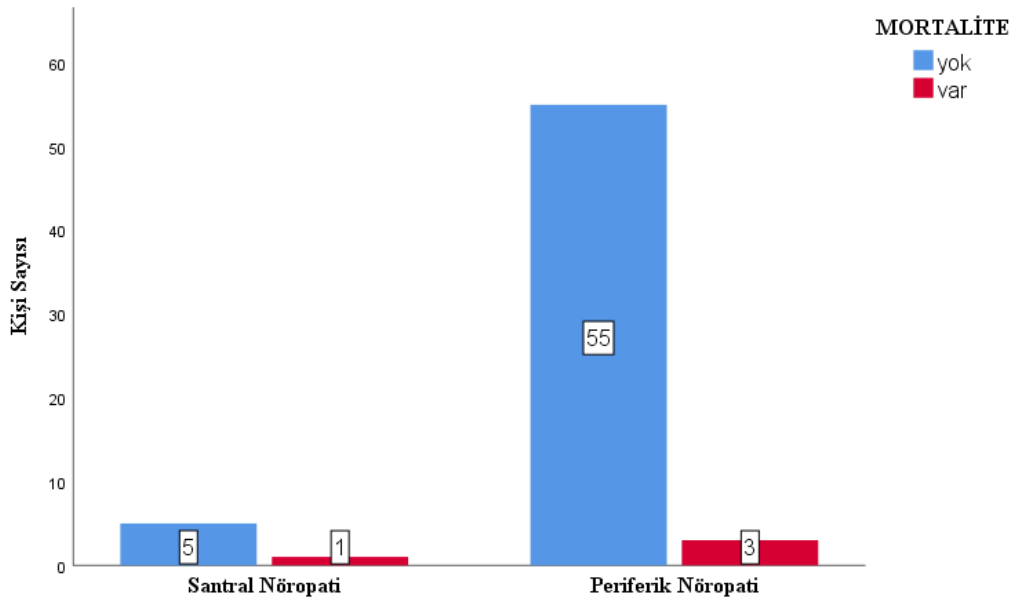
MRG		Santral Nöropati	Periferik Nöropati	Toplam
Beyin MRG	Normal	3	5	8
	Patolojik	1	1	2
Spinal MRG	Normal	-	9	9
	Patolojik	-	1	1
Orbita MRG	Normal	2	-	2

Çalışmada santral ve periferik nöropati grubundaki vakaların mortalite oranlarını karşılaştırmak amacıyla Fischer's Exact analizi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Vakalarının Mortalite Oranları

		Santral Nöropati	Periferik Nöropati	Toplam	p*
Mortalite	Yok	n	5	55	0,332
		%	83,3	87,9	
	Var	n	1	3	
		%	16,7	5,2	

* Fischer's Exact Testi



Şekil 4.4 Santral Nöropati Ve Periferik Nöropati Grubundaki Vakaların Mortalite Oranları

5. TARTIŞMA

Son 50 yılda çocukluk çağı ALL tedavisinde kemoterapi ve radyoterapi rejimlerinin modifikasyonu ve destekleyici tedavinin iyileştirilmesi sayesinde kayda değer başarı elde edilmiştir. Sonuç olarak ALL den kurtulan hastalarda tedaviye bağlı yan etki riskleri de artmıştır (Kızılocak ve Okcu, 2019). 1963 yılında onay alan vinka alkaloid grubundan olan vinkristin, çok sayıda solid organ tümörleri ve hematolojik malignitelerde kullanılan antimitotik bir ajandır. Vinkristin, mikrotübüllerin yapısındaki tübülün proteinlerine bağlanarak polimerizasyonu önler; böylece hücre mitozunu durdurur ve apoptozise sebep olur. Vinkristinin sık görülen doz sınırlayıcı yan etkisi nöropatidir. Vinkristin ilişkili nöropati, hastaların yaşam kalitesini düşürmekte, tedavinin gecikmesi veya kesilmesine sebebiyet vermektedir. Vinkristin ilişkili nöropati üç ana kategoriye ayrılan geniş bir spektruma sahip işlev bozukluğudur; duysal, motor ve otonomik nöropati. Bunun yanı sıra kraniyel sinir tutulumları ve santral sinir sistemi toksisiteleri de rapor edilmiştir. Nörotoksiste, hematolojik malignitelerde vinkristin tedavisinin yaygın bir yan etkisi olarak görülmesine rağmen; saptama, tanımlama ve raporlamada tutarlılık olmaması nedeniyle gerçek insidansı, kısa ve uzun vadeli belirtileri ve şiddeti hakkında çok az şey bilinmektedir (Madsen ve ark., 2019).

Malezya’da Tay ve arkadaşlarının, tedavisini tamamlamış ve üzerinden iki yıl geçmiş ALL tanılı 101 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, vinkristin ilişkili nöropati prevalansı %15,8 olarak bulunmuştur (Tay ve ark., 2017). ABD’de dört merkezli yapılan bir çalışmada, B hücreli ALL hastalarının %78’inde vinkristin ilişkili periferik nöropati saptanmıştır (Lavoie Smith ve ark., 2015). Lavoie Smith ve arkadaşlarının göstermiş olduğu bu oran literatürle uyumsuz olsa da; VİN ölçümünü titiz ve onaylanmış yöntemlerle yapmış olmalarından dolayı bu bulgunun geçerliliğine güvenmektedirler. Hindistan’da yapılan bir çalışmada vinkristin tedavisi verilen pediatrik malignite tanılı 20 hastanın 10’unda (%50) VİN geliştiği görülmüştür (Gomber ve ark., 2010). On yıllık geriye dönük dosya incelemesi şeklinde yaptığımız çalışmamızda, 282 pediatrik ALL vakasında VİN sıklığını %22,7 olarak bulduk. Literatürde VİN prevalansının uyumsuz olmasının sebebi, çalışmalarda nöropati için birbirinden farklı değerlendirme kriterleri veya ölçekleri

kullanılması olduğunu düşünmekteyiz. Tay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prevelansın daha düşük saptanması, hastaların kemoterapi aldıktan iki yıl sonra değerlendirilmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda, 10 yıllık sürede VİN gelişen hastaların çoğunluğunun son beş yılda tanı alıp tedavi gören hastalar olduğunu gördük. Şayet günümüze yakın ve daha kısa zamanlı bir inceleme yapılsaydı, VİN sıklığının daha yüksek sonuçlanabileceğini ön görmekteyiz.

