

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ
HASTALARINDA CYP3A5 EKSPRESYONU İLE
VINKRİSTİN NÖROTOKSİSİTESİ İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya KAYILIOĞLU

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ülker KOÇAK**

**ANKARA
AĞUSTOS-2013**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ
HASTALARINDA CYP3A5 EKSPRESYONU İLE
VINKRİSTİN NÖROTOKSİSİTESİ İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya KAYILIOĞLU

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ülker KOÇAK**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2011-72 proje numarası ile desteklenmiştir

**ANKARA
AĞUSTOS-2013**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. VİNKRİSTİN.....	3
2.1.1 Vinkristin'in Yapısı.....	3
2.1.2 Vinkristin Etki Mekanizması.....	4
2.1.3 Vinkristin'in Tedavide Yeri.....	5
2.1.3.1 Malign Olmayan Hastalıklarda Kullanımı.....	5
2.1.3.2. Malign Hastalıklarda Kullanımı.....	6
2.1.3.2.1 Vinkristin ve ALL.....	6
2.1.3.2.2. Vinkristin ve Diğer Çocukluk Çağı Tümörleri.....	10
2.1.4. Vinkristin Farmakokinetik.....	11
2.1.5. Vinkristin'in Yan Etkileri.....	12
2.1.5.1. Nörotoksisite.....	12
2.1.5.2. Duyusal Nöropati.....	15
2.1.5.3 Motor Nöropati.....	15
2.1.5.4. Otonom Nöropati.....	15
2.1.5.5.Vinkristin-Nöropati Gelişim Mekanizması.....	19
2.1.5.6.Vinkristin İlişkili Nöropati Ayırıcı Tanı.....	21
2.1.6. Vinkristin İlişkili Nörotoksisite ve CYP3A5 Genetik Polimorfizmi.....	22

2.1.7. Nöropatinin Klinik Değerlendirilmesi	25
2.1.8. Nöropati Tedavisi	28
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER.....	29
3.1 HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SEÇİLMESİ	29
3.1.1. Hasta Grubu.....	30
3.1.2. Kontrol Grubu	31
3.2. LABORATUVAR TETKİKLERİ	32
3.2.1. Genetik Analiz.....	32
3.3. NÖROPATİ DERECELENDİRMESİ.....	33
4. BULGULAR	35
4.1. GRUPLARA AİT DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	35
4.2. HASTA GRUBU BULGULARI.....	36
4.2.1. ALL Alt Grubu Bulguları.....	39
4.2.2. Onkoloji Hastaları Alt Grubu Bulguları.....	42
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	56
7. ÖZET.....	61
8. SUMMARY.....	63
9. KAYNAKLAR.....	65
10. ÖZGEÇMİŞ.....	79

KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ABV	:	Adriyamin, bleomisin, vinblastin
ABVD	:	Adriyamin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
ADH	:	Antidiüretik hormon
AEKT	:	Anaplastik ependimom kemoterapi protokolü
ALL	:	Akut lenfoblastik lösemi
ALP	:	Alkalen fosfataz
ARA-C	:	Sitarabin
ASP	:	E.Koli L-Asparaginaz
BFM	:	Berlin-Frankfurt-Münster
CARBO	:	Karboplatin
CHOP	:	Siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon
COPP	:	Siklofosfamid, vinkristin, prednizolon, prokarbazin
CPM	:	Siklofosfamid
CYP3A	:	Sitokrom P450 3A
CYP3A4	:	Sitokrom P450 3A4
CYP3A5	:	Sitokrom P450 3A5
DOX	:	Doksorubisin
DNR	:	Daunorubisin
DTR	:	Derin tendon refleksi
DXM	:	Deksametazon
ECOG	:	Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu
EEG	:	Elektroensefalografi

EMG	:	Elektromiyografi
G-CSF	:	Granülosit koloni stimüle edici faktör
GÜTF	:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
HD	:	Yüksek doz
HDL	:	Hodgkin dışı lenfoma
HR	:	Yüksek risk
ICE	:	İfosfamid, siklofosfamid, etoposid
ID	:	Orta doz
IT	:	İntratekal
İV	:	İntra venöz
İVA	:	İfosfamid, vinkristin, adriyamisin
İVE	:	İfosfamid, vinkristin, etoposid
KİT	:	Kemik iliği nakli
KMP	:	Kemik iliği aspirasyonu
KT	:	Kemoterapi
MG	:	Miligram
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
MOPP	:	Mekloreタミン, vinkristin, prokarbazin, prednizon
MR	:	Orta risk
MRD	:	Minimal rezidüel hastalık
MT	:	İdame tedavi
MTX	:	Metotreksat
NCI-CTC	:	Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Ortak Terminoloji Kriterleri
NWT	:	Ulusal Wilm's tümörü kemoterapi protokolü

pCRT	:	Preseptomatik kraniyal radyoterapi
PDN	:	Prednizolon
PNET	:	Primitif nöroektodermal tümör
ProMACE	:	Prednizon, metotreksat, kalsiyum lökovorin, doksorubisin, siklofosamid, etopozid
PZR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
REZ	:	Rezidüel
SCT	:	Kök hücre nakli
SZT	:	Kök hücre nakli
SR	:	Standart risk
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
TIT	:	Üçlü İntratekal tedavi
UADHS	:	Uygunsuz ADH Sendromu
VAC	:	Vinkristin, aktinomisin-d, cisplatin
VCR	:	Vinkristin
VEC	:	Vinkristin, etoposid, karboplatin
VİDE	:	Vinkristin, ifosamid, doksorubisin, etoposid
YRGHTM	:	Yüksek riskli germ hücre tümörü kemoterapi protokolü
YRMKP	:	Yüksek riskli medulloblastom kemoterapi protokolü
6-MP	:	6-Merkaptopürin
6-TG	:	6-Tiyoguanin

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1.	ALL BFM 95 Protokolü (23)	9
Tablo 2.	ALL-REZ BFM 2002 Protokolü (24).....	10
Tablo 3.	ALL REZ-BFM 2002 risk gruplarının belirlenmesi (24).....	10
Tablo 4.	Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri Ölçeği	27
Tablo 5.	Hasta Grubu Tanıları	31
Tablo 6.	Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri Ölçeği	33
Tablo 7.	Gruplara Ait Demografik Özellikler	35
Tablo 8.	Hastaların Almış Oldukları Kemoterapi Protokolleri.....	36
Tablo 9.	Genotip Nörotoksisite Gelişimi Tablosu	37
Tablo 10.	Hasta Grubunda Nörotoksisite Verileri	37
Tablo 11.	Hasta ve Kontrol Grubunda Genotip ve Akralılık Dağılımı.....	38
Tablo 12.	ALL Alt Grubunda Nörotoksisite Belirtileri ve Nörotoksisite Çeşitleri	40
Tablo 13.	Nörotoksisite gelişimi ile Vinkristin Doz ve Miktarı İlişkisi	41
Tablo 14.	Genotip Nörotoksisite İlişkisinin Değerlendirilmesi.....	42
Tablo 15.	Onkoloji Alt Grubu Nörotoksisite Belirtileri	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

- Şekil 1. Vinkristin Yapısal Formülü3
- Şekil 2. Vinkristin etkisi ile mikrotübüllerin parçalanması (8).....5

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vinkristin pediatrik hematoloji ve onkolojide başlıca akut lenfoblastik lösemi (ALL) olmak üzere birçok diğer malignitenin tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan biridir. Kanser nedeniyle tedavi gören çocukların yarısından fazlasında vinkristin içeren tedavi rejimleri kullanılmaktadır. Önerilen dozlarda kullanıldığında nadiren myelosupresyona neden olması ve görece ucuz olması vinkristinin tercih sebepleri arasındadır. Buna karşın doz kısıtlama gereksinimine neden olan toksik etkileri arasında ilerleyici motor, duyuşal ve otonom etkilere yol açan periferik nöropati bulunmaktadır (1). Bunun yanında ırklar arası farklılıklar nedeniyle bu etkiler öngörülemez karakterdedir. Bu farklılıklardan vinkristin metabolizmasında rol oynayan sitokromal enzimler sorumlu tutulmaktadır.

Vinka alkaloidleri organizmada sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ve sitokrom P4503A5 (CYP3A5) enzimleri ile metabolize olmaktadır (2). CYP3A5 ekspresyonu genetik polimorfizm göstermektedir. Mevcut veriler CYP3A5 enziminin eksprese olduğu hastalarda vinkristinin intrinsek klirensinin diğer hastalara göre 5 kat fazla olduğunu göstermektedir (3, 4). Pediatrik ALL hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada diğer tüm prognostik faktörler eşleştirildiğinde mortalite oranının zencilerde, beyaz ırka oranla %42 daha fazla olduğu saptanmıştır (5). Benzer bir çalışmada beyazlarda vinkristine bağılı nörotoksite görülme sıklığının zencilere göre belirgin olarak fazla olduğu saptanmıştır (6). 2011 yılında pre-B ALL hastalarıyla yapılan bir çalışmada ise CYP3A5 eksprese eden hastalarda periferik nöropati sıklığının daha az olduğu ve vinkristinin birincil ara ürünü olan M1 proteininin konsantrasyonunun daha yüksek

bulunduğu bildirilmiştir (7). ALL hastalarında CYP3A5 enziminin vinkristin metabolizması üzerindeki etkisinin ayrıntılı olarak tanımlanması, bireye özgü nörotoksisite riskinin belirlenmesi ve tedavi edici dozun bireyin özelliklerine göre ayarlanmasını sağlayacak çalışmalar için yol gösterici olabilir. Türk toplumunda CYP3A5 genetik polimorfizmi üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı Türk toplumundaki CYP3A5 genetik polimorfizmini saptamak ve polimorfizm ile vinkristin nörotoksisitesi gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

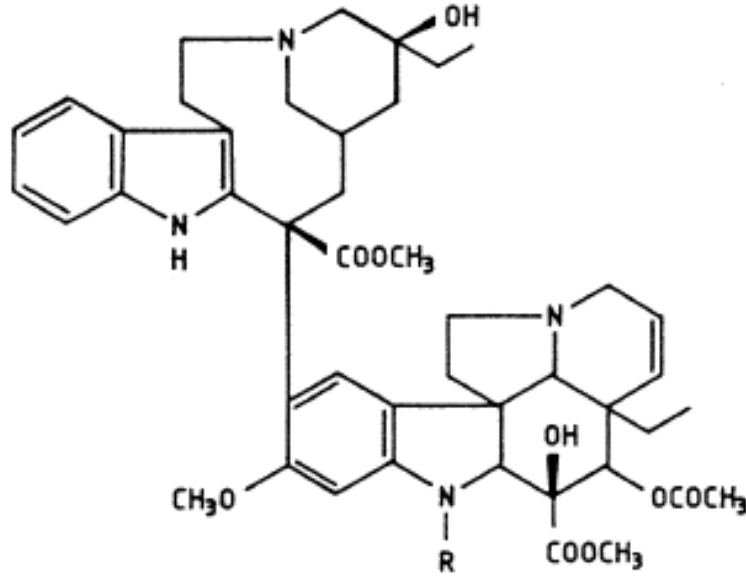
2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİNKRİSTİN

Apocynaceae ailesine ait *Catharanthus roseus* bitkisinin yapraklarından elde edilen bir alkaloiddir (8, 9). 17. yüzyıldan beri medikal etkileri bilinmektedir (10).

2.1.1 Vinkristin'in Yapısı

Vinkristin Sulfat'ın formülü: $C_{46}H_{56}N_4O_{10}H_2SO_4$, moleküler ağırlığı 923.1 kDa'dur (11).



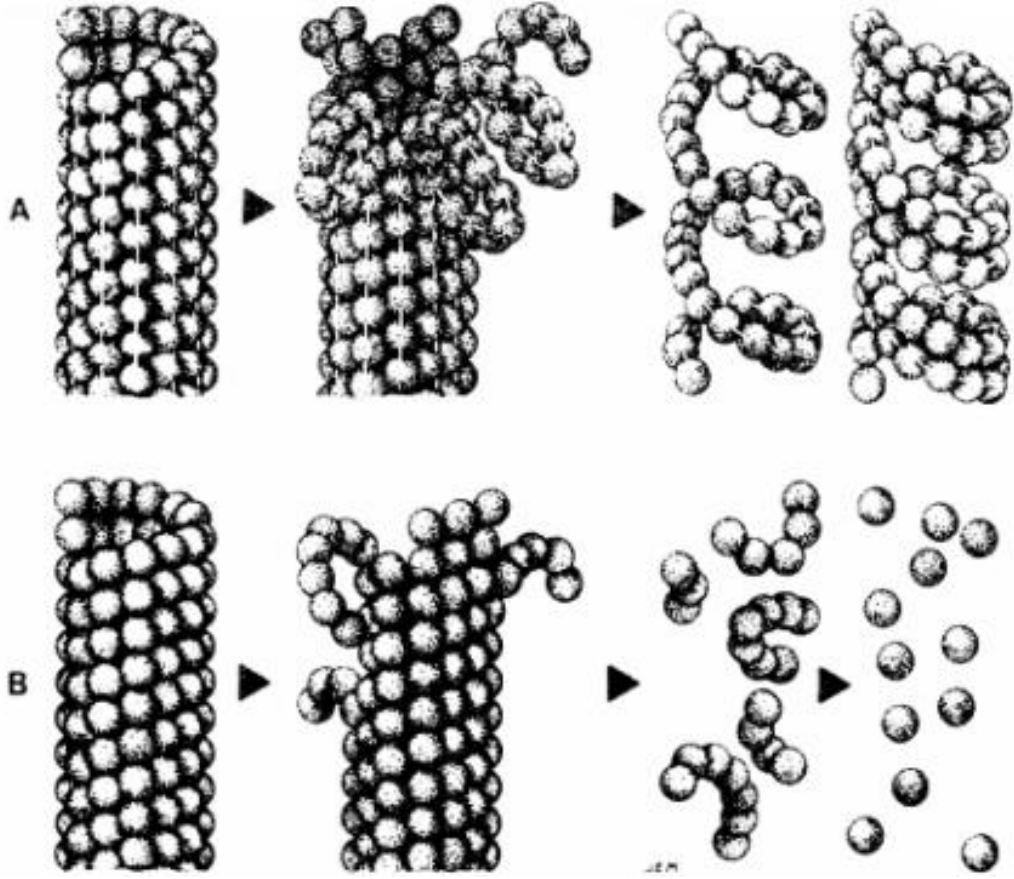
Şekil1.Vinkristin Yapısal Formülü

2.1.2 Vinkristin Etki Mekanizması

Vinka alkaloidleri mikrotübüllerin normal yapı ve fonksiyonlarına müdahale ederek etki göstermektedir (12).

Mikrotübüller alfa ve beta tübülünlerin fibriler polimerleridir ve hücre içi sinyal iletimi, transport ve mitozdan sorumludur (12). Mikrotübüllerin içinde birleşmiş olarak bulunan tübülün molekülleri hücre içindeki alfa ve beta tübülünler ile dinamik bir denge kurmuşlardır. Bu sürekli düzenleme durumu mikrotübüllerin normal fizyolojisi için gereklidir. Vinka alkaloidleri beta tübülünün santral alt birimine etki ederek mikrotübül polimerizasyonunu engellemekte ve mikrotübül fibrilinin dengesini bozmaktadır (12). Mikrotübüllerin normal yapı ve fonksiyonlarına müdahale edilmesi hücre siklusunda mitozu metafaz aşamasında durdurarak arreste neden olur. Vinkristin aynı zamanda tümör içi kan akışını bozarak tümör hücresinin ölümüne (apoptozis) yol açmaktadır (13). Hayvan modellerinde vinkristin tümör kan akımını engelleyerek tümör nekrozuna neden olmaktadır (14-16).

Vinkristin düşük konsantrasyonlarda içciklerin stabilizasyonunu sağlayarak metafaz arrestine ve mitozun inhibisyonuna, daha yüksek konsantrasyonlarda ise mikrotübüllerin tamamen parçalanmasına neden olmaktadır. (8, 17)



Şekil 2. Vinkristin etkisi ile mikrotübüllerin parçalanması (8)

- A. Mikrotübül alt üniteleri arasında mikrotübül ilişkili proteinler bağlantı kurmaktadır.
- B. Vinkristin etkisi ile mikrotübül ilişkili proteinler ortadan kalkmakta, mikrotübül bütünlüğü bozulmaktadır

2.1.3 Vinkristin'in Tedavide Yeri

2.1.3.1 Malign Olmayan Hastalıklarda Kullanımı

Vinkristin hemanjiomların (hemanjioendotelyoma, Kaposiform hemajioendotelyoma) tedavisinde etkili bir ajan olarak kullanılmaktadır. Endotelyal hücrelerdeki bol miktarda tübülün varlığı bu hastalıklarda etkili olmasını sağlamaktadır (10, 13).

2.1.3.2. Malign Hastalıklarda Kullanımı

1962'de erişkinlerde ve çocuklarda sitotoksik ajan olarak başarı ile kullanılmaya başlanmıştır. Başlangıçta tek başına kullanıldığında hematolojik malignitelerin solid tümörlere kıyasla vinkristine daha duyarlı olduğu saptanmış olmakla birlikte tedaviye yanıt kısıtlı olup erken nüks gözlenmekteydi (8, 11).

Günümüzde vinkristin ALL de dâhil olmak üzere pek çok farklı kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (3, 9). Hodgkin dışı lenfomaların (HDL) ve ALL'nin tedavisinde kombinasyon kemoterapisinde (KT) anahtar rol oynamaktadır(18).

ABD'de kanser nedeni ile kemoterapi alan hastaların yarısının kemoterapi rejiminde vinkristin yer almaktadır (7). Tedavi dozunda kemik iliği baskılanmasına neden olmaması ve ucuz olması nedeni ile özellikle üçüncü dünya ülkelerinde birçok tedavi rejiminde tercih edilmektedir. Bu kadar sık kullanılmasına karşın optimal tedavi dozu ve yan etki gelişmesini engelleyecek doz hakkında kesin bilgiler bulunmamaktadır (3). Vinkristinin doz kısıtlayıcı yan etkisi öngörülememektedir.

Vinkristin pediatrik malignitelerde erişkinlere kıyasla daha sık ve daha etkin olarak kullanılmaktadır. Bunun nedeni pediatrik tümörlerin Vinkristin'e daha hassas olması ve çocukların daha yüksek dozları tolere edebilmesidir (8, 11).

2.1.3.2.1 Vinkristin ve ALL

Lösemi, kemik iliğindeki kök ve öncül hücrelerin malign değişimi sonucu sınırsız çoğalma kapasitesine sahip bir hücre klonunun ortaya çıkmasıdır (19). Bu

anormal klonun kemik iliği hücrelerinin %25'ini geçmesi ile lösemi tanısı konur (20). Çocuklarda 15 yaş altı kanserlerin %30'unu lösemiler oluşturmaktadır (21).

Lösemi, genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkisi ile gelişmektedir. Hastalarda kromozom değişikliklerinin yanı sıra, genotoksik ilaç ve kimyasallarla karşılaşma, radyasyon etkisi ve transforme edici virüsler lösemi gelişiminde rol oynar. Hücre çoğalması ve olgunlaşmasını kontrol eden genetik mekanizmada ortaya çıkan mutasyonlar sonucu hücre çoğalmaya devam eder, ancak olgunlaşamaz ve bu kontrolsüz klon kemik iliğinde normal kemik iliği elemanlarının gelişmesine engel olur. Kemik iliği yetmezliği bulguları; anemiye bağlı halsizlik, solukluk, çabuk yorulma, trombositopeniye bağlı kanamalar ve nötropeniye bağlı enfeksiyonlar temel bulgulardır.

ALL sonrası sağ kalım oranları gün geçtikçe artmaktadır. Sağ kalım oranları arttıkça tedavinin uzun dönem yan etkileri ve bunları en aza indirmek ilgi çeker hale gelmiştir. Lösemi tedavisinde temel hedef erken dönemde yoğun ve çok sayıda ilaçla lösemi hücrelerini büyük bir kısmının öldürülmesidir. Tedavi şemaları beş ana bölüm içerir.

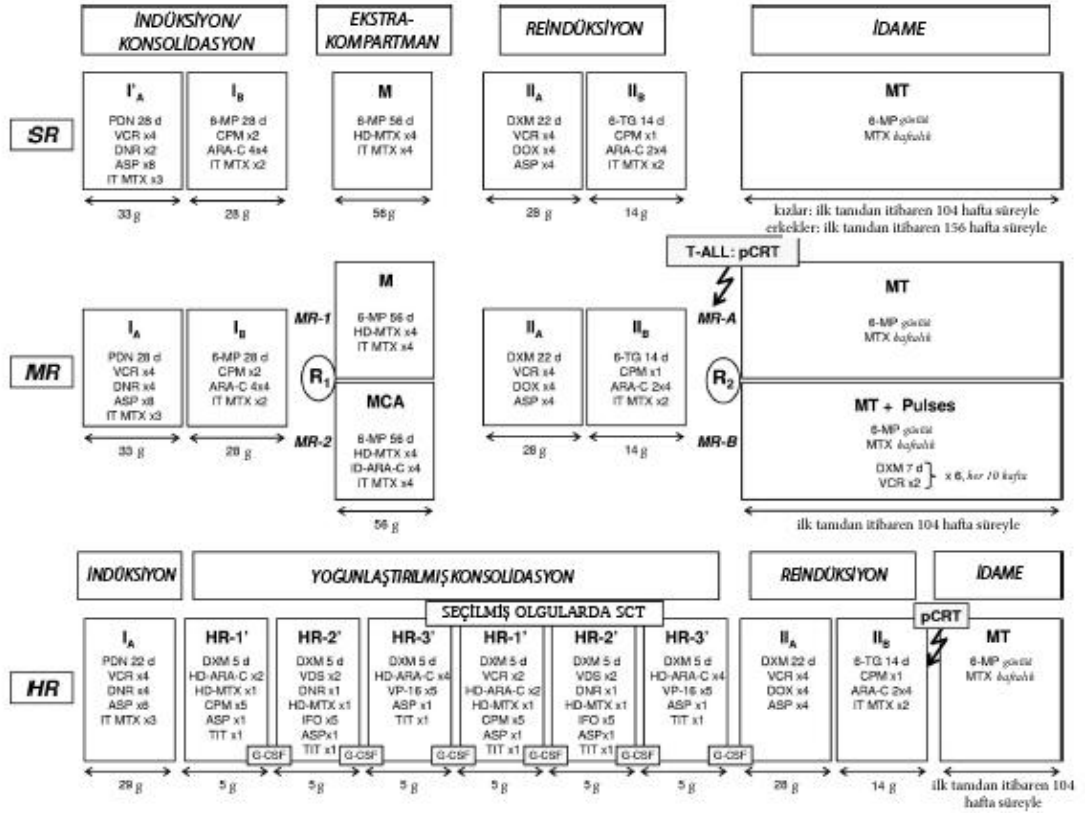
1. Remisyon indüksiyon (blastların hızla ortadan kaldırılması)
- 2.Konsolidasyon (rezidüel lösemi ve SSS lösemisinin ortadan kaldırılması)
- 3.İntensifikasyon (rezistan, rezidüel blastların ortadan kaldırılması özellikle yüksek risklilerde)
4. Remisyon idamesi (eradike edilmiş lösemnin yinelenmesinin önlenmesi)
5. Destekleyici tedavi (nötropenik ateş tedavisi, kan ürünü transfüzyonu)

Tedavi başlangıcında tüm hastalar hastalığın tekrarlama riskine göre standart, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırılır, tedavi risk gruplarına göre düzenlenir.

Gazi Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı'nda ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) 95 protokolü ve relaps gelişmesi durumunda ALL-REZ BFM (2002 protokolü ile hastalar tedavi edilmiştir.

ALL BFM 95 protokolünde standart risk grubundaki hastalara Protokol I'nin 8, 15, 22 ve 29. günlerinde 1,5 mg/m²/gün (4 doz) ve Protokol II'nin 8, 15, 22 ve 29. günlerinde 1,5 mg/m²/gün (4 doz) vinkristin uygulanmaktadır. Yüksek riskli hasta grubunda ise Protokol I 8, 15, 22 ve 29. günlerinde (4 doz), Blok HR-1 6. gününde (1 doz), ülkemizde vindezin bulunamaması nedeniyle Blok HR-2 1 ve 6. günlerinde (2 doz) verilmekte, kök hücre vericisi bulunan hastalara KİT yapılmakta, verici bulunamayan hastalara ise Protokol-2 8, 15, 22 ve 29. günlerinde (4 doz) vinkristin tedavisi verilmektedir. Orta risk grubunda ise 2002 yılındaki ALL BFM 95 çalışmasının ilk sonuçları açıklanmaya kadar idame tedavisi boyunca 10 haftada bir vinkristin ve deksametazon tedavisi verilmekteydi (22).

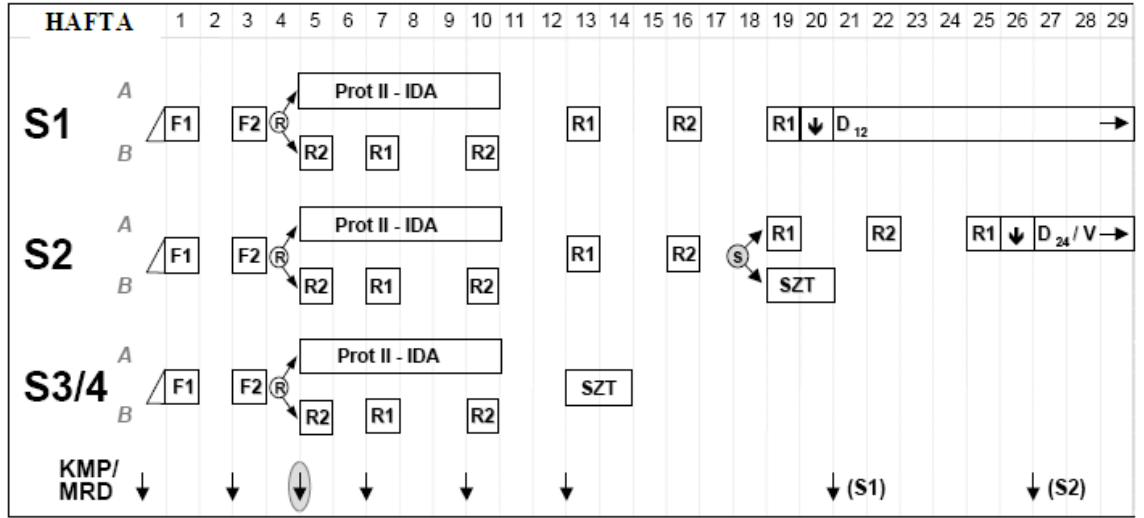
Tablo 1. ALL BFM 95 Protokolü (23)



SR: Standart risk, **MR:** Orta risk, **HR:** Yüksek risk, **PDN:** Prednizolon, **VCR:** Vinkristin, **DNR:** Daunorubisin, **ASP:** E.Koli L-Asparaginaz, **MTX:** Metotreksat, **6-MP:** 6-Merkaptopürin, **ARA-C:** Sitarabin, **CPM:** Siklofosamid, **DXM:** Deksametazon, **DOX:** Doksorubisin, **6-TG:** 6-Tiyoguanin, **HD:** Yüksek doz, **ID:** Orta doz, **IT:** İntratekal, **TIT:** Üçlü İntratekal tedavi, **G-CSF:** Granülosit koloni stimüle edici faktör, **MT:** İdame tedavi, **SCT:** Kök hücre nakli, **pCRT:** Preseptomatik kraniyal radyoterapi

ALL-REZ BFM 2002 protokolünde hastalar 4 ayrı tedavi grubuna ayrılmaktadır (Tablo 2)(Tablo 3). F1 bloğunda tedavinin 1. ve 6. günlerinde 1,5 mg/m²/gün (2 doz), F2 bloğunda tedavinin 1. günü 1,5 mg/m²/gün (1 doz), R1 bloğunda tedavinin 1. ve 6. günlerinde 1,5 mg/m²/gün (2 doz), Protokol II-IDA 1, 8, 15 ve 22'nci günlerinde 1,5 mg/m²/gün (4 doz) vinkristin tedavisini farklı tedavi şemaları ile almaktadırlar.

Tablo 2. ALL-REZ BFM 2002 Protokolü (24)



Vinkristin bu malign hastalıkların tedavisinde kombine kemoterapi rejimlerinde haftalık 1.5 mg/m² dozda (10 kg'ın altındaki çocuklarda 0.05 mg/kg, maksimum doz:2 mg/gün) yer almaktadır.

2.1.4. Vinkristin Farmakokinetik

Farmakokinetik çalışmalar vinkristinin yarılanma ömrünün 19 -155 saat arasında değiştiğini göstermektedir. Bu nedenle haftada bir ya da daha uzun aralıklarla kullanılması önerilmektedir (35). Metabolizması asıl olarak karaciğerde sürdürülmekte ve % 80'i dışkıyla atılmaktadır.

Çok sayıda farmakokinetik çalışma yapılmış olmasına rağmen doz planı hala ampirik olarak yapılmaktadır. Bir çalışmada ALL, NHL ve Wilm's Tümörü tanılı, haftalık vinkristin tedavisi almakta olan hastalar incelenmiş, hastalar arası ve aynı hastada dağılım, eliminasyon, konsantrasyon – zaman eğrisi altında kalan alan ve yarılanma ömründe belirgin farklılık saptanmıştır. Bir yaşından küçük çocuklarda diğer çocuklara kıyasla vinkristin atılımının daha az olduğu yönünde bilgiler olsa da bu çalışmada anlamlı farklılık saptanmamıştır (1).

İlacın veriliş şekli (iv bolus / sürekli infüzyon) farmakokinetik parametrelerde belirgin değişikliğe neden olmaktadır. 1 mg/m²'nin üstündeki dozlar bolus olarak verildiğinde vinkristin yarılanma ömrü artmakta ve serum seviyesi orantısız bir şekilde artmaktadır. Bu durum hepatosit mikrotübüllerinde gelişen hasarla ilacın bilier atılımının azalmasına bağlanmaktadır (8). Sürekli iv infüzyonla verildiğinde zaman içinde sistemik atılımının azaldığı saptanmıştır (8).

. Pankreas, dalak, tiroid bezi, adrenal bez, intestinal mukoza, akciğer, karaciğer ve kemik iliğinde birikimi fazla iken beyin, göz ve yağ dokusunda çok düşük oranda birikmektedir. Beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonunun

plazmaya kıyasla 20-30 kat daha düşük olduğu saptanmıştır (36). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada yüksek dozlarda vinkristinin spinal kordda toksik hasar yapabileceği gözlenmiştir (37).

L-asparaginazın vinkristinin hepatik atılımını azalttığı ve nörotoksisite riskini arttırdığı, bu nedenle vinkristinin L-asparaginazdan 12 – 24 saat önce verilmesi gerektiği öne sürülmüştür (35). ALL BFM – 95 Protokol I ve II ‘de iki ilaç aynı gün verilmektedir (35).

ALL tanılı 98 hastada yapılan bir çalışmada vinkristin farmakokinetiği ile yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (38). Down sendromlu hastalarla yapılan çalışmada Down sendromu tanısı olmayan hastalarla kıyaslandığında farmakokinetik açıdan fark saptanmamıştır (39). Pre – B ALL tanılı hastaların uzun dönem izlendiği bir çalışmada hastaların vinkristin atılım hızları ortancanın üstünde ise relaps risklerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. (40)

Obstruktif karaciğer hastalığı olan hastalarda vinkristin kullanımına bağlı nörotoksisite görülme riski belirgin artmıştır. Vinkristin atılımında belirgin etkisi olan safra atılımının azalması ile vinkristinin etkisi potansiyelize olmaktadır (8). Artmış bilirubin seviyeleri ile vinkristin nörotoksisitesi gelişimi arasındaki ilişki bu hipotezi desteklemektedir. Artmış ALP seviyeleri ile nörotoksisite gelişimi arasında da benzer bir ilişki saptanmıştır (8) .

2.1.5. Vinkristin’in Yan Etkileri

2.1.5.1. Nörotoksisite

Vinkristin ALL de dâhil olmak üzere pek çok farklı kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kadar yaygın kullanılmasına karşın

hastalar arasında gözlenen farklılık nedeni ile tedaviye yanıt net kestirilememektedir (2). Tedavi sırasında gelişen nörotoksisite en sık görülen ve doz kısıtlanmasını gerektiren yan etkisidir (10, 41, 42).

Hastalarda %20-100 sıklıkta görülür ve duyuşsal, motor, otonomik sinir hasarına neden olur (43). Çalışmalarda vinkristin içeren kemoterapi alan hastaların % 60'ında nöropati görüldüğü bildirilmiştir (18). Vinkristin periferel, simetrik, mikst sensorimotor ve otonomik polinöropatiye neden olmaktadır.

Nöropati genellikle alt ekstremitelere ve distal yerleşimlidir (11, 44). Nöropati sıklıkla yanma, uyuşma, karıncalanma gibi ağrı verici yakınmalarla başlar ve genellikle yaşam kalitesini bozar. Bu belirtiler öncelikli olarak parmak uçlarından başlamaktadır (43). Kullanılan ilaç, ilacın dozu ve kümülatif dozu, var olan nöropati ve daha öncesinde nörotoksik ajana maruz kalma öyküsü periferel nöropati gelişme riskini artıran faktörlerdir (45). Nörotoksisite doz bağımlı olmayıp tek doz vinkristin kullanımı sonrası bile nörotoksisite gelişmesi mümkündür (46).

Nörotoksik kemoterapi ajanı ile tedavi görmüş 448 kanser hastasının alındığı bir çalışmada en sık nöropatik belirtiler karıncalanma ve uyuşma olarak saptanmıştır (47). Birinci kuşak vinka alkaloidleri (vinkristin) ile ciddi mikst duyuşsal-motor polinöropati yeni kuşak ajanlara göre daha sık görülmektedir (9, 25, 48).

Vinkristin ile yan etki olarak otonomik, sensorimotor nöropatinin yanı sıra nöropatik ağrı da görülmektedir (49). Hastaların % 30 – 50 sinde sensorimotor aksonal polinöropati geliştiğı, nadiren tetraplejiye dahi neden olduğı bildirilmiştir (9).