Literatürde yaştan VİN gelişimi üzerine etkisi açısından çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. 2007-2012 yılları arasında, ABD’de bir çocuk hastanesinde vinkristin tedavisi alan hepatoblastomalı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, infantlarda vinkristin nörotoksisitesinin daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (Lombardi ve ark., 2015). Diouf ve arkadaşları birbirinden bağımsız iki hasta grubu (n:321) üzerinde yaptıkları çalışmada, büyük çocuklarda VİN prevelansının arttığını göstermişlerdir (Diouf ve ark., 2015). Kanada’da 320 ALL tanılı pediatrik hastada yürütülen bir çalışmada 10 yaşından büyük çocuklarda nörotoksisite sıklığının arttığı bulunmuştur (Ceppi ve ark., 2014). Bizim çalışmamıza benzer şekilde, literatürdeki bazı çalışmalarda ise yaş ve VİN arasında ilişki saptanmamıştır. ABD’de vinkristin tedavisi alan ALL tanılı pediatrik yaş grubu 498 hastada nöropatik ağrının sıklığı, risk faktörleri araştırılmıştır. Yaş grupları arasında nöropatik ağrı açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Anghelescu ve ark., 2011). Ülkemizden yapılan bir çalışmada vinkristin tedavisi alan hasta grubu ile tedavi almayan normal çocukların elektrofizyolojik bulguları karşılaştırılmıştır. Bu iki grubun ortalama yaşları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Yildiz ve Temucin, 2016). Lopez-Lopez ve arkadaşlarının İspanya’da B ALL tanılı hastalarda yaptıkları retrospektif çalışmada, nörotoksisite ve yaş arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Lopez-Lopez ve ark., 2016). Yaştan VİN üzerine etkisini ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Vinkristin ilişkili nöropati ile ilgili yapılan çalışmalarda, cinsiyetin etkisi ile alakalı birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Diouf ve arkadaşlarının 321 ALL tanılı hastada VİN ile ilgili yaptıkları çalışmada; VİN oranını kızlarda anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur (Diouf ve ark., 2015). İran’ da Toopchizadeh ve arkadaşlarının ALL tanılı 25

hasta ve ALL dışında malignite tanısı olan 17 çocuk hastada yaptıkları, vinkristin tedavisi sonrası elektrofizyolojik bulguları değerlendirdikleri çalışmada; ALL tanılı hastalarda kızlarda erkeklere göre daha fazla etkilenme olduğunu saptamışlardır (Toopchizadeh ve ark., 2009). Hollanda'da 1994-1996 yıllarında ALL tanılı 17 hastada yapılan çalışmada, erkeklerin VİN için daha fazla riskli olduğu bulunmuştur (Reinders-Messelink ve ark., 2000). Angelescu ve arkadaşlarının ALL tanılı 498 çocuk hastayı dahil ettikleri, VİN risk faktörlerine yönelik yaptıkları retrospektif çalışmada cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Angheliescu ve ark., 2011). Benzer şekilde Lavoie ve arkadaşlarının çok merkezli yürüttükleri çalışmalarında, ALL tanısı ile tedavi gören çocuk hastalarda kız ve erkek cinsiyet arasında VİN açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Lavoie Smith ve ark., 2015). Biz de yaptığımız çalışmada cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edemedik. Cinsiyetin VİN için risk faktörü olup olmadığı ile ilgili başka çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sajdyk ve arkadaşlarının obezitenin nörotoksisite üzerine etkisini değerlendirmek için yapmış oldukları çalışmada, obezitenin VİN gelişimini artırdığını bulmuşlardır (Sajdyk ve ark., 2020). Vinkristinin yağ dokuda depolanması ve böylece obez kişilerin vücudunda daha uzun süre kalması bu sonucu desteklemektedir. Ancak obez ve kontrol gruplarının sayılarının dengesizliği, obez hasta sayısının az olması çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Biz çalışmamızda vücut kitle indeksinin VİN için risk faktörü olmadığı sonucuna ulaştık. Örneklem büyüklüklerinin farklı olması birbirinden farklı sonuçların ortaya çıkmasına sebep olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların risk grubu (standart, orta, yüksek) ve VİN arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. VİN'nin çalışmamızdaki hastalarda ortalama 4 dozdan sonra ortaya çıkması, risk gruplarının kemoterapi protokollerindeki farklılığının bu sonuca etkisini ortadan kaldırmaktadır. Literatüre baktığımızda, Tay ve arkadaşlarının ALL hastalarında kemoterapi bittikten iki yıl sonra yaptıkları çalışmada; orta ve yüksek risk grubunda VİN sıklığını standart risk grubuna göre dokuz kat artmış olarak bulmuşlardır (Tay ve ark., 2017). Angheliescu ve arkadaşlarının 2000-2007 yılları arasında ALL hastalarında yaptıkları retrospektif çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde, risk grupları ve

nöropati arasında ilişki saptanmamıştır (Anghelescu ve ark., 2011). Yüksek risk grubunda protokol gereği daha fazla vinkristin maruziyeti olması VİN ihtimalini artırabilir.

Çalışmamızda tanı anındaki lökosit sayısı ve immünofenotipik tanı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark elde edilmemiştir. Benzer şekilde, Anghelescu ve arkadaşları da, VİN ile lökosit sayısı ve immünofenotipik tanı arasında ilişki saptamamıştır (Anghelescu ve ark., 2011). Bu durum, T ve B ALL tedavisinin benzer şekilde yapılmasından kaynaklanabilir. Yaptığımız literatür araştırmasında bahsedilen parametrelere dair başka bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda, ALL tanısı alan hastaların, ALL açısından genetik mutasyon varlığında VİN gelişme sıklığının arttığını saptadık. Anghelescu ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada genetik translokasyonlar ile nöropati arasında anlamlı ilişki bulmamışlardır (Anghelescu ve ark., 2011). Yine yapılmış olan diğer çalışmalarda genetik değişim ve VİN arasında ilişkiye dair bir çalışmaya rastlamadık. Bu konu hakkında geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışmada, VİN hasta grubumuzda görülen en sık semptomlar sırasıyla yürüme bozukluğu ve bacaklarda güçsüzlüktür. Olgularımızda sıklık sırasına göre diğer semptomlar; bacak ağrısı, pitozis, karın ağrısı, ayaklarda uyuşma, bel ağrısı, ellerde uyuşma, kabızlık ve şaşılıktır. Kavcic ve arkadaşlarının, vinkristin tedavisi alan çeşitli pediatrik malignite tanılı 39 hastada yaptıkları çalışmada; en sık semptomlar sırasıyla parastezi, konstipasyon ve yürüme bozukluğu olmuştur (Kavcic ve ark., 2017). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde en sık semptomlar yürüme bozukluğu ve bacak ağrısı şeklinde bildirilmiştir (Kayilioğlu ve ark., 2017). Fransa'da 17 hastada yapılan bir çalışmada en sık semptomlar yürüme bozukluğu ve motor defisit olarak saptanmıştır (Courtemanche ve ark., 2015).