Hastaların büyük bir kısmında nöropati orta düzeyde görülür ve geri dönüşümlüdür (50). Nöropatinin görülme sıklığı ve şiddeti ilaca, kullanılan doza ve uygulanma sıklığına bağlı olarak değişmektedir (51). Tedavi yaklaşımı ve derecelendirilmesinde tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Nöropati tedavisinde dozun azaltılması/geciktirilmesi veya ciddi dirençli ve sekel kalan olgularda tedavinin kesilmesi gibi farklı yaklaşımlar bulunmaktadır.

Düşük grade Hodgkin lenfoma tanılı 40 hastanın alınmış olduğu çalışmada hastaların % 54'ünde Grade 1-2 parestezi saptanmış olup, aldıkları toplam vinkristin dozu 12 mg'a ulaşan hastaların % 67.5'inde periferik nöropati gözlenmiş ve bu hastaların yarısında belirtiler uzun süre devam etmiştir (52). Nöropatinin doz bağımlı olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (7) . ALL hastaları ile yapılmış bir çalışmada nörosensoriyel, nöromotor disfonksiyon ve konstipasyon % 17,5 oranında saptanmıştır (53). ALL nedeni ile kemoterapi almış 107 pediyatrik hastada yapılan başka bir çalışmada hastaların % 98'inde nöropati gelişmiştir (7).

Klinik bulgular tutulan sinir lifine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (duyusal, motor veya otonomik). Küçük çaplı liflerin tutulması ile ciltte hiperestezi, bıçak saplanır tarzda bölgesel ağrı, sıcaklık ve ağrı duyusu kaybı gözlenirken uzun liflerin tutulması ile vibrasyon ve propriosepsiyon duyularının kaybı, reflekslerin kaybı, kas gücünün azalması gibi belirtiler gözlenmektedir. Nöropati iki aşamada gerçekleşmektedir (54). Öncelikli olarak aksonların hasarına bağlı olarak parestezi ve dizestezi gelişir, uzun süreli ve yüksek dozda kullanımında ise akson kaybı gerçekleşmesi ile birlikte motor ve otonomik nöropati tabloya eklenir (37, 55).

2.1.5.2. Duyusal Nöropati

Parestezi, derin tendon reflekslerinin kaybı, progresif güçsüzlük en sık karşılaşılan bulgulardır (41). Elektrik çarpması benzeri hissin periferel sinirlerin demyelinizasyonuna bağılı olarak geliştiğı düşünölmektedir. Duyusal belirtiler: parestezi, yanma hissi ve allodini (ağırlı olmayan uyarana ağırı yanıtı verilmesi), hiperstezi, hissizlik, vibrasyon duyusu kaybı, derin tendon reflekslerinde azalma veya tamamen kaybolmadır (12).

Vinkristin alan hastalarda nöropati kliniğinin gelişmesinden çok önce fizik muayene ile derin tendon reflekslerinde azalma saptanabilmektedir (25, 46). Periferel nöropatili birçok olguda nöropati uzun süre devam etmektedir (46).

2.1.5.3 Motor Nöropati

Motor kusurlar daha nadir görölmektedir. Motor kusur olarak genel kas güçsüzlüğü, motor kas gücünde azalma, vokal kord disfonksiyonu gözlenebilmektedir (12, 21, 56, 57).

2.1.5.4. Otonom Nöropati

Otonom sinir toksisitesi nedeni ile kardiyak aritmi, postural hipotansiyon, gastrik parezi ve nöropatik ishal görölebilir (45). Otonomik bulgular olarak karın ağrısı (adinamik ileusa bağılı), paralitik ileus, megakolon, ciddi kabızlık, detrusor arefleksi nedeni ile idrar retansiyonu, ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon gözlenmektedir (35, 46, 58).

Kranial nöropati nadir görölen fakat önemli bir yan etkidir. Geçici kortikal körlük, pitozis ile birlikte görölen okulomotor sinir felci, diplopi, oftalmopleji, şiddetli ağrı, fasiyal paralizi, sensorinöral duyma kaybı ve vokal kord paralizisi kranial nöropatilere örnek olarak gösterilmektedir (56, 57). Yüksek doz (2-2,5

mg/m²) vinkristin kullanılmış olan hastalarda iki taraflı sensorinöral işitme kaybı geliştiği gözlenmiştir (59-61). Vinkristin olivokohlear sistem üzerine nörotoksik etki göstermektedir (62).

Hodgkin hastalığı tanılı 104 hastanın alındığı çalışmada vinkristin 1.4 mg/m² dozda 2 mg kısıtlanması olmaksızın tam doz verilmiştir. Tedavide vinkristin, vinblastin, prednizon, metotreksat, doksorubisin, siklofosfamid, etoposid, prokarbazin ve bleomisin içeren KT rejimleri kullanılmış (ProMACE/MOPP, CHOP, MOPP/ABV), hastaların %92'sinde en az bir nöropatik belirti gözlenmiştir. %78 parestezi / dizestezi, % 59 kabızlık, % 45 kas krampı, %38 motor güçsüzlük, % 24 şiddetli ağrı, % 23 kas – kemik ağrısı, erkeklerin % 15'inde erektil disfonksiyon, % 14 postural hipotansiyon, % 9 tat duyusu kaybı gözlenmiştir (63). Bu kadar sık semptomatik olmasına karşın belirtiler sıklıkla geri dönüşümlüdür, ciddi belirtileri olan hastalarda da dozun azaltılması veya doz atlanması ile belirtilerin azaldığı gözlenmiştir (63).

Vinka alkaloidlerinde nöropatinin gözlenmeye başladığı doz 4-10 mg'dır (64). Bazı çalışmalar nöropati sıklığının kümülatif doza bağlı olduğunu düşündürmektedir (45, 47). Belirtiler vinkristin başlangıç dozundan 2-19 hafta sonra ortaya çıkmaktadır (55, 65). Başka çalışmalarda nöropatinin (Uygunsuz ADH Sendromu) vinkristin uygulanmasından 4-10 gün sonra geliştiği belirtilmiştir (66, 67).

Ciddi santral sinir sistemi toksisitesi kazara yüksek doz tedavi almış olan veya kan-beyin bariyeri bozulmuş olan hastalarda gözlenmiştir (68). İntratekal uygulanımı sonucu myeloensefalopati gelişmekte ve bu durum hemen her zaman ölümlü sonuçlanmaktadır (25, 69).

Hodgkin dışı lenfoma tanılı 40 hastanın alındığı bir çalışmada hastaların 27'sinde (%67.5) nöropatik belirti gözlenmiş, tedavinin kesilmesinden sonra en geç 40 ay sonunda belirtilerin kaybolduğu gözlenmiştir (70).

Vinkristin nörotoksitesisi oküler tutulum ile de kendini gösterebilmektedir. En sık bulgusu göz kapağında ptozis olmakla birlikte rektus ve oblik kas paralizisi, geçici kortikal körlük, diplopi, korneal hiperestezi, fasiyal paralizi nedeni ile göz kapağının kapanamaması şeklinde de görülebilmektedir. Ptozis genellikle iki taraflı gözlenmektedir. Tek taraflı ptozis gelişmiş bir ALL vakası bildirilmiştir ve vinkristinin tedaviden çıkartılması ile kısa sürede ptozis gerilemiştir (35). Tek taraflı frenik sinir paralizisi gelişen iki olgu bildirilmiştir (71, 72).

Santral sinir sistemi radyoterapisi almadan vinkristin almış çocuk hastalarda yapılan başka bir çalışmada hastaların %50'sinde derin tendon reflekslerinde azalma, %20'sinde motor beceride azalma, % 30'unda ince motor beceride azalma gibi belirtilerin 2-3 yıl süre ile sürdüğü gözlenmiştir (73).

Hava yolu darlığına ilişkin belirti veren çocuklarda laringeal paralizi de akılda tutulmalıdır (74). Vinkristin nörotoksitesisi hastanın nöbet geçirmesine, kranial görüntülemelerde bilateral hemisferik radyolusen görünüme neden olabilmektedir, bu bulgular çoğunlukla ilacın kesilmesinin ardından geriye dönmektedir (75). Vinkristin ile ciddi mikst tip duyusal-motor polinöropati görülebilmektedir ve hastaların % 30'unda ilacın kesilmesinden sonra bile kötüleşme gözlenebilmektedir (76).

Vinkristine bağlı ciddi nörotoksite gelişen hastalarda altta yatan, henüz tanı almamış herediter nöropati hastalıkları akla gelmelidir (77). Vinkristin uygulanması sonrası Charcot Marie Tooth hastalığı tanısı alan olgular

bildirilmiştir (78). Nöropatinin ciddi bir formu olarak 1.3/100.000 sıklıkta uygunsuz ADH sendromu (UADHS) görülebilmektedir (66, 79). Hastalarda öncesinde öykü olmamasına rağmen tekrarlayan nöbetler görülmüş, hiponatremi saptanmış ve ileri tetkiklerle UADHS tanısı konmuştur. Bu durumun vinkristinin doğrudan hipotalamus, nörohipofiz veya arka hipofize toksik etkide bulunması nedeni ile gerçekleştiği düşünülmektedir (67). Öncesinde periferel sinir sistemi ile ilgili bozukluğu olan (diyabetik nöropati, malnutrisyon, alkolizm, konjenital nöropati, myopati) hastalarda daha ciddi ve geri dönüşsüz nöropati olguları gözlenebilmektedir (45, 80). Pek çok nörotoksik belirti ve bulgu tedavi kesildikten haftalar veya aylar sonra gerilemekte (81, 82) bazı olgularda uzun süreli motor fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilmektedir (21, 47, 83). Pek çok nörotoksik belirti ve bulgu tedavi kesildikten haftalar ya da aylar sonra gerilemektedir.

2.1.5.5.Vinkristin-Nöropati Gelişim Mekanizması

Vinka alkaloidleri nöronların aktif transport yapan proteinlerini ve diğer komponentlerini engellemektedirler. Anterograd ve retrograd aksonal transport için sağlam mikrotübüllere gerek vardır. Uzun periferal aksonlar enerji metabolizmasını veya aksonal transportu etkileyen etmenlere daha duyarlıdır Vinkristin mikrotübül fonksiyonlarını bozarak aksoplazmik transporta engel olmaktadır (47, 50). Vinkristin ile mikrotübül yapısı bozulduğunda bu durum aksonal dejenerasyon ve demyelinizasyon ile sonuçlanmaktadır (10). Etkilenmiş sinir hücrelerindeki mikrotübül sayısı belirgin olarak azalmıştır (84).

Nöronların sağ kalımı ve fonksiyonları düzgün transporta bağımlıdır. Mikrotübül hedef alan ajanlar nöronlarda 3 ayrı bölgeye distal akson (aksonopati), ganglionlu nöron hücre gövdeleri (ganglionöropati) ve myelin kılıfları (myelinopati) üzerinden etki ederek hasar vermektedir. Periferal sinirlerin diğer sinirlere kıyasla daha uzun aksonları olması nedeni ile bu ajanlara daha duyarlı oldukları düşünülmektedir. Duyusal ve otonomik nöronlar kan-beyin bariyeri ile korunmaz ve kapillerleri oldukça geçirgendir. Bu nedenle dış etkenlere daha duyarlıdırlar (25). Kan-sinir bariyeri dorsal kök gangliyonlarında daha geçirgendir bunun sonucunda sensoriyal sinirler bu ajanlara daha fazla maruz kalmaktadır (85). Motor nöron hücreleri spinal korda uzanım göstermekte ve bu ajanlara çok az geçirgen olan kan – beyin bariyeri ile korunmaktadırlar.

Çalışmalarda aksonal transportun bozularak periferal nöropatiye neden olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada vinkristine maruz kalan kedilerin vagus sinirlerinde hızlı aksonal transportun bozulduğu saptanmıştır(86). Başka bir çalışmada etkilenen aksonların boyutlarında artış saptanmış, bu durum mikrotübüllerdeki bozulma ve hücre içi ozmotik değişikliklere bağlanmıştır (87).

İlk etkilenenler en uzun periferel sinirlerdir (43). Alınan toplam doz arttıkça sinirler uçlarından proksimale doğru zarar görmekte ve belirtiler de proksimale doğru ilerlemektedir. Belirtilerin parmak uçlarından bileğe, kollara yayılması ciddi nöropatinin göstergesidir ve alt ekstremitede bulgular yerleştikten sonra görülmektedir.

Bir çalışmada vinkristin ile tedavi uygulanan 9 hasta elektrofizyolojik açıdan incelenmiş, median, ulnar ve lateral popliteal sinirlerde motor iletim çalışmaları yapılmış, median ve ulnar sinirlerde duysal aksiyon potansiyelleri ölçülmüştür. Dokuz hastanın sekizinde parmaklarda uyuşma ve karıncalanma, altı hastada karın ağrısı ve konstipasyon gelişmiş, bir hastada ciddi postural hipotansiyon gözlenmiştir. Motor iletimde ilerleyici yavaşlama, duysal aksiyon potansiyellerinin genliğinde azalma gözlenmiştir (88). Bir hasta 16 ay süre ile izlenmiş, vinkristin kesilmesinden 8 ay sonra duysal iletimde düzelmeye başlamış, tedavinin tekrarlanması ile bulgularda tekrar gerileme gözlenmiştir. Üç hastanın sural sinirlerinden örnek alınmış, sinir liflerinde sayıca azalma, aksonal dejenerasyon, segmental demyelinizasyon ve tedavi kesimi sonrası bazı liflerde rejenerasyon olduğu gözlenmiştir (88).

Aksonal dejenerasyon hafif derecede ise genellikle tam iyileşme gözlenmektedir. Dorsal kök gangliyonlarında nöronal apoptozise neden olacak kadar şiddetli ise genellikle sekel kalmaktadır (45).

Kemoterapi tedavileri üç yıl önce tamamlanmış olan 80 adet ALL tanılı pediatrik hastada elektrofizyolojik çalışma yapılmış, inceleme sırasında hastaların hiçbirinde kas güçsüzlüğü, fasiyal paralizi, yürüme güçlüğü öyküsü yokmuş. Üst ekstremitate refleksleri altı hastada azalmışken, 3 hastada ise alınamamış. Bu hastalardan ikisinin patellar refleksleri de alınamamış. Hastaların %13,8'inde

periferal nöropatinin klinik bulgularına rastlanmış, %33.75'inde elektrofizyolojik olarak nöropati (saf motor aksonal nöropati) saptanmış olup en sık görülen patern: simetrik motor aksonal polinöropati hastaların %23,8'inde gözlenmiştir (21). Aynı çalışmada düşük ayak gelişmesi nedeni ile kemoterapi rejiminden vinkristin çıkartılmış olan 4 hastada elektrofizyolojik anormalliklerin halen sürdüğü saptanmıştır.

Otonomik ve duyuşal sinir liflerinin her ikisinin de yapısının aynı olması ve kan-beyin bariyerinin dışında yer almalarına karşın otonomik belirtilerin daha az sıklıkta görülmesi ilgi çekicidir. Bunun nedeni otonomik sistemin bilinçli ve uyarınlarla kontrol edilememesidir. Ortostatik hipotansiyon veya konstipasyon gibi belirtilerin ortaya çıkması için çok sayıda nöron kaybı gerekli iken özellikle pozitif duyuşal belirtilerin (ağrı, karıncalanma) ortaya çıkması için nöronların küçük bir kısmının zarar görmesi yeterlidir.

2.1.5.6.Vinkristin İlişkili Nöropati Ayırıcı Tanı

Vinkristin içeren kemoterapi alan bir hastada nöropati gelişmesi durumunda akut inflamatuvar demyelinizan poliradikulopatiler ve sinirlerin tümör ile doğrudan invazyonu ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (25). Vinkristin ilişkili nöropati distalde ve simetrik başlar, sinir iletim çalışmalarında motor ve duyuşal aksiyon potansiyellerinde ve sinir iletim hızında azalma gözlenir. Proksimal ve asimetric kas güçsüzlüğü ve sinir iletim hızlarında azalmanın hızlı gidişat göstermesi akut inflamatuvar poliradikulopatiyi düşündürmelidir. Asimetric, belirgin ağrı ise tümör infiltrasyonunu düşündürmektedir. Mononöropatilerde nöronun tümör tarafından infiltrasyonundan kuşkulanılmalıdır. Beyin omurilik sıvısı incelemesi ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır. Akut inflamatuvar

demyelinizan poliradikulopatilerde beyin omurilik sıvısında protein miktarı belirgin artış gösterir, malign infiltrasyonda ise hücre sayısı ve protein miktarında birlikte artış gözlenmektedir. Örneklerde malign hücreler gösterilebilir.

Bir olgu bildiriminde dört yaşında, T-ALL ile izlenen, idame kemoterapi tedavisinin 3. ayını almakta olan bir hasta yürüme güçlüğü yakınmasıyla gelmiş ve fizik muayenede derin tendon reflekslerinde azalma saptanmıştır. İzleminde derin tendon reflekslerinde kayıp, yutma güçlüğü, bacaklarda ağrı, ataksik yürüyüş, sol fasial paralizi gelişmiş, ilk yapılan lomber ponksiyonda özellik saptanmamış, belirtiler şiddetlendikçe lomber ponksiyon tekrarlanmış ve 4. lomber ponksiyonda pleositoz saptanmıştır. Elektrofizyolojik çalışmada ise Guillain Barre sendromu ile uyumlu yaygın duyuşal ve motor periferal demyelinizan nöropati ile uyumlu bulgular saptanmıştır. İntravenöz immünglobulin tedavisi sonrası bir ay içinde hastanın belirtileri gerilemiştir (65). Vinkristine bağılı nöropati ve Guillain Barre sendromu benzer klinik bulgularla karşımıza çıkmakta ve özellikle hastalığın başlangıç döneminde beyin omurilik sıvısı incelemesinde pleositoz gözlenmemesi nedeni ile kesin tanı güçleşmektedir. Elektrofizyolojik çalışmalar tanıyı kesinleştirmekte yardımcı olacaktır.

2.1.6. Vinkristin İlişkilili Nörotoksisite ve CYP3A5 Genetik Polimorfizmi

Sitokrom P450 sistemi büyük bir enzim ailesinden oluşmaktadır. Bu enzimler birçok ilacın oksidatif metabolizmasında görev almaktadırlar. Sitokrom P450 3A (CYP3A) alt ailesi enzimleri ilaçların % 75'inin metabolizmasından sorumlu olması nedeniyle çok önemlidir(89). Her enzimin kendi özgün substratı olmasına karşın bir ilacın birden fazla enzim ile metabolize olduğu da

gösterilmiştir. Sitokrom enzimleri çoğunlukla karaciğerde, az bir kısmı ise bağırsakta sentezlenmektedir. CYP3A4 bağırsak mukozasında sentezlenmektedir. Bu enzimlerin aktivitesi diyet, birlikte kullanılan ilaçlar gibi etkenlerle değişmektedir, aynı zamanda CYP3A enzimlerinde genetik polimorfizm görülmektedir. Farklı alleller enzimlerin değişken aktivite göstermesine neden olmaktadır. Bu allellerin önceden saptanması ile antikanser tedavide alınacak sonuçlar öngörülebilir olacaktır (90).

Vinkristinin doz kısıtlayıcı yan etkisi öngörülememektedir (2). Bu kadar yaygın kullanılmasına karşın hastalar arasında gözlenen farklılık nedeni ile tedaviye yanıt öngörülememektedir. Maruz kalınan doz ile nörotoksisite arasında ilişki olduğu düşünülse de yapılan bir çalışmada doz zaman eğrisi altında kalan alan ile nörotoksisite arasında ilişki bulunamamıştır (91).

Vinkristin nörotoksisitesi maruz kalınan dozdan bağımsız olarak bireyin ilaca karşı sahip olduğu duyarlılık ile ilişkili olabilir (7). Vinkristin ile tedaviye yanıtta ırklar arası belirgin farklılıklar olduğu gözlenmiştir. ALL hastaları ile yapılan çok sayıda, geniş ölçekli çalışmada siyah çocukların beyaz çocuklara kıyasla yaşam sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır (5, 92). Vinkristin atılım hızının daha yüksek olmasının buna neden olduğu düşünülmektedir.

ALL tanılı 92 beyaz ve 21 siyah hastanın alındığı çalışmada ırklar arası vinkristin farmakokinetiğinde belirgin farklılık saptanmıştır. Siyah çocukların nörotoksisite dereceleri daha düşük bulunmuş, bu hastalarda nörotoksisite daha az görülmüş ve daha az sayıda doz nörotoksisite nedeni ile azaltılmış veya atlanmıştır (6).

Non Hodgkin lenfoma, ALL ve Wilm's tümörü tanılı siyahlarda sağ kalımın beyazlara kıyasla daha az olduğu gözlenmiştir (5, 93). Irklar arası aynı

tedaviye rağmen farklı sağ kalım oranlarının olması genetiğin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Farmakokinetik çalışmalarda vinkristine maruziyet açısından hastalar arasında 19 kata varan farklı sonuç elde edilmiştir (2, 38, 94). Bu durum hastalar arasındaki çeşitlilikte genetik yapının önemli rolü olduğunu göstermektedir.

Vinka alkaloidleri metabolizmasından sitokrom P450 3A ailesi enzimleri sorumludur. CYP3A4 ve CYP3A5 mevcut ilaçların %50'sinden fazlasının metabolizmasında rol alan sitokrom p450 enzim ailesi üyeleridir (3). Sitokrom P450 3A4 enzim sistemi (CYP3A4) kortikosteroidler ile indüklenmektedir (90). Eş zamanlı yüksek doz steroid alanlarda vinkristin atılım hızı almayanlara kıyasla daha hızlı olmaktadır (1, 95, 96). CYP3A4 ve CYP3A5 vinkristini birincil metaboliti olan M1 proteinine metabolize etmektedir. M1 proteini CYP3A5 ile CYP3A4'e kıyasla 7 – 9 kat hızlı oluşmaktadır (4). CYP3A5'in aktif olarak çalışmaması durumunda vinkristin metabolizması CYP3A4'e bağlı olarak sürdürülmektedir.

CYP3A4'te nadiren genetik mutasyona rastlanmıştır (97). CYP3A5'in çok sayıda genetik varyantı bulunmaktadır (3, 98). 13 adet genetik polimorfizm bildirilmiş olmakla birlikte en sık görülen allel, CYP3A5*3 allelidir. Diğer sık görülen alleller ise CYP3A5*6, *7, ve aktif enzimin sentezlenmesine neden olan CYP3A5*1'dir (90). Enzimin fonksiyonel olması için en az 1 adet CYP3A5*1 alleline gereksinimi vardır (10). Beyazlarda en sık görülen alleller; CYP3A5*3, *6, *7 allelleridir. CYP3A5*3 alleli beyazlarda en sık gözlenen alleldir ve anormal bölünmeye neden olarak CYP3A5 aktivitesinin kaybolmasına neden olmaktadır. CYP3A5*3 alleli intron 3 'te tek bir nükleotid polimorfizmine neden olarak erken sonlanmaya neden olmaktadır (99, 100). CYP3A5 *6 ve *7 allelleri

enzimin çok az aktivite göstermesine veya hiç aktivite göstermemesine neden olmaktadır (7).

Siyahların % 70'inden fazlasında en az bir tane aktif enzim sentezine neden olan CYP3A5*1 alleli bulunmaktadır (101). Bir çalışmada pre-B ALL tanılı çocuklarda ırk-vinkristin ile indüklenen nöropati ilişkisi araştırılmış, nöropatinin beyazlarda siyalara kıyasla daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Beyazlarda daha fazla doz atlanması gerektiği, nöropati nedeniyle aldıkları toplam dozun daha düşük olduğu ve daha ciddi nörotoksisite geliştiği gözlenmiştir (6). Bir çalışmada siyahların % 75'i, Doğu Asyalıların % 47'si, beyazların ise % 19'unun aktif enzime sahip oldukları bildirilmiştir (101). CYP3A5*3 alleli beyazlarda % 89-94, Doğu Asyalılarda % 71-75, İspanyollarda % 60-65, siyalarda % 29-35 sıklıkta görülmektedir (90).

CYP3A alt ailesinin vinkristin metabolizması üzerindeki etkisi in vivo ve in vitro olarak birçok çalışmada gösterilmiştir (102-108)

Buna karşın ALL tanılı 1204 hasta ile yapılan başka bir çalışmada bir çok çalışmanın aksine CYP3A genotipi ve relaps riski arasındaki ilişki araştırılmış, ilişki bulunamamış, birçok çalışmanın aksine CYP3A4*1 ve CYP3A5*3 genotipine sahip bireylerde nöropati riskinin daha az olduğu saptanmıştır (109).

2.1.7. Nöropatinin Klinik Değerlendirilmesi

Nöropatinin tanısal değerlendirilmesinde elektrofizyolojik çalışmaların da dâhil olduğu öznel ve nesnel bulguların birlikte ele alınması altın standart kabul edilmektedir (43).

Klinik değerlendirmede birçok farklı ölçek kullanılmaktadır. Evrensel olarak kabul görmemiş olmakla birlikte en sık kullanılan ölçekler; Dünya Sağlık

Örgütü, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG), Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTC) ölçekleridir. Tüm bu ölçeklerin ortak özelliği periferal nöropatiyi derecelendirmede öznel ve nesnel ölçütleri bir arada kullanmalarındır. Klinik değerlendirmede belirtiler (ağrı, parestezi), fizik muayene bulguları (derin tendon refleksleri, kas gücü), laboratuvar testleri (duyusal testler, elektrofizyolojik testler) ve günlük aktivitelerin nesnel değerlendirmesi yapılmalıdır. Elektrofizyolojik çalışmalar nöropatinin duyarlı belirteçleridir.

Kapsamlı nörolojik muayene (dokunma, vibrasyon, ağrı, ısı duyularının, kas gücü ve derin tendon reflekslerinin değerlendirilmesi) gereklidir.

Sinir iletim çalışmalarının uzun ve myelinli liflerde yapılması nedeni ile kısa liflerde nöropati gözlenmesi durumunda normal sonuç alınması olasıdır, aynı zamanda zaman alıcı olması, uzmanlık gerektirmesi ve pahalı olması nedeni ile yaygın olarak kullanılamamaktadır. Tedavi öncesi hangi hastada nöropati gelişeceğinin önceden tahmin edilmesi de önemlidir.

Derecelendirmeyi yapan klinisyenin nesnel olmasında ve hastanın uyum göstermesinde sorun yaşanabilmektedir. Ölçek sistemleri gözlemciler tarafından farklı yorumlanmaya açıktır. Bu da nöropati insidansı ve şiddetinde farklı sonuçlar alınmasına neden olmaktadır.

NCI-CTC günümüzde onkolojide toksisiteyi derecelendirmek için en sık kullanılan ölçektir. Skala nöropatiyi fonksiyonları etkilemesi (2. derece), günlük aktiviteleri etkilemesi (3. derece), kalıcı hasar bırakması veya paraliziyeye neden olması (4. derece) üzerinden gruplandırmaktadır (47, 110).

Tablo 4. Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri Ölçeği

Yan etki	Derece				
	1	2	3	4	5
Duyusal Nöropati	Belirti yok, DTR alınamaması, parestezi, karıncalanma, fonksiyonları etkilemiyor	Hissetmede bozulma, parestezi, karıncalanma, fonksiyonları etkiliyor, günlük yaşamı etkilemiyor	Duyularda bozulma, parestezi, karıncalanma, günlük yaşamı etkiliyor	Sakat bırakma, yaşamı tehdit etme	Ölüm
	Motor Nöropati	Belirti yok, FM'de ya da testlerle saptanan güçsüzlük	Güçsüzlük fonksiyonları etkiliyor, günlük yaşamı etkilemiyor	Günlük yaşamı etkileyen güçsüzlük, destekle (yürüteç) yürüme	Yaşamı tehdit eden sakatlanma, paralizi

Nöropatiye yaklaşımda izlenecek yolla ilgili bir fikir birliğine varılamamıştır. İlacın kesilmesi veya doz atlanması nöropatinin şiddeti ve hastalığın tedavisinde kür sağlanması için vinkristinin gerekliliği sorgulanarak planlanmalıdır (35). Özellikle evre 3 ve 4 nöropati gelişmesi durumunda ilacın dozunda değişiklik yapılması planlanmalıdır.

Sinir fonksiyon incelemeleri ve histolojik sinir incelemeleri lezyonun çeşidi (demyelinizan veya aksonal, küçük veya uzun lifli tutan, nöronopati veya aksonopati) ve yaygınlığı hakkında bilgi vermektedir. Bu bulgular genelde hastaların belirtilerini net olarak yansıtmamaktadır. Bu nedenle nöropatinin yaşam kalitesine etkisinin temel alan ölçek periferik nöropatiyi değerlendirmede daha etkili olacaktır. Parestezi, ağrı, fonksiyonlarını yerine getirememesi gibi belirtiler

hastanın yaşam kalitesini etkilediğinden derin tendon reflekslerinin alınamaması gibi fizik muayene bulgularına kıyasla daha önemli parametreler olmalıdır.

2.1.8. Nöropati Tedavisi

Nöropatinin önlenmesi ve tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir ajan bulunmamaktadır. Folinik asit, B1 ve B6 vitamini, ginkgo özleri, lityum, pregabalin ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır (8). Kranial nöropati tedavisinde pridoksin ve pridostigminin birlikte kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır (57). Meme kanserli hastalarda piridoksinin profilaktik kullanımı ile nörotoksisite gelişmesi engellenememiştir (111). Hayvan çalışmalarında gabapentin vinkristin nedeniyle gelişen nöropati tedavisinde etkin bulunmamıştır (112). ALL tanısı ile takipli 498 hastanın alındığı çalışmada hastaların %34,9'unda vinkristin ilişkili nöropatik ağrı gözlenmiş, 153 hastanın 100'ü gabapentin ile 53'ü opioidler ile tedavi edilmiş, gabapentin ile tedavi edilenlerin %19'unda, opioid ile tedavi gören grubun %18,9'unda nöropatik ağrı tekrar gözlenmiştir (49). Bununla birlikte pek çok merkezde vinkristin ilişkili nöropatik ağrı tedavisinde gabapentin ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1 HASTA VE KONTROL GRUPLARININ SEÇİLMESİ

Bu çalışmaya, tanı yaşları 1-18 arasında değişen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Pediatrik Hematoloji – Onkoloji Bilim Dalı’nda vinkristin içeren kemoterapi protokolleri ile tedavi görmüş 115 hasta “Hasta Grubu” olarak alındı. Hasta sayısı, benzer çalışmalar örnek alınarak güç analizi yapılarak belirlendi. Yaşları 1-17 arasında değişen, bilinen nörolojik hastalığı olmayan, fizik muayenede nörolojik hastalık bulgusu saptanmayan, hastanemiz cerrahi bölümlerinde operasyonu planlanarak Pediatri genel polikliniği tarafından değerlendirilmesi için gönderildiği sırada preoperatif tetkikleri alınan toplam 50 olgu “Kontrol Grubu” olarak alındı.

Çalışma için GÜTF Yerel Etik Kurulu’ndan 15.6.11-238 sayı numarası ile onay alındı ve hastaların dosyaları geriye dönük tarandı. Tanı, cinsiyet, tanı sırasındaki yaş, kilo, vücut yüzey alanı, araştırma yapıldığı sıradaki yaş, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, kemoterapi rejimi, kaç doz ve kaç mg vinkristin aldığı, nörotoksisite gelişip gelişmediği, geliştiyse belirtisi, nörotoksisite çeşidi (duyusal/ motor/otonomik/duyusal ve motor/duyusal ve otonomik), nörotoksisite derecesi (NCI-CTC kullanılarak derecelendi), vinkristinin kaçınıcı dozunda nörotoksisite geliştiği, toplam kaç mg vinkristin ile nörotoksisite geliştiği, ileri tetkik (EEG, EMG, MRG) yapılıp yapılmadığı, nörotoksisite nedeni ile tedavi verilip verilmediği (gabapentin, B6 vitamini), nörotoksisite süresi (hafta), nörotoksisitenin tekrarlayıp tekrarlamadığı, tekrarladyısa belirti ve derecesi, tedavi verilip verilmediği kayıt edildi. Her bir

hastadan kan örneği alınarak DNA elde edildi ve GÜTF Tıbbi Genetik Bölümü'nde CYP3A5 genotipi çalışıldı.

3.1.1. Hasta Grubu

Bu çalışmaya, Kasım 1998 - Mayıs 2012 tarihleri arasında GÜTF Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nda ALL tanılı 72 hasta ve diğer çocukluk çağı malign tümörleri tanısı alan 43 hasta (8 nöroblastom, 6 Hodgkin lenfoma, 5 PNET, 3 medulloblastom, 3 retinoblastom, 2 Burkitt lenfoma, 2 intrakraniyal germ hücreli tümör, 2 Ewing sarkomu, 2 Wilm's tümörü, 2 hemanjioperistom, 2 malign mezankimal tümör, 1 ependimoblastom, 1 folliküler lenfoma, 1 anaplastik ependimom, 1 pilositik astrositom, 1 Langerhans hücreli histiyositoz, 1 rabdomiyosarkom) alındı (Tablo 5). Hastaların tümünün ailesine çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu ile onayları alındı.

Hastalığın tanısı, klinik bulgularla lösemi kuşkusu olanlarda kemik iliği aspirasyonu ile konuldu. Kemik iliği blast yüzdesinin %25'i geçmesi durumunda hastalar, blast özelliklerine göre (morfolojik, immunolojik, sitogenetik olarak) ALL (B-ALL, T-ALL, bifenotipik ALL) tanısı aldı. Diğer onkoloji hastaları ise klinik bulgularla kuşkulandıktan sonra uygun görüntüleme yöntemleri, laboratuvar tetkikleri ve lezyondan biyopsi alınması ile tanı aldı.

ALL tanılı 2 hasta dış merkezde tanı alıp tedavileri başladıktan sonra tedavilerinin devamı amaçlı GÜTF Pediatrik Hematoloji Bölümü izlemine giren hastalardı.