Vinkristine bağlı otonom nöropati ve kraniyel nöropati, periferik nöropatiye oranla oldukça seyrektr (Ngamphaiboon ve ark., 2010). Çalışmamızda da sadece iki hastada batın distansiyonu, karın ağrısı ve/veya kabızlık şikayeti olup, otonom nöropati olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan birinde periferik nöropati de eşlik etmektedir. Kabızlık,

çocukluk çağında sağlıklı çocuklarda dahi sık görülen bir şikayet olmasının yanında; ağır tedavi sürecinden geçen, oral alımı ve hareketleri azalan lösemili çocuklarda gözlemlendiğimiz sık bir durumdur. Kabızlığı bu hasta grubunda sadece vinkristinle ilişkilendirmek doğru bir yaklaşım olmayacağı gibi; kabızlık tedavilerine yanıt vermeyen ve günlük yaşam kalitesinin ciddi anlamda etkilendiği hastalarda vinkristin ilişkili otonom nöropati akılda tutulmalıdır.

Yapılan çalışmalar, VİN'de en sık görülen bulgunun derin tendon reflekslerinde azalma olduğunu göstermektedir (Gomber ve ark., 2010) (Kavcic ve ark., 2017). Biz de çalışmamızda literatüre benzer şekilde, en sık gözlenen fizik muayene bulgusunun derin tendon reflekslerinde azalma olduğunu gösterdik. Olgularımızda görülen diğer bulgular; kas gücünde azalma, pitozis, düşük ayak, sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı, üst ekstremitelerde hipoestezi ve batin distansiyonudur.

Yapılan bir çalışmada çocukluk çağı ALL hastalarının yaklaşık üçte biri (%33,75) elektrofizyolojik olarak nöropatiye sahip bulunmuştur. Simetrik motor aksonal polinöropati en sık görülen tutulum şekli olarak bildirilmiştir. (Jain ve ark., 2014). Yine vinkristin tedavisi alan 25 çocuk ve 25 normal kontrolden alınan elektrofizyolojik verilerin retrospektif değerlendirilmesinde, tutulumun esas olarak motor sinirlerde gerçekleştiği gözlemlenmiştir (Yildiz ve Temucin, 2016). Yirmi yedi çocukta yapılan bir çalışmada en sık tutulan sinir, ortak peroneal sinir olarak bulunmuştur, bunu tibial ve ulnar sinirler izlemiştir (Ramchandren ve ark., 2009). Vinkristin ile tedavi edilen ve periferik nöropati klinik tablosu ile başvuran 17 çocukta yapılan başka bir çalışmada da fibular sinir (peroneal sinir) en sık etkilenen sinir olarak bulunmuştur (%94) (Courtemanche ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda sonuçlar 34 vakanın (%53,1) EMG bulgusunun normal olduğunu göstermektedir. En sık rastlanan EMG bulgusu literatürdekinden farklı olarak alt ekstremitelerde mikst tip (motor ve duysal) nöropatidir.

Yapılan çalışmalarda azol grubu antifungallerin kullanımının VİN riskini arttırdığı gösterilmiştir (Moriyama ve ark., 2012), (van Schie ve ark., 2011), (Baxter ve ark., 2011). VİN gelişen olgularımızda; azol grubu antifungal kullananların oranı %43,8'dir. Olgularda

kullanılan azol grupları ise; %37,5 flukonazol, %3,1 vorikonazol, %3,1 posakonazol şeklindedir. Çalışmamızda, azol grubu antifungal kullanımı ile vinkristin nöropatisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Azoller, CYP3A4 enzimini inhibe ederek pek çok ilacın metabolizmasını etkiler. Her azol grubu antifungalın inhibisyon potansiyeli birbirinden farklıdır. İtrakonazol ve posakonazol; flukonazol ve vorikonazole göre çok daha güçlü inhibitörlerdir (Brüggemann ve ark., 2009). Çalışmaya alınan hastaların büyük çoğunluğunda antifungal olarak flukonazol kullanılması, çalışmamızda ortaya çıkan sonucun sebebi olarak gösterilebilir.

Hiperglisemi, steroid tedavisinin yaygın bir yan etkisidir ve ALL tedavisi sırasında sık görülür (Weiser ve ark., 2004). Yapılan bir çalışmada hiperglisemisi olan ve olmayan hastalar arasında, periferik nöropati riski açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Madsen ve ark., 2019). Biz de literatüre benzer şekilde VİN ve hiperglisemi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Lenfoma tanılı yetişkin hastalarda yapılan bir çalışmada; artmış serum ALP düzeyi ile vinkristin nörotoksitesi ilişkili bulunmuştur. Vinkristinin vücuttan atılımı safra ile olmaktadır. Serum ALP düzeyi yüksek bulunan hastalarda, vinkristin yarılanma ömrü uzamıştır. Bu nedenle artmış serum ALP düzeyi, VİN şiddetini artırmaktadır (Desai ve ark., 1982). Başka bir çalışmada 104 erişkin hastada, serum alkalin fosfataz düzeyi ile nöropati arasında ilişki gösterilmemiştir (Haim ve ark., 1994). Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol grubu arasında serum ALP düzeylerinde anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır.

Vitamin B12 eksikliğinin nörolojik belirtileri arasında miyelopati, periferik nöropati, otonomik disfonksiyon ve nöropsikiyatrik semptomlar bulunur. Sinir iletim çalışmaları sensorimotor aksonopatiyi düşündürür. Folat eksikliğinin nörolojik belirtileri B12 vitamini eksikliğinden ayırt edilemez. Jain ve arkadaşlarının, kemoterapisi tamamlandıktan 3 yıl sonra remisyonda olan 80 pediatrik hastada yaptıkları çalışmada, nöropati gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında vitamin B12 ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Jain ve ark., 2015). Sonuç olarak, vitamin B12 ve diğer mikro besinlerdeki eksiklikler genel popülasyonda nörotoksite ile ilişkili olsa da,

vinkristin nöropatisi gelişen ve gelişmeyen hastalarda vitamin seviyeleri anlamlı olarak farklı değildir (Mora ve ark., 2016). Çalışmamızda ise, farklı olarak kontrol grubunda vitamin B12 ve folik asit düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamızın retrospektif özellikte olması nedeniyle, tüm katılımcıların vitamin düzeylerinin mevcut olmaması; ayrıca her katılımcı için seri ölçümlerin (vinkristin tedavisi öncesi, sonrası ve tedavi süreci boyunca) yapılamamış olması ortaya çıkan bu sonucun güvenilirliğini sorgulatmaktadır. Jain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer kısıtlılıklar olduğu düşünülürse; vitamin ve mikronutrient eksiklikleri ile nöropati arasında ilişkiyi ortaya koymak adına, daha geniş çaplı, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda nöropatinin vinkristinin ortalama 4,5 dozundan sonra (en düşük 2 doz- en yüksek 20 doz) geliştiği saptandı. Nöropati gözlenen ortalama vinkristin dozu ise 6,22 mg olarak bulundu. Bulgularımız literatürde önceki yapılan çalışmalarla uyumluydu (Carlson ve Ocean, 2011, Kayılioğlu ve ark., 2017). Kayılioğlu ve arkadaşlarının ALL tanılı 72 hastada yaptıkları çalışmada; vinkristin nöropatisinin 2.-12. (ortalama 5,7. doz) vinkristin dozlarında, en sık 4. dozdan sonra geliştiği saptanmıştır (Kayılioğlu ve ark., 2017).