Tablo 5. Hasta Grubu Tanıları

	Hasta Grubu	
	n	%
B-ALL	57	49,56
T-ALL	13	11,30
Bifenotipik ALL	2	1,73
Nöroblastom	8	6,95
Hodgkin Lenfoma	6	5,21
PNET	5	4,34
Medulloblastom	3	2,60
Retinoblastom	3	2,60
Burkitt lenfoma	2	1,73
Ewing sarkomu	2	1,73
İntrakraniyal germ hücreli tümör	2	1,73
Wilm's tümörü	2	1,73
Hemajioepistom	2	1,73
Malign mezankimal tümör	2	1,73
Ependimoblastom	1	0,86
Foliküler lenfoma	1	0,86
Anaplastik ependimom	1	0,86
Pilositik astrositom	1	0,86
Langerhans hücreli histiyositoz	1	0,86
Rabdomyosarkom	1	0,86
Toplam	115	100,0

3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu yaşları 1-17 yaş arasında değişen, bilinen herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan, fizik muayenede nörolojik hastalığı düşündürecek bulguları olmayan 50 çocuk ile oluşturuldu. Kontrol grubu hastanemizin cerrahi bölümlerinde operasyonu planlanarak Pediatri genel polikliniği tarafından değerlendirilmesi için gönderildiği sırada preoperatif tetkikleri alınan olgulardan

oluşturuldu. Bu sırada, DNA elde edilmesi için de kan örneği alınarak, CYP3A5 genotipi GÜTF Tıbbi Genetik Bölümü'nde çalışıldı.

3.2. LABORATUVAR TETKİKLERİ

3.2.1. Genetik Analiz

Periferik kandan DNA, üretici firmanın direktifleri doğrultusunda izole edildi. İzole edilen DNA'lar -20° de saklandı.

Örneklerin Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) İle Çoğaltılması

PZR çalışmaları PZR cihazında ilgili primerler kullanılarak gerçekteşirildi. CYP3A5 genine ait *1, *3, *6, *7 varyantları için kullanılan primerler şu şekildedir.

Cyp3A5*1/3 5'-CATCAGTTAGTAGACAGATGA-3'

5'-GGTCCAAACAGGGAAGAAATA-3'

Cyp3A5*6 5'-GTGGGGTGTTGACAGCTAAAG-3'

5'-TGGAAGATGATTCAGCAGATAGT-3'

Cyp3A5*7 5'-CTTCAATAGTACTGCATGGAC-3'

5'-CTGTACCACGGCATCATAGCT -3'

Uygun PZR programında PZR buffer'ı, dNTP, MgCl₂, Taq DNA polimeraz ve yukarıda belirtilen primerler uygun konsantrasyonlarda kullanılarak ilgili gen bölgeleri çoğaltıldı, çoğaltılan gen bölgeleri 1xTBE buffer içinde agaroz jelde yürütülerek amplifikasyonun gerçekteşip gerçekteşmediği kontrol edildi. Amplifikasyon sonrasında PZR ürünleri uygun koşullarda restriksiyon

endonükleaz enzimleri ile kesildi. Üç farklı PZR ürünüde 4 farklı varyantı belirleyen restriksiyon enzimleri şu şekildedir;

Cyp3A5*1/3 Sspl

Cyp3A5*6 Ddel

Cyp3A5*7 Ddel

Restriksiyon enzimleri ile kesim sonrasında ürünler 1xTBE buffer içinde agaroz/nusive-agaroz jelde marker eşliğinde yürütülerek kesim ürünlerine göre sonuçlar değerlendirildi.

3.3. NÖROPATİ DERECELENDİRMESİ

Nöropati NCI-CTC kullanılarak beş dereceye ayrıldı. Evre 1 belirti olmayan ve fizik muayenede saptanan, evre 2 fonksiyonları etkileyen fakat günlük yaşamı etkilemeyen, evre 3 günlük yaşamı etkileyen, evre 4 sakatlık yapacak şekilde etkileyen, evre 5 ölümlü sonuçlanan nöropati olarak sınıflandırıldı. Hastaların dosyaları geriye dönük taranarak belirtiler ve fizik muayene bulguları dikkate alınarak derecelendirme yapıldı (Tablo 6).

Tablo 6. Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri Ölçeği

Yan etki	Derece				
	1	2	3	4	5
Duyusal Nöropati	Belirti yok, DTR alınamaması, parestezi, karıncalanma, fonksiyonları etkilemiyor	Hissetmede bozulma, parestezi, karıncalanma, fonksiyonları etkiliyor, günlük yaşamı etkilemiyor	Duyularda bozulma, parestezi, karıncalanma, günlük yaşamı etkiliyor	Sakat bırakma, yaşamı tehdit etme	Ölüm
Motor Nöropati	Belirti yok, FM'de ya da testlerle saptanan güçsüzlük	Güçsüzlük fonksiyonları etkiliyor, günlük yaşamı etkilemiyor	Günlük yaşamı etkileyen güçsüzlük, destekle (yürüteç) yürüme	Yaşamı tehdit eden sakatlanma, paralizi	Ölüm

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20 paket programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin frekans ve yüzdesel dağılımları verilmiştir. Normallik testi sonucunda, gruplar arasında farklılık incelenirken ikili gruplarda normal dağılmayan değişkenlerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. İki'den fazla gruplarda ise normal dağılmayan değişkenlerde Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis H Testi kullanılmıştır.

Gruplar arası farklılık incelenirken; anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arası anlamlı farklılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise gruplar arası anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir.

Kategorik değişkenler arası bağımlılık incelenirken ise Ki-Kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup, $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arasında anlamlı bir bağımlılığın olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir bağımlılığın olmadığı görülmektedir.

4. BULGULAR

4.1. GRUPLARA AİT DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Hasta grubunda yer alan 115 hastanın % 39'u (n:44) kız, %61'i (n:71) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama tanı yaşı $7,1 \pm 4,7$ yaş (1-17 yaş) idi. 72 hastadan oluşan ALL alt grubunun %36,1'i (n:26) kız, %63,9'u (n:46) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Grubun ortalama tanı yaşı $7 \pm 4,6$ yaş (1-17 yaş) olarak saptandı. 43 hastadan oluşan Onkoloji hastaları alt grubunun % 41,9'u (n:18) kız, %58,1'i (n:25) erkek hastalardan oluşmaktaydı. Grubun ortalama tanı yaşı $7,5 \pm 5,0$ yaş (1-17 yaş) olarak saptandı.

Kontrol grubunda toplam 50 çocuk değerlendirildi. Çocukların %38'i (n:19) kız, %62'si (n:31) erkek idi. Bu grubun yaş ortalaması $10,2 \pm 4,6$ yaş (1-17 yaş) olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplara Ait Demografik Özellikler

		Tüm Gruplar					
		ALL		Onkoloji		Kontrol	
		n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	46	63,9	25	58,1	31	62,0
	Kız	26	36,1	18	41,9	19	38,0
	Toplam	72	100,0	43	100,0	50	100,0
		Grup					
		n	Ortalama	Mi n	Max	SS	
Tanı Yaşı	ALL	72	7,0	1,0	17,0	4,6	
	Onkoloji	43	7,5	1,0	17,0	5,0	
	Toplam	115	7,1	1,0	17,0	4,7	
Tetkik Sırasındaki Yaşı	ALL	72	11,8	3,5	23,0	5,1	
	Onkoloji	43	9,9	2,0	21,0	5,2	
	Kontrol	50	10,2	1,0	17,0	4,4	
	Toplam	165	10,8	2,0	23,0	5,0	

4.2. HASTA GRUBU BULGULARI

Çalışmamızda, GÜTF Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'na Kasım 1998 - Mayıs 2012 tarihleri arasında başvuran ve ALL ve diğer çocukluk çağı tümörleri tanısı alarak vinkristin içeren kemoterapi rejimi ile tedavi gören 115 hasta alındı (Tablo 5). Hastalar tanılarına uygun kemoterapi protokolleri ile tedavi edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların Almış Oldukları Kemoterapi Protokolleri

	Hasta Grubu				
	ALL		Onkoloji		
	n	%	n	%	
Tedavi*	ALL BFM95	68	94,4	0	0,0
	VEC	0	0,0	3	7,0
	YRMKP	0	0,0	6	14,0
	A9+A11	0	0,0	3	7,0
	VİDE+VAİ+VAC	0	0,0	1	2,3
	AA-BB-CC 24	0	0,0	3	7,0
	YRGHTM	0	0,0	1	2,3
	NWT	0	0,0	2	4,7
	AEKT	0	0,0	1	2,3
	VAC	0	0,0	2	4,7
	ALL BFM 95 + ALL-REZ BFM 2002	2	2,8	0	0,0
	CCG1961+ALL-REZ BFM 1996	1	1,4	0	0,0
	VCR+CARBO	0	0,0	1	2,3
	VCR+ARA-C	0	0,0	1	2,3
	ALL BFM 95+ICE	1	1,4	0	0,0
	VİDE	0	0,0	4	9,3
	A8+A9	0	0,0	3	7,0
	A3+A5	0	0,0	2	4,7
	COPP+ABVD	0	0,0	6	14,0
	CEV+İVE+İVA	0	0,0	4	9,3
Toplam	72	100,0	43	100,0	
Tetkik Sırasında Tedavi Durumu*	Yok	51	70,8	25	58,1
	P I	0	0,0	0	0,0
	P II	3	4,2	0	0,0
	İdame	17	23,6	0	0,0
	KT Devam	1	1,4	18	41,9
	Toplam	72	100,0	43	100,0

*Tedavi protokolleri açılımı kısaltmalar bölümünde yer almaktadır

P I: ALL BFM 95, Protokol I

P II: ALL BFM 95, Protokol II

İdame: ALL BFM 95, İdame kemoterapi protokolü

KT Devam: Onkoloji hastalarında tanılarına uygun kemoterapi rejimleri devam eden hastalar

Hasta grubundaki 115 hastanın %20,8'inde (n:25) gözlenen toplam 29 nöropati atağı değerlendirildi. Nöropati gelişen hastaların % 84'ü (n:21) kız, %16'sı (n:4) erkek hastalardan oluşmaktaydı, % 84'ü (n:21) ALL, % 16'sı (n:4) onkoloji hastaları alt grubuna aitti (Tablo 10)

Tablo 9. Genotip Nörotoksisite Gelişimi Tablosu

		Enzim Sentezleme				P
		Enzim sentezleyenler		Enzim sentezlemeyenler		
		n	%	n	%	
Nörotoksisite	Nörotoksisite gelişmemiş	14	82,4	76	78,4	1,000
	Nörotoksisite gelişmiş	3	17,6	21	21,6	
	Toplam	17	100,0	97	100,0	

Enzim sentezleyenler: CYP3A5*1/*3 alleleline sahip bireyler

Enzim sentezlemeyenler: CYP3A5*3/*3 alleleline sahip bireyler

Tablo 10. Hasta Grubunda Nörotoksisite Verileri

		Hasta Grubu				p
		ALL		Onkoloji		
		n	%	n	%	
Nörotoksisite	Yok	51	70,8	39	90,7	0,024*
	Var	21	29,2	4	9,3	
	Toplam	72	100,0	43	100,0	
Nörotoksisite Tedavi	Yok	8	38,1	0	0,0	
	Gabapentin	12	57,1	2	50,0	
	Vit B6	1	4,8	1	25,0	
	Gabapentin + Piridoksin	0	0,0	1	25,0	
	Toplam	21	100,0	4	100,0	
Doz Değişimi	Yapıldı	16	76,2	3	75,0	
	Yapılmadı	5	23,8	1	25,0	
	Toplam	21	100,0	4	100,0	

*p<0,05

Hastalardan kan örneği alınarak DNA elde edildi ve CYP3A5 genotipi çalışıldı. Hastaların %14,8'i (n:17) CYP3A5*1/*3, %84,3'ü (n:97) CYP3A5*3/*3, %0,9'u (n:1) CYP3A5*1/*1, kontrol grubunun % 14'ü (n:7) CYP3A5*1/*3, % 86'sı (n:43) CYP3A5*3/*3 allellerine sahipti. CYP3A5*1/*1 genotipine sahip sadece bir birey saptanmış olması nedeni ile istatistiksel analiz sırasında çalışma dışında bırakıldı (Tablo 11).

Hasta grubunda hastaların % 16,9'unda (n:19), kontrol grubunda çocukların %16'sında (n:8) akrabalık olduğu saptadı (Tablo 11).

İstatistiksel analizler ile;

- Hasta grupları ve kontrol grubu arasında genotip açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Kikare testi, $p>0,05$) (Tablo 11).
- Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Kikare testi, $p>0,05$).
- Hasta ve kontrol gruplarında genotip ve yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubunda Genotip ve Akrabalık Dağılımı

		Tüm Gruplar						p^a
		ALL		Onkoloji		Kontrol		
		n	%	n	%	n	%	
Genotip	CYP3A5*1/*3	11	15,3	6	14,0	7	14,0	0,978
	CYP3A5*3/*3	61	84,7	36	83,7	43	86,0	
	CYP3A5*1/*1	0	0,0	1	2,3	0	0,0	
	Toplam ^{a a}	72	100,0	43	100,0	50	100,0	
Akrabalık	Var	11	15,3	8	18,6	8	16	
	Yok	61	84,7	35	81,4	42	84	
	Toplam	72	100,0	43	100,0	50	100,0	

^a $p>0,05$

^{a a} CYP3A5*1/1 grubunda sadece 1 hasta olduğundan dâhil edilmedi

4.2.1. ALL Alt Grubu Bulguları

ALL tanılı 72 hastanın immunolojik alt grupları ve almış oldukları tedaviler tabloda izlenmektedir (Tablo 5, Tablo 8). Hastaların % 15,3'ünün (n:11) CYP3A5*1/3, %84,7'sinin (n:61) CYP3A5*3/3 allellerine sahip olduğu saptandı. Hiç bir hastada CYP3A5*1/*1, *6, *7 allelleri saptanmadı.

Hastaların % 29,1'inde (n:21) nörotoksisite gözlemlendi. Nörotoksisite gözlenenlerin %52,3'ü (n:11) kız, %47,7'si (n:10) erkekti, ortalama yaş 11,1±5,2 yaş olarak saptandı.

Hastaların tedavileri içinde 2-15 kez (ortalama 9,3 kez) vinkristin tedavisi aldıkları, toplam 2-28 mg (ortalama:12 mg) vinkristine maruz kaldıkları saptandı. Nörotoksisite 2.-12. (ortalama 5,7. doz) vinkristin dozlarında, en sık 4. doz sonrası gelişti. Nörotoksisite 1-100 hafta (ortalama 7,2 hafta) sürdü . En sık gözlenen nöropati derecesi üçüncü derecedeydi. En sık gözlenen belirti 11 hastada görülen bacak ağrısı ve yürüyememe yakınmalarıydı (Tablo 12). En sık görülen nöropati çeşidi hastaların %57,1'inde (n:12) gözlenen mikst duyuşal ve motor nöropatidydi (Tablo 12). Nörotoksisite gelişen hastaların %57,1'i (n:12) gabapentin ile, % 4,8'i (n:1) B6 vitamini ile tedavi edildi, % 38,1'ine (n:8) tedavi verilmedi. Nörotoksisite gözlenen 21 ALL hastasının % 23,8'inde (n:5) nörotoksisite nedeni ile doz değişimi yapıldı.

Tablo 12. ALL Alt Grubunda Nörotoksisite Belirtileri ve Nörotoksisite Çeşitleri

		Hasta Grubu	
		ALL	
		n	%
Belirtiler	Ayak tabanında yanma uyuşma	1	4,8
	Bacak ağrısı, yürüyememe	11	52,4
	Nöbet, kas güçsüzlüğü	1	4,8
	Glob, konstipasyon, yürüme güçlüğü	1	4,8
	Düşük ayak, bacak ağrısı	1	4,8
	Alt ekstremitede DTR'lerde azalma, UADHS, konstipasyon	1	4,8
	Bacak ağrısı, UADHS	3	14,3
	Kas gücü kaybı, flask paralizi	1	4,8
	Ellerde uyuşma, UADHS	1	4,8
	Toplam	21	100,0
Nörotoksisite Çeşidi	Duyusal	2	9,5
	Duyusal + Motor	12	57,1
	Motor	2	9,5
	Otonom + Motor	1	4,8
	Duyusal + Otonom	4	19,0
	Toplam	21	100,0

DTR: Derin tendon refleksi

UADHS: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sendromu

İstatistiksel analizler ile;

- Hasta grubu ile nörotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Kikare testi, $p < 0,05$). ALL grubunda nörotoksisite gelişme oranı (%29,17), onkoloji hastaları alt grubunda nörotoksisite gelişme oranına göre (%9,3) anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 10).

- ALL grubunda nörotoksisite gelişimi ile tedavide alınan toplam vinkristin doz sayısı ve toplam vinkristin miktarı açısından anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,05$). Nörotoksisite gelişmemiş grupta vinkristin doz sayısı ve alınan toplam vinkristin miktarı nörotoksisite gelişmiş gruba göre anlamlı derecede yüksektir (Tablo 13) .

Tablo 13. Nörotoksisite gelişimi ile Vinkristin Doz ve Miktarı İlişkisi

		Nörotoksisite						
		n	Ortalama	Min	Max	SS	p	
ALL	Vcr Dozu Sayısı	Nörotoksisite gelişmemiş	51	9,8	8	15	2,5	0,011*
		Nörotoksisite gelişmiş	21	8,1	2	14	2,5	
		Toplam	72	9,3	2	15	2,6	

	Toplam Vcr Miktarı	Nörotoksisite gelişmemiş	51	13,8	5	28	6,1	0,000*
		Nörotoksisite gelişmiş	21	7,7	2	19	4,1	
		Toplam	72	12,0	2	28	6,2	

Vcr: Vinkristin

- ALL alt grubunda genotip ile nörotoksisite gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Kikare testi, $p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Genotip Nörotoksisite İlişkisinin Değerlendirilmesi

		Nörotoksisite				
		Nörotoksisite gelişmemiş		Nörotoksisite gelişmiş		
		n	%	n	%	p
ALL	CYP3A5*1/3	8	15,7	3	14,3	
	CYP3A5*3/3	43	84,3	18	85,7	1,000
	Toplam	51	100,0	21	100,0	
Onkoloji	CYP3A5*1/3	6	15,4	0	0,0	
	CYP3A5*3/3	33	84,6	3	100,0	1,000
	Toplam	39	100,0	3	100,0	

*CYP3A5*1/1 grubunda sadece 1 hasta olduğundan dâhil edilmedi

- ALL alt grubunda vinkristin doz sayısı ve alınan toplam vinkristin miktarı ile nörotoksisite derecesi ve nörotoksisite süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$)
- Nörotoksisitede relaps gelişimi ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Kikare testi, $p>0,05$).

4.2.2. Onkoloji Hastaları Alt Grubu Bulguları

Onkoloji tanı alt grubundan 43 hastanın tanıları ve almış oldukları tedaviler tabloda izlenmektedir (Tablo 5, Tablo 8). Hastaların % 14'ünün (n:6) CYP3A5*1/*3, %83,7'sinin (n:36) CYP3A5*3/*3 ve yalnızca % 2,3'ünün (n:1) CYP3A5*1/*1 allellere sahip olduğu saptandı. Hiç bir hastada CYP3A5, *6, *7 allelleri saptanmadı.

Hastaların % 9,3'ünde (n:4) nörotoksisite gözlemlendi. Nörotoksisite gözlenenlerin % 75'i (n:3) kız, % 25'i (n:1) erkekti, ortalama yaş $9,5 \pm SS$ yaş idi.

Hastaların tedavileri içinde 2-25 kez (ortalama 7,6 doz) vinkristin tedavisi aldıkları, toplam 1-28 mg (ort:9,3 mg) vinkristine maruz kaldıkları saptandı. Nörotoksisite vinkristin 2.-11. (ortalama 4,8. doz) dozları sonrası, en sık 3. doz sonrası (n:2) gelişti. Nörotoksisite gelişen toplam vinkristin dozu 5-11 mg (ortalama: 6,5 mg), en sık 5 mg (n:3) idi. Nörotoksisite gözlenmiş olan 4 hastanın % 25'inde (n:1) bacak ağrısı ve yürüyememe, % 25'inde (n:1) düşük ayak, % 25'inde (n:1) düşük ayak ve bacak ağrısı, % 25'inde (n:1) ayak ve bacakta uyuşma, elektrik çarpması hissi gözlendi (Tablo 15). En sık gözlenen nöropati çeşidi mikst tip duyusal ve motor nöropatidydi (Tablo 15). Nörotoksisite ortalama 5,3 hafta sürdü (4-8 hafta). Hastaların % 50'si (n:2) gabapentin ile, % 25'i (n:1) B6 vitamini ile, % 25'i (n:1) gabapentin ve B6 vitamini ile tedavi edildi. Tedavi verilmeyen hasta olmadı. Nörotoksisite gözlenen 4 onkoloji hastasının % 25'inde (n:1) nörotoksisite nedeni ile doz değişimi yapıldı.

Tablo 15. Onkoloji Alt Grubu Nörotoksisite Belirtileri

		Hasta Grubu	
		Onkoloji	
		n	%
Belirtiler	Bacak ağrısı, yürüyememe	1	25,0
	Düşük ayak	1	25,0
	Düşük ayak, bacak ağrısı	1	25,0
	Ayak ve bacakta uyuşma, elektrik çarpması	1	25,0
	Toplam	4	100,0
Nöropati Çeşitleri	Duyusal + Motor	2	50,0
	Motor	1	25,0
	Toplam	4	100,0

İstatistiksel analizler ile:

- Onkoloji hasta alt grubunda genotip ile nörotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Kikare testi, $p>0,05$). (Tablo 14).
- Onkoloji hastaları alt grubunda vinkristin doz sayısı ve alınan toplam vinkristin miktarı ile nörotoksisite süresi ve derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$)
- Nörotoksisitede relaps gelişimi ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Kikare testi, $p>0,05$).

4.5 KONTROL GRUBU BULGULARI

Kontrol grubu demografik verileri tabloda izlenmektedir (Tablo 7).Grubun % 38'i (n:19) kız, % 62'si (n:31) erkek olarak saptandı. Yaş ortalaması $10,2 \pm 4,7$ (1-17) olarak bulundu. Genetik incelemede 50 çocuğun % 14'ünde (n:7) CYP3A5*1/*3, % 86'sında (n:43) CYP3A5*3/*3 allelleri bulunduğu saptandı. Çocukların hiçbirinde CYP3A5 *1/*1, *6, *7 allelleri saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Vinkristin çocukluk çağı ALL ve diğer malign tümörlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ucuz olması ve tedavi dozunda myelosüpresyon gibi yan etkilerin nadir gözlenmesi nedeni ile sık tercih edilen bir kemoterapi ajanıdır (8). Bu kadar yaygın kullanılmasına karşın uygun tedavi dozunda net bir fikir birliğine varılamamıştır. Nöropati vinkristinin çok sık karşılaşılan ve doz kısıtlanması veya atlanması gerektiren önemli bir yan etkisidir (41). Nöropati periferik, ilerleyici, motor, duyuşal, otonomik birleşenlerinin farklı birliktelikleri ile gözlenebilir (6). Nöropati gelişecek dozun öngörülememesi nedeni ile tedavi sırasında sıkıntı yaşanmakta, sıklıkla doz atlanması veya azaltılması gerekmektedir. Bu durum aynı zamanda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (51). Nöropati %20-100 sıklıkta görülür ve duyuşal, motor, otonomik sinir hasarına neden olur (43). En sık duyuşal ve motor nöropati birlikteliği zlenmektedir. En sık görülen belirtiler özellikle alt ekstremitede, distalden başlayan parestezi, karıncalanma, yanma gibi duyuşal ve yürümede güçlüğüne neden olan kas gücü kaybı gibi motor belirtilerdir. Genellikle geri dönüşlü olmakla birlikte bazı olgularda tedavinin kesilmesine rağmen uzun sürebildiği gözlenmiştir (52). Yeni kemoterapi rejimleri ile hastaların sağ kalım süreleri uzamış ve kemoterapi sonrası kalıcı, yaşam kalitesini etkileyen yan etkiler önemli hale gelmiştir.

Vinkristin metabolizmasından sitokrom P450 enzim sisteminden CYP3A4 ve CYP3A5 enzimleri sorumludur. CYP3A5'in CYP3A4'e göre 7-9 kat hızlı çalıştığı gösterilmiştir (4) (3). CYP3A5'te ırklar arası genetik polimorfizm görülmekte, CYP3A4'te ise nadiren gözlenmektedir. CYP3A5'in 19 farklı

allelinin olduğu saptanmıştır (3). En sık grlen allel CYP3A5*3 alleli olup protein kodlanmasında anormal bölünmeye neden olarak enzimin aktif olarak alışamamasına neden olmaktadır. Siyahlarda en sık rastlanan allel CYP3A5*1 olup tek bir CYP3A5*1 alleli bulunması durumunda bile enzim aktif olarak çalışarak vinkristinin hızlıca metabolize edilmesini, vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Diğer sık grlen alleller CYP3A5*6 ve CYP3A5*7 allelleridir, bu alleller ile enzim çok az veya hiç çalışmamaktadır (99, 100). Siyahlarda çoğunlukla aktif enzim sentezini sağlayan alleller bulunması nedeni ile nörotoksisite diğer ırklara göre belirgin olarak az grlmektedir (6). Siyah ocukların vinkristini beyazlara göre daha hızlı metabolize etmeleri nedeniyle daha düşük yoğunlukta ilaca maruz kaldıkları, bunun da sağ kalım sürelerinin azalmasına neden olduğu dşnlmektedir (5). Tedavi ncesi nörotoksisite gelişimi öngörülmesi durumunda tedavi planı bireye özgü bir biçimde yapılabilir.

Bu alışmada Türk toplumundaki CYP3A5 allellerinin dağılımı ve CYP3A5 genotipi ile nörotoksisite gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Ayrıca maruz kalınan vinkristin doz sayısı ve toplam vinkristin miktarı ile nörotoksisite gelişimi, derecesi ve süresi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmamıza 72 ALL ve 43 diğer onkolojik malignite tanıları nedeni ile vinkristin içeren kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen hasta alınmıştır.

Xie ve arkadaşlarının çalışmasında siyahların %70'inden fazlasında enzimin aktif çalışmasını sağlayan en az 1 CYP3A5*1 alleli bulunduğu, beyazların ise yalnızca %10-20'sinde aynı allele rastlandığı belirtilmiştir (101). Karaciğer hücreleri ve kan örneklerinde CYP3A5 sentezi üzerine yapılmış başka bir çalışmada da beyazların %10-30'unda CYP3A5'i aktif sentezlediği saptanmıştır (99).

Çalışmalarda enzimin aktif çalışmasına engel olan CYP3A5*3 allelinin beyazlarda %89-94, Doğu Asyalılarda %71-75, Latinlerde %60-65, Siyahlarda %29-35 oranında gözleendiği saptanmıştır. (99). Hartman, Kuehl ve Egbelakin'in çalışmalarında CYP3A5*3/*3 ve CYP3A5*1/*3 dağılımı benzer saptanmıştır (7, 100, 113).

Çalışmamızda hastaların % 84,3'ünde (n:97) CYP3A5*3/*3, 14,8'inde (n:17) CYP3A5*1/*3, %0,9'unda (n:1) CYP3A5*1/*1 allelleri saptandı. Kontrol grubundaki çocukların %86'sında (n:43) CYP3A5*3/*3, %14'ünde (n:7) CYP3A5*1/*3 allelleri saptandı. Sonuçlarımızda CYP3A5 allel dağılımı beyaz ırktaki dağılımla benzer saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda CYP3A5*6 ve CYP3A5*7 allellere rastlanmadı.

CYP3A5*1/*1 allelinin yalnızca 1 hastada saptanması nedeni ile istatistiksel olarak anlamlı olmayacağı için genotip ve diğer değişkenler arasındaki karşılaştırmalar 114 hasta üzerinden, CYP3A5*1/*3 ve CYP3A5*3/*3 genotipleri arasında yapıldı.

Kautio ve arkadaşlarının erişkin lenfoma hastalarında yaptığı çalışmada hastaların %70'inde nöropatik belirti gözleendiği saptanmıştır(47). Ramchandren ve arkadaşları ALL tanısı ile tedavi görmüş çocukların hastaların %29,37'sinde (11/37) nöropatik belirtilerin geliştiğini bildirmişlerdir (114). Sarris ve arkadaşları relaps Hodgkin dışı lenfoma nedeni ile liposomal vinkristin alan erişkin hastaların %31,4'ünde (11/35) evre 3 duyuşal nöropati saptamışlardır (18). Jain ve arkadaşlarının çalışmasında ALL nedeni ile tedavi görmüş, tedavisi 3 yıl önce tamamlanmış çocukların %13,8'inde (11/80) nöropati kliniği geliştiğini belirtilmiştir (21). Aytaç ve arkadaşları St. Jude Total XI ve XIII protokolleri ile tedavi görmüş ALL tanılı 265 çocuk hastada nöropati sıklığını % 15 olarak

saptamıştır. Egbelakin ve arkadaşlarının çalışmasında ise ALL ile takipli 107 çocuk hastanın %98'inde (n:105) nörotoksisite gözlenmiştir (7).

Çalışmamızı CYP3A5*3/*3 genotipine sahip hastaların büyük bir kısmında nöropati gözleneceği hipoteziyle kurgulamıştık, sonuçlara baktığımızda hastaların % 84,3'ünde (n:97) CYP3A5*3/*3, 14,8'inde (n:17) CYP3A5*1/*3, %0,9'unda (n:1) CYP3A5*1/*1 allelleri saptandı. Çalışmamızda 115 hastanın %20,8'inde (n:25) gözlenen toplam 29 nöropati atağı değerlendirildi. CYP3A5*3/*3 genotipi sıklığı yüksek bulunmasına karşın hastaların % 20,8'inde (n:25) nöropati geliştiği gözlemlendi.

Çalışmamızda Aytaç ve arkadaşlarının Türk toplumunda yapmış olduğu çalışma (115) dışındaki çalışmalara göre nöropati sıklığı daha düşük saptandı, diğer çalışmalarda nöropati sıklığı %29-98 arasında değişmekteydi. Çalışmalar arası nöropati sıklığında değişiklik gözlenmesinde çalışma gruplarının genetik özelliklerinin etkili olabileceğini, Aytaç ve arkadaşları ile bizim çalışma grubumuzun aynı toplumdaki seçilmiş olması nedeniyle grupların genetik özelliklerinin benzerlik gösterdiğini ve bu nedenle nöropati sıklıklarının birbirine yakın saptandığını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmanın retrospektif veya prospektif olması da nöropati sıklığının farklı saptanmasında etkili olmuş olabilir. Prospektif çalışmalarda detaylı fizik muayene ve yakın takip ile evre 2 nöropati belirtilerinin gözden kaçmaması sağlanabilir. Retrospektif çalışmalarda o dönemde hastayı izlemiş olan klinisyene bağlı olarak özellikle evre 2 nöropati gelişen hastalar gözden kaçabilmektedir. En yüksek sıklık görülen Egbelakin çalışmasında hastaların %98'inde nöropati gözlenmiştir, bunun nedeninin diğer birçok çalışmada otonomik belirtilerin ve evre 2 nöropati vakalarının göz ardı edilmiş olması olduğunu düşünmekteyiz.

CYP3A5*3/*3 genotipinde nörotoksisitenin daha sık gelişmesi beklenirken çalışmamızda nöropati % 20,8 sıklıkta saptandı. Çalışmanın retrospektif nitelikte olması, hastayı o dönemde izleyen kişinin öznel bulguları ve kayıtlarının tek dayanağımız olması, özellikle evre 2 nöropatinin detaylı fizik muayene yapılmadığı takdirde gözden kaçacak olması nedeniyle nörotoksisite sıklığı beklenenden düşük saptanmış olabilir. Aynı zamanda önceki çalışmalara göre bizim çalışma grubumuzun farklı etnik kökenlere sahip olması bunda etkili olmuş olabilir, Aytacı ve arkadaşlarının çalışması ile nöropati sıklıklarımızın birbirine yakın olmasının bunu desteklediğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda hastalarımızın % 47,82'sinin 5 yaş ve altında olması, bu yaş grubundaki hastaların yakınmalarını net ifade etmekte güçlük yaşamaları da nöropati tanısının konmasında güçlük yaratmış olabilir. Ailelerin kemoterapi tedavisi sırasında tedavinin diğer komplikasyonları ile uğraşırken bacak ağrısı, yürümede güçlük, parestezi gibi yan etkileri göz ardı etmiş olması (özellikle evre 2 ve evre 3 nöropatide) olasıdır.

Çalışmamızda yalnızca bir hastada homozigot CYP3A5*1/*1 genotipi saptanmıştır. 14 yaşında rabdomyosarkom tanısı ile izlenen hastada CYP3A5*1/*1 alleleline sahip olması nedeniyle enzimin aktif çalışarak vinkristini hızlı metabolize etmesi ve nöropati gelişmemesi beklenirken hastada 3 doz vinkristin sonrası (toplam 5 mg vinkristin) evre 2 nöropati geliştiği gözlemlendi (çenede şiddetli ağrı ile ortaya çıkan kraniyal nöropati). Piridoksin ve gabapentin içeren tedavi başlanan hastanın belirtileri azalarak 4 hafta içinde tamamen geriledi. Sonraki tedavi rejimlerinde doz değişimine gidilmedi ve nörotoksisite sonrası toplam 22 doz vinkristin alarak kemoterapisi kesildi. Nörotoksisitede tekrarlama görülmedi. Bu durum nöropati gelişiminde genetiğin dışında önemli

faktörlerin rol aldığını, genetiğin tek başına belirleyici etmen olmayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda en sık gözlediğimiz belirti bacak ağrısı ve yürüyememe idi. Diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi çalışmamızda hastalarda en sık duyuşal ve motor nöropati birlikteliği gözlendi (9, 25, 53)..

Diğer çalışmalarda en sık gözlenen yan etkiler parestezi, derin tendon reflekslerinin kaybı ve ilerleyici güçsüzlüktü. Aynı zamanda duyuşal bozukluk, kraniyal sinir paralizileri, ortostatik hipotansiyon, atonik mesane gibi otonomik yan etkiler de bildirilmiştir (21, 45, 49, 57).

Aytaç ve arkadaşlarının ALL tanılı 265 çocuk hastadaki nörolojik komplikasyonları değerlendirdiği retrospektif çalışmada hastaların % 15'inde (11/265) tedavi sırasında en sık gözlenen nörolojik komplikasyonun nöropati olduğu, en sık gözlenen belirtinin yürüme güçlüğü olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada bir hastada ilk dozdan 4 gün sonra dizartrik konuşma ve çene ağrısı geliştiği, bir hafta içinde tedavisiz gerilediği ve kraniyal nöropati olarak değerlendirildiği belirtilmiştir.