Erişkinlerde VİN' nin devam eden tedavi ile artan, kümülatif bir toksisite olduğu iyi bilinmektedir (Kanbayashi ve ark., 2010). Daha yüksek tek dozlar, tedavinin başlarında ve tedavi boyunca VİN oluşumunu artırır (Okada ve ark., 2014), (Verstappen ve ark., 2005). Böylece maksimum 2 mg' lık vinkristin dozunun gerekçesini sağlar (Haim ve ark., 1994). Bununla birlikte, kümülatif vinkristin dozunun motor nöropati şiddeti ile ilişkili görünmediği pediatrik hastalarda dozun etkisi daha az iyi tespit edilmiştir (Hartman ve ark., 2006). Benzer şekilde, daha yüksek vinkristin ilaç konsantrasyonları veya farmakokinetiği, erişkinlerde artmış nöropati ile ilişkilendirilmiştir, ancak pediatrik hastalarda ilişkilendirilmemiştir (Van ve Van Den Berg, 1982), (Moore ve ark., 2011), (Crom ve ark., 1994). Yaptığımız çalışmada kümülatif vinkristin dozları ve VİN şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır.

Vinkristin ilişkili nöropatinin önlenmesi ve tedavisinde birçok farmakolojik ajan denenmesine rağmen; henüz evrensel olarak kabul görmüş bir tedavi stratejisi bulunmamaktadır. Gabapentin nöropatik ağrı yönetiminde yaygın olarak kullanımı benimsenen bir ilaçtır. Anghelescu ve arkadaşlarının VİN gelişen 51 hastada yaptıkları randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında, gabapentin + opioid ve plasebo + opioid verilmek üzere iki tedavi kolu oluşturulmuştur. Çalışmanın sonucunda analjezik etkinliği açısından değerlendirildiğinde gabapentin + opioid grubunda daha iyi etki gözlenmemiştir (Anghelescu ve ark., 2020). Piridoksin (vitamin B6) çeşitli transaminasyon, dekarboksilasyon ve nörotransmitter metabolizma süreçlerinde önemli bir kofaktördür. Hayvan modellerinde sinir koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Piridostigmin, asetilkolinesterazı inhibe ederek endojen asetilkolin konsantrasyonunu artıran sentetik bir kuaterner amonyum ajanıdır. Nöromusküler kavşakta asetilkolin birikimi kas gücünü artırır (Köker ve ark., 2021). Ayrıca gastrointestinal motilitesi azalan hastalarda bağırsak motilitesini artırmak için kullanılmıştır (Jackson ve ark., 1986), (Battle ve ark., 1983). Müller ve arkadaşlarının bildirdiği sinoviyal sarkom tanısı olup vinkristin tedavisine bağlı bilateral pitozis gelişen 2 yaşındaki erkek hastada, piridoksin - piridostigmin tedavisi sonrası üç haftada tam düzelme sağlanmıştır (Müller ve ark., 2004). Ülkemizden bildirilen bir vaka takdiminde VİN gelişmiş ALL tanılı dört çocuk hastada piridoksin – piridostigmin tedavisi ile tamamen iyileşme görülmüştür (Akbayram ve ark., 2010). Köker ve arkadaşlarının yakın dönemde yaptıkları çalışmalarında, VİN gelişmiş ALL tanılı 23 çocuk hastada piridoksin – piridostigmin tedavisi ile vinkristin tedavisi kesilmeksizin semptomlarda iyileşme görülmüştür (Köker ve ark., 2021). Glutamik asit, VİN' e karşı koruyucu olduğu düşünülen uyarıcı bir nörotransmitterdir (Jackson ve ark., 1988). Mokhtar ve arkadaşları, glutamik asit nörotoksisiteyi azaltıcı etkisini göstermek üzere ALL, non-Hodgkin lenfoma ve Wilms tümörlü çocuk hastalarda, tek kör plasebo kontrollü bir klinik çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmanın sonucunda VCR ile eş zamanlı glutamik asit uygulanması nörotoksisiteyi anlamlı olarak azaltmıştır (Mokhtar ve ark., 2010). Bizim çalışma grubumuzda sıklıkla kullanılan tedaviler gabapentin ve piridoksin-piridostigmin olmuştur. Hastalarda VİN' e bağlı sekel gelişmemiştir. VİN için verilen

tedaviler, nöropati süreleri açısından karşılaştırıldığında, tedavi seçenekleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Kan beyin bariyerinin vinkristin için geçirgenliği oldukça azdır (Crom ve ark., 1994). Bu nedenle vinkristine bağlı santral nöropatiler, periferel nöropatilere göre daha nadir olarak bulunmuştur. Vinkristin ilişkili kraniyel sinir tutulumları genellikle bilateral olma eğilimindedir. En sık görülen klinik tablo ise bilateral pitozistir (Legha, 1986). Ayrıca tek taraflı pitozis olguları da bildirilmiştir (Gursel ve ark., 2009) (Lash ve ark., 2004) (Dejan ve ark., 2009). Vinkristine bağlı görme kaybı farklı gruplar tarafından bildirilmiş olup; kümülatif doz, altta yatan hastalık ve yaştan bağımsız olarak geçici ya da kalıcı olabilmektedir. Mekanizmada nörotübüllerin depolarizasyonu ve akson transportundaki bozukluklar, optik sinir iskemisi, toksik akson hasarı suçlanmıştır (Adhikari ve ark., 2014). Vinkristin ilişkili unilateral ve bilateral oftalmopleji, pitozis ile bulgu veren okulomotor sinir felci görülebilmektedir (Soysal ve ark., 1993), (Bay ve ark., 2006). Vinkristine bağlı abduzens sinir paralizi ve pitozis, strabismus, okular kas parezisi, diplopi de raporlanmıştır (Lash ve ark., 2004), (Toker ve ark., 2004). Ayrıca literatürde vinkristinin fasial sinir, hipoglossal sinir (Ngamphaiboon ve ark., 2010), akustik sinir (Mahajan ve ark., 1981), vokal sinir (Samoon ve Shabbir-Moosajee, 2014) paralizi ile ilişkili bulunduğunu bildiren vakalar da mevcuttur. Çalışmamızda vinkristin nöropatisi gelişen 64 hastanın altısında kraniyel nöropati görülmüştür. Santral nöropati gelişen bu hastalardan birinde şaşılık, birinde bilateral pitozis, dört hastada ise tek taraflı pitozis gözlemlenmiştir. Bu 6 hastanın hepsinin takibinde kraniyel nöropati bulgularının düzeldiği görülmüştür. Bilateral pitozis gelişen hastada 6 haftada, tek taraflı pitozis gelişen üç hastanın birisinde 2 haftada diğerlerinde 3 haftada düzelme görülmüştür. Kemoterapi sürecinde kraniyel sinir patolojileri gelişen hastalarda, VİN ön tanılar arasında yer alması gerekmektedir.