Çalışmamızda yalnızca bir hastada kraniyal nöropati gelişti, hastanın çenesinde şiddetli ağrı yakınması oldu, gabapentin tedavisi ile 4 hafta içinde tamamen geriledi.

Otonomik yan etkiler mikrotübül hedefleyen ajanlardan özellikle vinkristin ile görülen bir yan etkidir, diğer kemoterapi ajanları ile görülmesi nadirdir (12). Gomber ve arkadaşlarının vinkristin içeren kemoterapi protokolleri ile tedavi görmüş 20 hastada yaptığı çalışmada hastaların % 10'unda (n:2) otonomik nöropati gözlendiği saptanmıştır (konstipasyon ve idrar retansiyonu) (116). Çalışmamızda ALL tanılı 1 hastada glob vezikale gelişti. Hasta vinkristin 3.

dozu sonrası 1 gün süre ile idrarını yapamadı. Sonraki gün üriner kateterizasyon gerekmeden idrar çıkımı gözlemlendi.

McLeod ve arkadaşlarının vinkristin içeren kemoterapi rejimleri ile tedavi gören erişkinlerde yaptığı çalışmada hastaların %33'ünde karın ağrısı ve konstipasyon geliştiği bildirilmiştir(88). Vinkristin dördüncü dozu sonrası 2 hastada 5 gün süre ile karın ağrısı gelişti ve dışkılama gözlenmedi. Diyetlerinin düzenlenmesi ile tüm hastalarımızın şikayetlerinde belirgin gerileme gözlemlendi.

Çalışmamızda nöropatinin en sık vinkristinin 4. dozu sonrası geliştiği gözlemlendi. Nörotoksisite gözlenen vinkristin dozu ALL grubunda 4 mg, onkoloji grubunda ise 6.5 mg idi. Bulgularımız önceki çalışmalarda nörotoksisitenin 4-10 mg vinkristin sonrası geliştiği bilgisi ile uyumluydu (12).

Çalışmalar vinkristin ile gelişen nöropatinin tedaviyi kısıtladığı ve bazı hastalarda uzun dönemde sekel kalmasına neden olduğunu belirtmektedir (46, 52).

Sarris ve arkadaşları çalışmalarında hastaların %31'inde nöropati gözlemlendiği ve hatta ilaç kesimi sonrasında belirtilerin kötüleştiği saptanmıştır (18). Ramchandren ve arkadaşları çalışmalarında tedavi bitiminde 37 ALL hastasının %29,7'sinde (n:11) nöropatik semptom bulunduğunu saptamıştır (114). Reinders-Messelink ve arkadaşları son Vinkristin dozunun üstünden 6 ay geçen hastaların %33'ünde duyuşal nöropati saptamış ve ALL tedavisini 2 yıl önce tamamlamış 18 hastalık grubun %25'inde yazı yazma sorunlarının olduğu saptamıştır (117). Bunların aksine Velasco ve ark. şiddetli nöropatinin 3 ay içerisinde gerilediğini belirtmişlerdir (46). Çalışmamızda tedavi bitiminde nöropatik semptomları devam etmiş 2 hasta mevcuttu. İlk hasta supratentoriyal PNET tanısı ile takipliydi, nöropati gelişiminden bir yıl sonra fizik muayenede sağ bacağını atarak yürüdüğü, düşük ayak bulgusunun sürdüğü gözlemlendi, genetik analizle CYP3A5*3/*3

allelere sahip olduğu saptandı. Belirtilerin başladığı dönemde bacağında ağrı yakınması da olması üzerine 1 ay süre ile gabapentin tedavisi almış, sonrasında tedavi kesilmiş ve nöropati nedeniyle sonraki kemoterapi protokollerinden vinkristin çıkartılmıştı. İkinci hastanın ise vinkristin üçüncü dozu sonrası yaygın kas güçsüzlüğü gelişerek yoğun bakımda takibi gerekmiş ve bir yıl sonrasında hala kas gücü tam olarak geri dönmemişti, bu dönemde hasta eşlik eden başka komplikasyonlar nedeni ile kaybedildi.

Vinkristin nörotoksitesini derecelendirmede, nöropatinin yaygınlığını değerlendirmede elektrofizyolojik çalışmalar önemli bir rol üstlenmektedir. Elektrofizyolojik çalışmaların bu derece önemli olmasına karşın hasta grubunun nöropati gelişen dönemde nötropenik olması nedeni ile invaziv girişim yapılamaması ve genel durumunun iyi olmaması nedeni ile bu işlemi kaldıramayacak olması sebebiyle hastaların yalnızca ikisinde elektromiyografi yapıldı.

Gomber ve arkadaşları vinkristin içeren tedavi alan 20 çocukluk çağı kanser hastasında nöropati gelişimini araştırmış, elektrofizyolojik çalışma yapmış ve % 50'sinde nörotoksite geliştiğini saptamıştır. Nörotoksite insidansının bu kadar yüksek görülmesi hastaların malnutre olmalarına bağlanmıştır (116).

Elektrofizyolojik çalışmaların bu kadar önem teşkil etmesine karşın zahmetli bir işlem olması, emg işlemini yapabilecek nitelikli uzman sayısının azlığı, pahalı ve zaman alıcı bir işlem olması nedeni ile nöropati derecelendirilmesi sırasında ilk tercih değildir.

Çalışmamızda yalnızca iki hastada tedavinin kesilmesine rağmen devam eden nöropatik belirti saptadık, buna araştırma yaptığımız dönemde hasta grubuna elektrofizyolojik çalışma yapmamış olmamızın neden olduğunu düşündük.

L-Asparaginazın vinkristinden önce verilmesi durumunda vinkristinin hepatic klirensinin azaltılması nedeni ile nörotoksisiteyi arttırdığı belirtilmiştir (35). ALL BFM 95 protokolü protokol I 15. gününde ve protokol II 8. ve 15. günlerinde aynı gün içinde hastalara L-Asparaginaz ve vinkristin tedavileri verilmektedir(22, 23)). ALL hasta grubunda nörotoksisite gelişimi onkoloji hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). ALL hasta grubuna daha çok sayıda ve yoğun kemoterapi uygulanması ve L-Asparaginaz ile vinkristinin eş zamanlı uygulaması buna neden olmuş olabilir.

Anghelescu ve arkadaşlarının ALL tanısı ile takipli 498 çocuk hastada yaptığı çalışmada hastaların %34,9'unda vinkristin ilişkili nöropatik ağrı gözlenmiş, 153 hastanın 100'ü gabapentin ile 53'ü opioidler ile tedavi edilmiş, gabapentin ile tedavi edilenlerin %19'unda, opioid ile tedavi gören grubun %18,9'unda nöropatik ağrı gözlendiği bildirilmiştir (49). Gabapentini 5-10 mg/kg/gün dozunda başlayarak 50-70 mg/kg/gün dozuna çıktıklarını, bazı hastalarda profilaksi amaçlı da kullanıldığını belirtmişlerdir.

Bölümümüzde nöropatik ağrı tedavisinde öncelikli tercih ettiğimiz ilaç gabapentindir. 10 mg/kg doz ile başlanarak aynı dozda devam edilmektedir. Genellikle belirtilerin kesilmesinden sonra 1 hafta süre daha kullanılarak kesilmektedir. Profilaktik olarak kullanılmamaktadır. Çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile gabapentin tedavisi öncesi ve sonrası hastaların ağrı düzeyleri derecelendirilememiştir.

Crom ve arkadaşları doz-zaman eğrisi altında kalan alan ve nörotoksisite arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (91). Bu durumdan yola çıkarak nörotoksisite gelişiminde önemli olanın maruz kalınan doz değil, vcr'ye karşı aşırı duyarlı olmak olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda birçok çalışmanın aksine

yüksek miktarda vinkristine maruz kalan hastalarda daha az sıklıkta nörotoksisite geliştiği saptanmıştır. Bu bulgular bize vinkristin ile gelişen nörotoksisitenin doz bağımsız olduğunu, vinkristine duyarlılıkta birlikte kullanılan ilaç, genetik farklılıklar gibi bir çok etkenin rolü olduğunu düşündürmektedir.

Pratikte yan etkisinin öngörülememesi ve nöropati gelişmesi durumunda doz kısıtlanması gerekmesi nedeniyle ampirik olarak doz başına en fazla 2 mg vinkristin verilmesi yönünde fikir birliği mevcuttur. Farmakokinetik ve farmakogenetik çalışmalar ile bu durumu destekleyecek veriler bulunmamaktadır. Hastalarımızın kemoterapi protokollerinde önerilmesi nedeniyle doz başına en fazla 2 mg vinkristin verilmesi kuralına bağlı kaldık..

Vücut yüzey alanı 1.3 m^2 ve üzerinde olan ALL tanılı hastalar, ki bu hastalar yüksek risk grubuna dahil edilmektedir, 2 mg'ın üzerinde doz almaları gerekirken bu kısıtlama nedeni ile eksik doz ile tedavi edildiği yönünde düşünceler mevcuttur. Frost ve arkadaşlarının 98 ALL hastasında Vinkristin farmakokinetiği ile ilgili yaptığı çalışmada vücut yüzey alanı 1 m^2 'nin üstünde olan hastalarda doz bağımlı eğri altında kalan alanın daha az olduğu, bu hastaların daha az Vinkristin'e maruz kaldıkları sonucuna varılmış (38). Tedavinin bireyselleştirilmesi, nörotoksisite gelişimi riskinin önceden belirlenmesi ile bu kısıtlamanın önüne geçilebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda CYP3A5 genotipi ile nörotoksisite gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. İleride yapılacak prospektif, daha fazla sayıda değişkenin değerlendirileceği, daha büyük hasta gruplarının ele alınacağı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular bize vinkristine bağlı nörotoksisite gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra bir çok faktörün etkili olduğunu düşündürmüştür. Vinkristin metabolizmasındaki farklılıklara neden olan

etmenler net ortaya konulduka n6rotoksisite gelişimi açısından bireye 6zel risk fakt6rleri belirlenebilecek ve bireysel doz ayarlamaları yapılabilecektir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Türk toplumundaki CYP3A5 allellerinin dağılımı ve CYP3A5 genotipi ile nörotoksisite gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ayrıca maruz kalınan vinkristin doz sayısı ve toplam vinkristin miktarı ile nörotoksisite gelişimi, derecesi ve süresi arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bu çalışmaya, tanı yaşları 1-18 arasında değişen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Pediatrik Hematoloji – Onkoloji Bilim Dalı'nda vinkristin içeren kemoterapi protokolleri ile tedavi görmüş 115 hasta "Hasta Grubu" olarak alındı.

"**Hasta Grubu**"ndaki olguların dosyaları geriye dönük tarandı. Tanı, cinsiyet, tanı sırasındaki yaş, kilo, vücut yüzey alanı, araştırma yapıldığı sıradaki yaş, anne-baba arasında akrabalık olup olmadığı, kemoterapi rejimi, kaç doz ve kaç mg vinkristin aldığı, nörotoksisite gelişip gelişmediği, geliştiyse belirtisi, nörotoksisite çeşidi (duyusal/ motor/otonomik/duyusal ve motor/duyusal ve otonomik), nörotoksisite derecesi (NCI-CTC kullanılarak derecelendi), vinkristinin kaçınıcı dozunda nörotoksisite geliştiği, toplam kaç mg vinkristin ile nörotoksisite geliştiği, ileri tetkik (EEG, EMG, MRG) yapılıp yapılmadığı, nörotoksisite nedeni ile tedavi verilip verilmediği (gabapentin, B6 vitamini), nörotoksisite süresi (hafta), nörotoksisitenin tekrarlayıp tekrarlamadığı, tekrarladıysa belirti ve derecesi, tedavi verilip verilmediği kayıt edildi. Her bir hastadan kan örneği alınarak DNA elde edildi ve GÜTF Tıbbi Genetik Bölümü'nde CYP3A5 genotipi çalışıldı.

- 115 hastanın % 39'u (n:44) kız, %61'i (n:71) erkek hastalardan oluşmaktaydı.

- Hastaların ortalama tanı yaşı $7,1 \pm 4,7$ yaş (1-17 yaş) idi.
- Hasta grubundaki 115 hastanın %20,8'inde (n:25) gözlenen toplam 29 nöropati atağı değerlendirildi. Nöropati gelişen hastaların % 84'ü (n:21) kız, %16'sı (n:4) erkek hastalardan oluşmaktaydı, % 84'ü (n:21) ALL, % 16'sı (n:4) onkoloji hastaları alt grubuna aitti.
- Hastaların %14,8'i (n:17) CYP3A5*1/*3, %84,3'ü (n:97) CYP3A5*3/*3, %0,9'u (n:1) CYP3A5*1/*1 genotipine sahip olduğu saptandı.
- Hasta grubunda hastaların % 16,9'unda (n:19) anne baba arasında akrabalık olduğu saptandı.
- Hasta grupları ve kontrol grubu arasında genotip açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Kikare testi, $p>0,05$).
- Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Kikare testi, $p>0,05$).
- Hasta ve kontrol gruplarında genotip ve yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

“ALL Alt Grubu”nda:

- En sık gözlenen nöropati çeşidi mikst tip duyusal ve motor nöropatiydi.
- 72 hastadan oluşan ALL alt grubunda hastaların %36,1'i (n:26) kız, %63,9'u (n:46) erkek hastalardan oluşmaktaydı.
- Grubun ortalama tanı yaşı $7 \pm 4,6$ yaş (1-17 yaş) olarak saptandı.
- Hastaların % 15,3'ünün (n:11) CYP3A5*1/3, %84,7'sinin (n:61) CYP3A5*3/3 allellere sahip olduğu saptandı. Hiç bir hastada CYP3A5*1/*1, *6, *7 allelleri saptanmadı.

- Hastaların % 29,1'inde (n:21) nörotoksisite gözlemlendi.
- Nörotoksisite gözlenenlerin %52,3'ü (n:11) kız, %47,7'si (n:10) erkekti, ortalama yaş $11,1 \pm 5,2$ yaş olarak saptandı.
- Nörotoksisite 2.-12. (ortalama 5,7. doz) vinkristin dozlarında, en sık 4. doz sonrası gelişti.
- En sık gözlenen belirti 11 hastada görülen bacak ağrısı ve yürüyememe yakınmalarıydı.
- En sık görülen nöropati çeşidi hastaların %57,1'inde (n:12) gözlenen mikst duyuşal ve motor nöropatidydi.
- Hasta grubu ile nörotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (Kikare testi, $p < 0,05$). ALL grubunda nörotoksisite gelişme oranı (%29,17), onkoloji hastaları alt grubunda nörotoksisite gelişme oranına göre (%9,3) anlamlı derecede yüksek saptandı.
- Nörotoksisite gelişmemiş grupta vinkristin doz sayısı ve alınan toplam vinkristin miktarı nörotoksisite gelişmiş gruba göre anlamlı derecede yüksektir ($p < 0,05$).
- ALL alt grubunda genotip ile nörotoksisite gelişme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Kikare testi, $p > 0,05$).
- Nörotoksisitede relaps gelişimi ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı

“Onkoloji Hastaları Alt Grubu

- % 41,9'u (n:18) kız, %58,1'i (n:25) erkek hastalardan oluşmaktaydı.
- Grubun ortalama tanı yaşı $7,5 \pm 5,0$ yaş (1-17 yaş) olarak saptandı.

- Hastaların % 14'ünün (n:6) CYP3A5*1/*3, %83,7'sinin (n:36) CYP3A5*3/*3 ve yalnızca % 2,3'ünün (n:1) CYP3A5*1/*1 allellere sahip olduğu saptandı. Hiç bir hastada CYP3A5, *6, *7 allelleri saptanmadı..
- Hastaların % 9,3'ünde (n:4) nörotoksisite gözlemlendi.
- Nörotoksisite gözlenenlerin % 75'i (n:3) kız, % 25'i (n:1) erkekti, ortalama yaş $9,5 \pm 4,3$ yaş idi.
- Nörotoksisite vinkristin 2.-11. (ortalama 4,8. doz) dozları sonrası, en sık 3. doz sonrası (n:2) gelişti.
- Nörotoksisite gözlenmiş olan 4 hastanın % 25'inde (n:1) bacak ağrısı ve yürüyememe, % 25'inde (n:1) düşük ayak, % 25'inde (n:1) düşük ayak ve bacak ağrısı, % 25'inde (n:1) ayak ve bacakta uyuşma, elektrik çarpması hissi gözlemlendi.
- En sık gözlenen nöropati çeşidi mikst tip duyuşsal ve motor nöropatidydi.
- Onkoloji hasta alt grubunda genotip ile nörotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Kikare testi, $p>0,05$).
- Onkoloji hastaları alt grubunda vinkristin doz sayısı ve alınan toplam vinkristin miktarı ile nörotoksisite süresi ve derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$)
- Nörotoksisitede relaps gelişimi ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Kikare testi, $p>0,05$).

“Kontrol Grubu”nda

- Nörotoksisitede relaps gelişimi ile genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Kikare testi, $p>0,05$).