Sonuç olarak; ALL tedavisinde gelişmeler oldukça ve sağkalım arttıkça tedaviye bağlı yan etkiler de artmaktadır. VİN; hayat kalitesini etkileyen, tedavide gecikme veya kesilmeye neden olabilen, ALL tedavisinin önemli yan etkilerinden biridir. Çalışmamızda VİN sıklığını %22,7 olarak saptadık. Henüz genel kabul görmüş risk belirleyicileri

olmaması, ilaç ilişkili bu yan etkinin ön görülebilirliğini azaltmaktadır. Biz de çalışmamızda literatüre bu anlamda katkıda bulunmayı amaçladık. Hastalarda ALL tanısında bakılan genetik analizde mutasyon saptanması, VİN ile ilişkili bulundu. Bakılan diğer parametrelerde VİN sıklığını artıracak bir bulguya rastlamadık. Literatürdeki bilgilerin aksine, azol grubu antifungal kullanımının bizim hastalarımızda VİN sıklığını artırmadığını saptadık. Yine beklenmeyen bir sonuç olarak, hastalarımızda kontrol grubumuza kıyasla vitamin B12 ve folik asit düzeyleri daha yüksek saptandı. Bu çelişkili sonucun nedenleri olarak çalışmanın retrospektif olması, tüm hastalarda vitamin B12 ve folik asit düzeylerine bakılmamış olması gösterilebilir. VİN için birbirinden farklı tedavi seçenekleri tercih edilmesine rağmen, tüm hastalarda iyileşme sağlanmıştır. VİN hiçbir hastamızda sekel veya mortaliteye sebep olmamıştır. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda, azol grubu antifungaller, VİN riskini artırdığı için dikkatle kullanılmalıdır. Literatürde VİN ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, santral ve periferik nöropati karşılaştırılması ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu anlamda ilk olma özelliği taşımaktadır. Çalışmanın kısıtlılıkları; retrospektif olması ve bilgilerin hasta dosyalarından elde edilmesi nedeniyle bazı verilerde eksiklikler olmasıdır. Yine bu sebeple nöropati durumunu değerlendirmek amacıyla, muayene bulgularının yer aldığı sensitivitesi ve spesifitesi yüksek ölçekler kullanılamamıştır. VİN tanı kriterlerini ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla daha geniş çaplı, prospektif, nöropati tanı ölçeklerinin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. VİN sıklığı %22,7 olarak bulunmuştur.
2. VİN gelişen hastaların %51,6'sı kız, %48,4' ü erkektir.
3. Hasta ve kontrol grubu arasında ALL tanı yaşı, kilo, boy ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark saptanmadı.
4. Hasta ve kontrol grubu arasında immünolojik tanı, risk grubu ve tanı anı lökosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı.
5. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla genetik mutasyon oranı anlamlı olarak yüksek bulundu.
6. VİN gelişen hastalarda en sık görülen semptom yürüme bozukluğudur. En seyrek görülen semptomlar ise el ve ayaklarda uyuşma, bel ağrısı, kabızlık ve şaşılıktır.
7. Hasta grubunda %7,8'inde fizik muayene bulguları normal olarak değerlendirilmiştir.
8. En sık saptanan fizik muayene bulgusu alt ekstremitelerde hiporefleksidir.
9. VİN gelişen hastaların %53,1'inin EMG sonucu normaldir.
10. En sık görülen patolojik EMG bulgusu alt ekstremitelerde mikst tip polinöropatidir.
11. Hasta grubunda sıklık sırasına göre nöropatiler mikst tip, motor ve duysal nöropati şeklindedir.
12. Hastaların çoğunda MRG çekilmemiştir (%75). Çekilen MRG'lerin (beyin, spinal veya orbita) çoğunluğu normal olarak raporlanmıştır. Bir hastada beyin MRG bulguları PRESS ile uyumlu olup metotrexata sekonder olarak değerlendirilmiştir. Başka bir hastanın beyin MRG' sinde tentorial sinüs ve galen vende subakut trombüs saptanmıştır. Çekilen servikal MRG'nin birinde L3 vertebra korpus santralinde atipik hemanjiyom görülmüştür.
13. Hasta ve kontrol grubu arasında tanı anı platelet sayısı, MPV değeri ve serum ALP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
14. Hasta gurubunda vitamin B12 ve folik asit düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu.
15. Hasta ve kontrol grubu arasında hiperglisemi varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı.

16. Kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla azol grubu antifungal kullanım oranı anlamlı olarak yüksek bulundu.
17. VİN'nin ortalama $4,45 \pm 2,77$ doz vinkristin sonrası görüldüğü saptandı.
18. Hastaların %50'sinde nöropati geliştikten sonra vinkristin dozlarının verilmediği görülmüştür. Bu hastaların %43,8'sinde bir doz, %31,3'ünde iki doz vinkristin verilememiştir.
19. Hastaların %89,1'ine nöropati için tedavi verilmiştir. En sık kullanılan tedavi gabapentindir. Diğer tedaviler ise pridostigmin+ piridoksin, pridostigmin+ B vitamini kompleksi, pridostigmin + piridoksin+ gabapentin, gabapentin+ B vitamini kompleksi, B vitamini kompleksi şeklindedir.
20. Hastaların %84,4'ünde nöropati tedavisine yanıt alınmıştır.
21. Nöropati süresi 1-24 hafta arasında değişmektedir.
22. Nöropati süreleri ve verilen nöropati tedavileri arasında anlamlı fark saptanmadı.
23. Hastaların %28,1'inde nöropati tekrarlamıştır.
24. Hasta ve kontrol grubu arasında mortalite oranları açısından anlamlı fark saptanmadı.
25. VİN gelişen hastaların %9,4'ünde santral nöropati, %90,6'sında periferik nöropati saptanmıştır.
26. Santral ve periferik nöropati gelişenlerde cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı.
27. Santral ve periferik nöropati gruplarında tanı yaşı, kilo, boy ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark saptanmadı.
28. Santral ve periferik nöropati gruplarında immünolojik tanı, risk grubu ve genetik mutasyon varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı.
29. Santral ve periferik nöropati gruplarında tanı anı lökosit sayısı, platelet sayısı, MPV değeri, vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyi, serum ALP düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı.
30. Santral ve periferik nöropati gruplarında hiperglisemi varlığı ve azol grubu antifungal kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı.

31. Santral ve periferik nöropati gruplarında mortalite oranları açısından anlamlı fark saptanmadı.



7. KAYNAKLAR

- Adhikari, S., Dongol, R. M., Hewett, Y. & Shah, B. K. 2014. Vincristine-induced blindness: a case report and review of literature. *Anticancer research*, 34, 6731-6733.
- Akbayram, S., Akgun, C., Doğan, M., Sayin, R., Caksen, H. & Oner, A. F. 2010. Use of pyridoxine and pyridostigmine in children with vincristine-induced neuropathy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 77, 681-683.
- Anghelescu, D. L., Faughnan, L. G., Jeha, S., Relling, M. V., Hinds, P. S., Sandlund, J. T., Cheng, C., Pei, D., Hankins, G. & Pauley, J. L. 2011. Neuropathic pain during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 57, 1147-1153.
- Anghelescu, D. L., Tesney, J. M., Jeha, S., Wright, B. B., Trujillo, L., Sandlund, J. T., Pauley, J., Cheng, C., Pei, D. & Pui, C. H. 2020. Prospective randomized trial of interventions for vincristine-related neuropathic pain. *Pediatric Blood & Cancer*, 67, e28539.
- Arora, R. D. & Menezes, R. G. 2020. Vinca alkaloid toxicity. *StatPearls* .
- Battle, W., Cohen, J. D. & Snape JR, W. 1983. Disorders of colonic motility in patients with diabetes mellitus. *The Yale journal of biology and medicine*, 56, 277.
- Baxter, C. G., Marshall, A., Roberts, M., Felton, T. W. & Denning, D. W. 2011. Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 66, 2136-2139.
- Bay, A., Yilmaz, C., Yilmaz, N. & Oner, A. F. 2006. Vincristine induced cranial polyneuropathy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 73, 531-533.
- Bellmann, R. & Smuszkiewicz, P. 2017. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection*, 45, 737-779.
- Below, J. 2019. Vincristine.
- Brüggemann, R. J., Alffenaar, J.-W. C., Blijlevens, N. M., Billaud, E. M., Kosterink, J. G., Verweij, P. E., Burger, D. M. & Saravolatz, L. D. 2009. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clinical Infectious Diseases*, 48, 1441-1458.
- Campbell, M., Castillo, L., Riccheri, C., Janic, D., Jazbec, J., Kaiserova, E., Konja, J., Kovacs, G., Kowalczyk, J. & Soycan, L. 2009. ALL IC-BFM 2009: A randomized

trial of the I-BFM-SG for the management of childhood non-B acute lymphoblastic leukemia. *Final Version of Therapy Protocol from*, 14.

- Carlson, K. & Ocean, A. J. 2011. Peripheral neuropathy with microtubule-targeting agents: occurrence and management approach. *Clinical breast cancer*, 11, 73-81.
- Carozzi, V., Canta, A. & Chiorazzi, A. 2015. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: what do we know about mechanisms? *Neuroscience letters*, 596, 90-107.
- Ceppi, F., Langlois-pelletier, C., Gagné, V., Rousseau, J., Ciolino, C., Lorenzo, S. D., Kevin, K. M., Cijov, D., Sallan, S. E. & Silverman, L. B. 2014. Polymorphisms of the vincristine pathway and response to treatment in children with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics*, 15, 1105-1116.
- Cooper, S. L. & Brown, P. A. 2015. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinics*, 62, 61-73.
- Coufal, N. & Farnaes, L. 2011. The vinca alkaloids. *Cancer Management in Man: Chemotherapy, Biological Therapy, Hyperthermia and Supporting Measures*. Springer.
- Courtemanche, H., Magot, A., Ollivier, Y., Rialland, F., Leclair-Visonneau, L., Fayet, G., Camdessanché, J. P. & Péréon, Y. 2015. Vincristine-induced neuropathy: Atypical electrophysiological patterns in children. *Muscle & nerve*, 52, 981-985.
- Crom, W. R., DE Graaf, S. S., Synold, T., Uges, D. R., Bloemhof, H., Rivera, G., Christensen, M. L., Mahmoud, H. & Evans, W. E. 1994. Pharmacokinetics of vincristine in children and adolescents with acute lymphocytic leukemia. *The Journal of pediatrics*, 125, 642-649.
- Dejan, Š., Dragana, B., Ivana, P., Borivoje, B. & Marko, P. 2009. Vincristine induced unilateral ptosis. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 31, 463.
- Desai, Z., Van Den Berg, H., Bridges, J. & Shanks, R. 1982. Can severe vincristine neurotoxicity be prevented? *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 8, 211-214.
- Diouf, B., Crews, K. R., Lew, G., Pei, D., Cheng, C., Bao, J., Zheng, J. J., Yang, W., Fan, Y. & Wheeler, H. E. 2015. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Jama*, 313, 815-823.
- Florian, S. & Mitchison, T. J. 2016. Anti-microtubule drugs. *The Mitotic Spindle*, 403-421.

- Gomber, S., Dewan, P. & Chhonker, D. 2010. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *The Indian Journal of Pediatrics*, 77, 97-100.
- Greaves, M. 2018. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nature Reviews Cancer*, 18, 471-484.
- Guilhaumou, R., Simon, N., Quaranta, S., Verschuur, A., Lacarelle, B., Andre, N. & Solas, C. 2011a. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of vincristine in paediatric patients treated for solid tumour diseases. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 68, 1191-1198.
- Guilhaumou, R., Solas, C., Bourgarel-Rey, V., Quaranta, S., Rome, A., Simon, N., Lacarelle, B. & Andre, N. 2011b. Impact of plasma and intracellular exposure and CYP3A4, CYP3A5, and ABCB1 genetic polymorphisms on vincristine-induced neurotoxicity. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 68, 1633-1638.
- Gürsel, O., Sarı, E., Altun, D., Atay, A. A. & Akin, R. 2009. Vincristine-induced unilateral ptosis in a child. *Pediatric neurology*, 41, 461-463.
- Haim, N., Epelbaum, R., Ben-Shahar, M., Yarnitsky, D., Simri, W. & Robinson, E. 1994. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas. *Cancer*, 73, 2515-2519.
- Hartman, A., Van Den Bos, C., Stijnen, T. & Pieters, R. 2006. Decrease in motor performance in children with cancer is independent of the cumulative dose of vincristine. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 106, 1395-1401.
- Hartman, A., Van Schaik, R., Van Der Heiden, I., Broekhuis, M., Meier, M., Den Boer, M. & Pieters, R. 2010. Polymorphisms in genes involved in vincristine pharmacokinetics or pharmacodynamics are not related to impaired motor performance in children with leukemia. *Leukemia research*, 34, 154-159.
- Hoofnagle, J. H., Serrano, J., Knoben, J. E. & Navarro, V. J. 2013. LiverTox: a website on drug-induced liver injury. Wiley Online Library.
- Jackson, D. V., Pope, E. K., McMahan, R. A., Cooper, M. R., Atkins, J. N., Callahan, R. D., Paschold, E. H., Grimm, R. A., Hopkins, J. O. & Muss, H. B. 1986. Clinical trial of pyridoxine to reduce vincristine neurotoxicity. *Journal of neuro-oncology*, 4, 37-41.
- Jackson, D. V., Wells, H., Atkins, J., Zekan, P., White, D., Richards II, F., Cruz, J. & Muss, H. 1988. Amelioration of vincristine neurotoxicity by glutamic acid. *The American journal of medicine*, 84, 1016-1022.

- Jain, P., Gulati, S., Seth, R., Bakhshi, S., Toteja, G. & Pandey, R. 2014. Vincristine-induced neuropathy in childhood ALL (acute lymphoblastic leukemia) survivors: prevalence and electrophysiological characteristics. *Journal of child neurology*, 29, 932-937.
- Jain, P., Gulati, S., Toteja, G., Bakhshi, S., Seth, R. & Pandey, R. 2015. Serum alpha tocopherol, vitamin B12, and folate levels in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors with and without neuropathy. *Journal of child neurology*, 30, 786-788.
- Kanbayashi, Y., Hosokawa, T., Okamoto, K., Konishi, H., Otsuji, E., Yoshikawa, T., Takagi, T. & Taniwaki, M. 2010. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. *Anti-cancer drugs*, 21, 877-881.
- Kato, M. & Manabe, A. 2018. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics International*, 60, 4-12.
- Kavcic, M., Koritnik, B., Krzan, M., Velikonja, O., Prelog, T., Stefanovic, M., Debeljak, M. & Jazbec, J. 2017. Electrophysiological studies to detect peripheral neuropathy in children treated with vincristine. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 39, 266-271.
- Kayılioğlu, H., Koçak, U., Kan Karaer, D., Percin, E. F., Sal, E., Tekkesin, F., Işık, M., Öner, N., Belen, F. B. & Yılmaz Keskin, E. 2017. Association of CYP3A5 expression and vincristine neurotoxicity in pediatric malignancies in Turkish population. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 39, 458-462.
- Kızılocak, H. & Okçu, F. 2019. Late effects of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Turkish Journal of Hematology*, 36, 1.
- Köker, S. A., Gözmen, S., Demirağ, B., Ünalp, A., Karapinar, T. H., Oymak, Y., Gürbüz, G., Öner, E. İ. & Vergin, R. C. 2021. Effect of pyridoxine plus pyridostigmine treatment on vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: A single-center experience. *Neurological Sciences*, 1-6.
- Lash, S., Williams, C., Marsh, C., Crithchley, C., Hodgkins, P. & Mackie, E. 2004. Acute sixth-nerve palsy after vincristine therapy. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 8, 67-68.

- Lavoie smith, E. M., Li, L., Chiang, C., Thomas, K., Hutchinson, R. J., Wells, E. M., Ho, R. H., Skiles, J., Chakraborty, A. & Bridges, C. M. 2015. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 20, 37-46.
- Legha, S. S. 1986. Vincristine neurotoxicity. *Medical toxicology*, 1, 421-427.
- Li, G.-Z., Hu, Y.-H., Li, D.-Y., Zhang, Y., Guo, H.-L., Li, Y.-M., Chen, F. & Xu, J. 2020a. Vincristine-induced peripheral neuropathy: a mini-review. *Neurotoxicology*.
- Li, T., Timmins, H. C., Lazarus, H. M. & Park, S. B. 2020b. Peripheral neuropathy in hematologic malignancies—Past, present and future. *Blood reviews*, 100653.
- Lombardi, A. J., Sutton, M. E., Tiao, G. M. & Geller, J. I. 2015. Vincristine-associated neurological morbidity in the treatment of hepatoblastoma. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 37, e258-e263.
- Lopez-Lopez, E., Gutierrez-Camino, A., Astigarraga, I., Navajas, A., Echebarria-Barona, A., Garcia-Miguel, P., Garcia De Andoin, N., Lobo, C., Guerra-Merino, I. & Martin-Guerrero, I. 2016. Vincristine pharmacokinetics pathway and neurotoxicity during early phases of treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics*, 17, 731-741.
- Madsen, M. L., Due, H., Ejlskjær, N., Jensen, P., Madsen, J. & Dybkær, K. 2019. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 84, 471-485.
- Mahajan, S. L., Ikeda, Y., Myers, T. J. & Baldini, M. G. 1981. Acute acoustic nerve palsy associated with vincristine therapy. *Cancer*, 47, 2404-2406.
- Malard, F. & Mohty, M. 2020. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 395, 1146-1162.
- Martino, E., Casamassima, G., Castiglione, S., Cellupica, E., Pantalone, S., Papagni, F., Rui, M., Siciliano, A. M. & Collina, S. 2018. Vinca alkaloids and analogues as anti-cancer agents: Looking back, peering ahead. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 28, 2816-2826.
- Mokhtar, G. M., Shaaban, S. Y., Elbarbary, N. S. & Fayed, W. A. 2010. A trial to assess the efficacy of glutamic acid in prevention of vincristine-induced neurotoxicity in pediatric malignancies: a pilot study. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 32, 594-600.
- Moore, A. & Pinkerton, R. 2009. Vincristine: Can its therapeutic index be enhanced? *Pediatric blood & cancer*, 53, 1180-1187.

- Moore, A. S., Norris, R., Price, G., Nguyen, T., NI, M., George, R., Van Breda, K., Duley, J., Charles, B. & Pinkerton, R. 2011. Vincristine pharmacodynamics and pharmacogenetics in children with cancer: A limited-sampling, population modelling approach. *Journal of paediatrics and child health*, 47, 875-882.
- Mora, E., Smith, E. M. L., Donohoe, C. & Hertz, D. L. 2016. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *American journal of cancer research*, 6, 2416.
- Moriyama, B., Henning, S. A., Leung, J., Falade-Nwulia, O., Jarosinski, P., Penzak, S. R. & Walsh, T. J. 2012. Adverse interactions between antifungal azoles and vincristine: review and analysis of cases. *Mycoses*, 55, 290-297.
- Müller, L., Kramm, C. M., Tenenbaum, T., Wessalowski, R. & Göbel, U. 2004. Treatment of vincristine-induced bilateral ptosis with pyridoxine and pyridostigmine. *Pediatric blood & cancer*, 42, 287-288.
- Nama, N., Barker, M. K., Kwan, C., Sabarre, C., Solimano, V., Rankin, A., Raabe, J., Ross, C. J., Carleton, B. & Zwicker, J. G. 2020. Vincristine-induced peripheral neurotoxicity: a prospective cohort. *Pediatric hematology and oncology*, 37, 15-28.
- Ngamphaiboon, N., Sweeney, R., Wetzler, M. & Wang, E. S. 2010. Pyridoxine treatment of vincristine-induced cranial polyneuropathy in an adult patient with acute lymphocytic leukemia: Case report and review of the literature. *Leukemia research*, 34, e194-6.
- Okada, N., Hanafusa, T., Sakurada, T., Teraoka, K., Kujime, T., Abe, M., Shinohara, Y., Kawazoe, K. & Minakuchi, K. 2014. Risk factors for early-onset peripheral neuropathy caused by vincristine in patients with a first administration of R-CHOP or R-CHOP-like chemotherapy. *Journal of clinical medicine research*, 6, 252.
- Pana, Z. D. & Roilides, E. 2011. Risk of azole-enhanced vincristine neurotoxicity in pediatric patients with hematological malignancies: Old problem–New Dilemma. *Pediatric blood & cancer*, 57, 30-35.
- Plasschaert, S. L., Groninger, E., Boezen, M., Kema, I., De Vries, E. G., Uges, D., Veerman, A. J., Kamps, W. A., Vellenga, E. & De Graaf, S. S. 2004. Influence of functional polymorphisms of the MDR1 gene on vincristine pharmacokinetics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 76, 220-229.

- Ramchandren, S., Leonard, M., Mody, R. J., Donohue, J. E., Moyer, J., Hutchinson, R. & Gurney, J. G. 2009. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 14, 184-189.
- Reinders-Messelink, H. A., Van Weerden, T. W., Fock, J. M., Gidding, C. E., Vingerhoets, H. M., Schoemaker, M. M., Göeken, L. N., Bökkerink, J. P. & Kamps, W. A. 2000. Mild axonal neuropathy of children during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *European Journal of Paediatric Neurology*, 4, 225-233.
- Said, R. & Tsimberidou, A. M. 2014. Pharmacokinetic evaluation of vincristine for the treatment of lymphoid malignancies. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 10, 483-494.
- Sajdyk, T. J., Boyle, F. A., Foran, K. S., Tong, Y., Pandya, P., Smith, E. M., Ho, R. H., Wells, E. & Renbarger, J. L. 2020. Obesity as a potential risk factor for vincristine-induced peripheral neuropathy. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 42, e637-e640.
- Samoon, Z. & Shabbir-Moosajee, M. 2014. Vincristine-induced vocal cord palsy and successful re-treatment in a patient with diffuse large B cell Lymphoma: a case report. *BMC research notes*, 7, 1-4.
- Santiago, R., Vairy, S., Sinnett, D., Krajcinovic, M. & Bittencourt, H. 2017. Novel therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 18, 1081-1099.
- Schouten, S., Van De Velde, M., Kaspers, G., Mokkink, L., Van Der Sluis, I., Van Den Bos, C., Hartman, A., Abbink, F. & Van Den Berg, M. 2019. Measuring vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: validation of the Dutch pediatric-modified Total Neuropathy Score. *Supportive Care in Cancer*, 1-7.
- Silverman, J. A. & Deitcher, S. R. 2013. Marqibo®(vincristine sulfate liposome injection) improves the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vincristine. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 71, 555-564.
- Soysal, T., Ferhanoglu, B., Bilir, M. & Akman, N. 1993. Oculomotor nerve palsy associated with vincristine treatment. *Acta haematologica*, 90, 209-210.
- Starobova, H. & Vetter, I. 2017. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 174.
- Tay, C. G., Lee, V. W. M., Ong, L. C., Goh, K. J., Ariffin, H. & Fong, C. Y. 2017. Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatric blood & cancer*, 64, e26471.

- Terwilliger, T. & Abdul-Hay, M. 2017. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood cancer journal*, 7, e577-e577.
- Toker, E., Yenice, Ö. & Ögüt, M. S. 2004. Isolated abducens nerve palsy induced by vincristine therapy. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus {JAAPOS}*, 8, 69-71.
- Toopchizadeh, V., Barzegar, M., Rezamand, A. & Feiz, A. H. 2009. Electrophysiological consequences of vincristine contained chemotherapy in children: a cohort study. *Journal of Pediatric Neurology*, 7, 351-356.
- Triarico, S., Romano, A., Attinà, G., Capozza, M. A., Maurizi, P., Mastrangelo, S. & Ruggiero, A. 2021. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 4112.
- Van, D. & Van Den Berg, H. 1982. The pharmacokinetics of vincristine in man: Reduced drug clearance associated with raised serum alkaline phosphatase and dose-limited elimination.
- Van De Velde, M. E., Kaspers, G. L., Abbink, F. C., Wilhelm, A. J., Ket, J. C. & Van Den Berg, M. H. 2017. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 114, 114-130.
- Van Schie, R. M., Brüggemann, R. J., Hoogerbrugge, P. M. & Te Loo, D. 2011. Effect of azole antifungal therapy on vincristine toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66, 1853-1856.
- Verma, P., Devaraj, J., Skiles, J. L., Sajdyk, T., Ho, R. H., Hutchinson, R., Wells, E., Li, L., Renbarger, J. & Cooper, B. 2020. A Metabolomics Approach for early prediction of Vincristine-induced peripheral neuropathy. *Scientific reports*, 10, 1-12.
- Verstappen, C., Koeppen, S., Heimans, J., Huijgens, P., Scheulen, M., Strumberg, D., Kiburg, B. & Postma, T. 2005. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology*, 64, 1076-1077.
- Weiser, M. A., Cabanillas, M. E., Konopleva, M., Thomas, D. A., Pierce, S. A., Escalante, C. P., Kantarjian, H. M. & O'brien, S. M. 2004. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate–cytarabine regimen. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 100, 1179-1185.

Yildiz, F. G. & Temuin, . M. 2016. Vincristine-induced neurotoxicity: electrophysiological features in children. *Neurological research*, 38, 124-129.