- 50 hastalık kontrol grubunun Grubun % 38'i (n:19) kız, % 62'si (n:31) erkek olarak saptandı.
- Yaş ortalaması $10,2 \pm 4,7$ (1-17) olarak bulundu.
- Genetik incelemede 50 çocuğun % 14'ünde (n:7) CYP3A5*1/*3, % 86'sında (n:43) CYP3A5*3/*3 allelleri bulunduğu saptandı.Çocukların hiçbirinde CYP3A5 *1/*1 genotipi, *6, *7 allelleri saptanmadı.

7. ÖZET

Giriş: Vinkristin çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi ve diğer malign tümörlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kadar yaygın kullanılmasına karşın uygun tedavi dozunda net bir fikir birliğine varılamamıştır. Nöropati, vinkristinin çok sık karşılaşılan ve doz kısıtlanması veya atlanması gerektiren önemli bir yan etkisidir. Nöropati periferik, ilerleyici, motor, duyuşal, otonomik birleşenlerinin farklı birliktelikleri ile gözlenebilir. Nöropati gelişecek dozun öngörülememesi nedeni ile tedavi sırasında sıkıntı yaşanmakta, sıklıkla doz atlanması veya azaltılması gerekmektedir. Bu durum aynı zamanda yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Vinkristin metabolizmasından sitokrom P450 enzim sisteminden CYP3A4 ve CYP3A5 enzimleri sorumludur. CYP3A5'te ırklar arası genetik polimorfizm görülmekte, CYP3A4'te ise nadiren gözlenmektedir. CYP3A5'in 19 farklı allelinin olduğu saptanmıştır. En sık görülen allel CYP3A5*3 alleli olup protein kodlanmasında anormal bölünmeye neden olarak enzimin aktif olarak çalışmamasına neden olmaktadır. Siyahlarda en sık rastlanan allel CYP3A5*1 olup tek bir CYP3A5*1 alleli bulunması durumunda bile enzim aktif olarak çalışarak vinkristinin hızlıca metabolize edilmesini, vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Irklar arası yapılan çalışmalarda enzimin aktif çalışmasını sağlayan CYP3A5*1 alleleline sahip bireylerde vinkristinin daha hızlı metabolize edildiği, bu nedenle daha az sıklıkta nörotoksisite gözlendiği saptanmıştır.

Metod: Bu çalışmada Türk toplumundaki CYP3A5 allellerinin dağılımı ve CYP3A5 genotipi ile nörotoksisite gelişimi arasındaki ilişki ve maruz kalınan vinkristin doz sayısı ve toplam vinkristin miktarı ile nörotoksisite gelişimi,

derecesi ve süresi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamıza akut lenfoblastik lösemi ve diğer çocukluk çağı onkolojik maligniteleri tanısı ile vinkristin içeren kemoterapi protokolleri ile tedavi edilmiş hastalar alınarak DNA elde edilmiş, CYP3A5 genotipi çalışılmış ve dosyaları retrospektif olarak taranarak nörotoksisite gelişimi araştırılmıştır. Nörotoksisite, Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Ortak Terminoloji Kriterleri ölçeği kullanılarak derecelendirilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmada 115 hasta (Akut lenfoblastik lösemi tanılı 72, diğer çocukluk çağı onkolojik tümörleri tanılı 43) değerlendirilmiş olup hastaların %20,8'inde nöropati geliştiği görüldü. En sık duyuşal ve motor nöropati birlikteliği saptandı. Düşük doz vinkristin almış hasta grubunda daha sık nörotoksisite geliştiği gözlendi ($p<0.05$). CYP3A5*1/*3 genotipine sahip bireylerin %14,3'ünde, CYP3A5*3/*3 genotipine sahip bireylerin %21,6'sında nörotoksisite gelişti. CYP3A5 genotipi ile nörotoksisite gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak saptanmadı ($p>0.05$).

Karar: Çalışmamızın sonuçları vinkristine bağılı nörotoksisite gelişiminin doz bağımsız olduğunu, genotipin vinkristine bağılı nörotoksisite gelişiminde tek başına etkili olmadığını düşündürmüştür.

8. SUMMARY

Vincristine is a widely used chemotherapeutic agent in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemias (ALL) and other malignancies. Although it is commonly used all over the world, there is no consensus on the appropriate dose of vincristine. Neuropathy, is not only the most common adverse effect of vincristine treatment, but also is the leading cause of dose modifications. Neuropathy can be seen as a combined onset of peripheral, progressive, motor, sensorial and autonomic components. Vincristine dose that will cause neuropathy in a particular patient cannot be decisively anticipated. CYP3A4 and CYP3A5 enzymes of cytochrome p450 enzyme system are responsible in vincristine metabolism. CYP3A5*3, which is the most common allele produces a cryptic splice site and encodes for an abnormally spliced mRNA with a premature stop codon, resulting in decreased expression of CYP3A5. CYP3A5*1, which is the most common allele in African-American people, can provide high expression rates of CYP3A5 and fast metabolism of vincristine which leads to lesser neurotoxicity.

In this study, distribution of CYP3A5 alleles among Turkish children with malignancies, relation between CYP3A5 genotype and neurotoxicity rates, and relation between neurotoxicity rates, severity, duration and total count of vincristine doses were investigated. Files of 115 patients (age 1 - 17 years) who were treated with vincristine consisting chemotherapy protocols for ALL (n: 72) and other childhood malignancies (n: 43) were reviewed retrospectively for neurotoxicity and CYP3A5 genotypes were analyzed. Neurotoxicity was graded

according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Scale.

Neurotoxicity occurred in 20.8% of patients. Combined sensorial and motor neuropathy was the most common form. Although it was found to occur more frequently after the 4th dose of vincristine and rates were higher in the low dose vincristine group suggesting other contributing factors. While neurotoxicity rate in the CYP3A5*1/*3 genotype was 17.6%, it was 21.6% in the CYP3A5*3/*3 genotype and the difference was not statistically significant ($p < 0.05$).

In conclusion, this study suggested that vincristine related neurotoxicity is dose-independent and genotype is not the only causative factor in the occurrence of neurotoxicity in these patients.

9. KAYNAKLAR

1. Gidding CE, Meeuwse-de Boer GJ, Koopmans P, Uges DR, Kamps WA, de Graaf SS. Vincristine pharmacokinetics after repetitive dosing in children. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;44(3):203-9.
2. McCune JS, Lindley C. Appropriateness of maximum-dose guidelines for vincristine. *Am J Health Syst Pharm.* 1997 Aug 1;54(15):1755-8.
3. Dennison JB, Jones DR, Renbarger JL, Hall SD. Effect of CYP3A5 expression on vincristine metabolism with human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 May;321(2):553-63.
4. Dennison JB, Kulanthaivel P, Barbuch RJ, Renbarger JL, Ehlhardt WJ, Hall SD. Selective metabolism of vincristine in vitro by CYP3A5. *Drug Metab Dispos.* 2006 Aug;34(8):1317-27.
5. Pollock BH, DeBaun MR, Camitta BM, Shuster JJ, Ravindranath Y, Pullen DJ, et al. Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2000 Feb;18(4):813-23.
6. Renbarger JL, McCammack KC, Rouse CE, Hall SD. Effect of race on vincristine-associated neurotoxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Apr;50(4):769-71.
7. Egbelakin A, Ferguson MJ, MacGill EA, Lehmann AS, Topletz AR, Quinney SK, et al. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Mar;56(3):361-7.
8. Gidding CE, Kellie SJ, Kamps WA, de Graaf SS. Vincristine revisited. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1999 Feb;29(3):267-87.

9. Brigo F, Balter R, Marradi P, Ferlisi M, Zaccaron A, Fiaschi A, et al. Vincristine-related neuropathy versus acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Child Neurol.* 2012 Jul;27(7):867-74.
10. Moore A, Pinkerton R. Vincristine: Can its therapeutic index be enhanced? *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Dec 15;53(7):1180-7.
11. Johnson IS, Armstrong JG, Gorman M, Burnett JP, Jr. The Vinca Alkaloids: A New Class of Oncolytic Agents. *Cancer Res.* 1963 Sep;23:1390-427.
12. Carlson K, Ocean AJ. Peripheral neuropathy with microtubule-targeting agents: occurrence and management approach. *Clin Breast Cancer.* 2011 Apr;11(2):73-81.
13. Perez J, Pardo J, Gomez C. Vincristine--an effective treatment of corticoid-resistant life-threatening infantile hemangiomas. *Acta Oncol.* 2002;41(2):197-9.
14. Baguley BC, Holdaway KM, Thomsen LL, Zhuang L, Zwi LJ. Inhibition of growth of colon 38 adenocarcinoma by vinblastine and colchicine: evidence for a vascular mechanism. *European journal of cancer.* 1991;27(4):482-7.
15. Hill SA, Lonergan SJ, Denekamp J, Chaplin DJ. Vinca alkaloids: anti-vascular effects in a murine tumour. *European journal of cancer.* 1993;29A(9):1320-4.
16. Hill SA, Lonergan SJ, Denekamp J, Chaplin DJ. The effect of vinca alkaloids on tumour blood flow. *Adv Exp Med Biol.* 1994;345:417-22.
17. Klein HO. Cell kinetic alterations in normal and neoplastic cell populations in vitro and in vivo following vincristine: a reply to Dr Camplejohn's review article. *Cell Tissue Kinet.* 1980 Jul;13(4):425-34.

18. Sarris AH, Hagemester F, Romaguera J, Rodriguez MA, McLaughlin P, Tsimberidou AM, et al. Liposomal vincristine in relapsed non-Hodgkin's lymphomas: early results of an ongoing phase II trial. *Ann Oncol.* 2000 Jan;11(1):69-72.
19. Pui C-H. *Childhood leukemias.* 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2012. p. p.
20. Margolin J, Steuber C, Poplack D. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo P, Poplack D, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Pres; 2006. p. 538-90.
21. Jain P, Gulati S, Seth R, Bakhshi S, Toteja GS, Pandey RM. Vincristine-induced Neuropathy in Childhood ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia) Survivors: Prevalence and Electrophysiological Characteristics. *J Child Neurol.* 2013 Jun 18.
22. Kocak U, Gursel T, Kaya Z, Aral YZ, Albayrak M, Keskin EY, et al. ALL-BFM 95 treatment in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia--experience of a single center. *Pediatric hematology and oncology.* 2012 Mar;29(2):130-40.
23. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dordelmann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood.* 2008 May 1;111(9):4477-89.
24. Henze G, Fengler R, von Stackelberg A, Kretschmann A. ALL-REZ BFM 2002 Protokoll zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Therapieoptimierungsstudie mit Einsatz von Chemo- und Strahlentherapie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2003.

25. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2008 Mar;13(1):27-46.
26. Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, Kawano Y, Kaneko M, Ikeda H, et al. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. *Int J Clin Oncol*. 2013 Jun;18(3):389-95.
27. Gosiengfiao Y, Reichek J, Walterhouse D. What is new in rhabdomyosarcoma management in children? *Paediatr Drugs*. 2012 Dec 1;14(6):389-400.
28. Song HC, Sun N, Zhang WP, Huang CR. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the urogenital tract in children. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Mar;125(5):932-6.
29. Pietras W. Advances and changes in the treatment of children with nephroblastoma. *Adv Clin Exp Med*. 2012 Nov-Dec;21(6):809-20.
30. Sarin YK, Bhatnagar SN. Wilms' tumor- roadmaps of management. *Indian journal of pediatrics*. 2012 Jun;79(6):776-86.
31. Eichenauer DA, Borchmann P, Engert A. Adolescents with Hodgkin lymphoma: old children or young adults? *Leuk Lymphoma*. 2012 Jul;53(7):1257-62.
32. Eichenauer DA, Bredenfeld H, Haverkamp H, Muller H, Franklin J, Fuchs M, et al. Hodgkin's lymphoma in adolescents treated with adult protocols: a report from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6079-85.
33. Mori K, Imai S, Shimizu J, Taga T, Ishida M, Matsusue Y. Spinal glioblastoma multiforme of the conus medullaris with holocordal and intracranial spread in a child: a case report and review of the literature. *Spine J*. 2012 Jan;12(1):e1-6.

34. Gombos DS. Retinoblastoma in the perinatal and neonatal child. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Aug;17(4):239-42.
35. Gursel O, Sari E, Altun D, Atay AA, Akin R. Vincristine-induced unilateral ptosis in a child. *Pediatr Neurol.* 2009 Dec;41(6):461-3.
36. Jackson DV, Jr., Sethi VS, Spurr CL, McWhorter JM. Pharmacokinetics of vincristine in the cerebrospinal fluid of humans. *Cancer Res.* 1981 Apr;41(4):1466-8.
37. Ogawa T, Mimura Y, Kato H, Ootsubo S, Murakoshi M. The usefulness of rabbits as an animal model for the neuropathological assessment of neurotoxicity following the administration of vincristine. *Neurotoxicology.* 2000 Aug;21(4):501-11.
38. Frost BM, Lonnerholm G, Koopmans P, Abrahamsson J, Behrendtz M, Castor A, et al. Vincristine in childhood leukaemia: no pharmacokinetic rationale for dose reduction in adolescents. *Acta Paediatr.* 2003 May;92(5):551-7.
39. Lonnerholm G, Frost BM, Soderhall S, de Graaf SS. Vincristine pharmacokinetics in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Jan;52(1):123-5.
40. Lonnerholm G, Frost BM, Abrahamsson J, Behrendtz M, Castor A, Forestier E, et al. Vincristine pharmacokinetics is related to clinical outcome in children with standard risk acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol.* 2008 Aug;142(4):616-21.
41. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Apr;63(5):761-7.

42. Kassem LA, Gamal El-Din MM, Yassin NA. Mechanisms of vincristine-induced neurotoxicity: Possible reversal by erythropoietin. *Drug Discov Ther.* 2011 Jun;5(3):136-43.
43. Smith EM, Beck SL, Cohen J. The total neuropathy score: a tool for measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncol Nurs Forum.* 2008 Jan;35(1):96-102.
44. Heyn RM, Beatty EC, Jr., Hammond D, Louis J, Pierce M, Murphy ML, et al. Vincristine in the treatment of acute leukemia in children. *Pediatrics.* 1966 Jul;38(1):82-91.
45. Ocean AJ, Vahdat LT. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer.* 2004 Sep;12(9):619-25.
46. Velasco R, Bruna J. [Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue]. *Neurologia.* 2010 Mar;25(2):116-31. PubMed PMID: 20487712. Neuropatia inducida por quimioterapia: un problema no resuelto.
47. Kautio AL, Haanpaa M, Kautiainen H, Kalso E, Saarto T. Burden of chemotherapy-induced neuropathy--a cross-sectional study. *Support Care Cancer.* 2011 Dec;19(12):1991-6.
48. Norman M, Elinder G, Finkel Y. Vincristine neuropathy and a Guillain-Barre syndrome: a case with acute lymphatic leukemia and quadriparesis. *Eur J Haematol.* 1987 Jul;39(1):75-6.
49. Anghelescu DL, Faughnan LG, Jeha S, Relling MV, Hinds PS, Sandlund JT, et al. Neuropathic pain during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Dec 15;57(7):1147-53.
50. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol.* 2006 Apr 1;24(10):1633-42.

51. Swain SM, Arezzo JC. Neuropathy associated with microtubule inhibitors: diagnosis, incidence, and management. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2008 Jun;6(6):455-67.
52. Klasa RJ, Meyer RM, Shustik C, Sawka CA, Smith A, Guevin R, et al. Randomized phase III study of fludarabine phosphate versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma previously treated with an alkylating agent or alkylator-containing regimen. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 15;20(24):4649-54.
53. Kishi S, Cheng C, French D, Pei D, Das S, Cook EH, et al. Ancestry and pharmacogenetics of antileukemic drug toxicity. *Blood*. 2007 May 15;109(10):4151-7.
54. Kaplan RS, Wiernik PH. Neurotoxicity of antineoplastic drugs. *Semin Oncol*. 1982 Mar;9(1):103-30.
55. Legha SS. Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management. *Med Toxicol*. 1986 Nov-Dec;1(6):421-7.
56. Latiff ZA, Kamal NA, Jahendran J, Alias H, Goh BS, Syed Zakaria SZ, et al. Vincristine-induced vocal cord palsy: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Jul;32(5):407-10.
57. Dixit G, Dhingra A, Kaushal D. Vincristine induced cranial neuropathy. *J Assoc Physicians India*. 2012 Mar;60:56-8.
58. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*. 2003 Jun;27(6):646-61.
59. Lugassy G, Shapira A. A prospective cohort study of the effect of vincristine on audition. *Anticancer Drugs*. 1996 Jul;7(5):525-6.

60. Lugassy G, Shapira A. Sensorineural hearing loss associated with vincristine treatment. *Blut*. 1990 Nov;61(5):320-1.
61. Aydogdu I, Ozturan O, Kuku I, Kaya E, Sevinc A, Yildiz R. Bilateral transient hearing loss associated with vincristine therapy: case report. *J Chemother*. 2000 Dec;12(6):530-2.
62. Riga M, Psarommatis I, Korres S, Varvutsi M, Giotakis I, Apostolopoulos N, et al. Neurotoxicity of vincristine on the medial olivocochlear bundle. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 Jan;71(1):63-9.
63. Haim N, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Yarnitsky D, Simri W, Robinson E. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas. *Cancer*. 1994 May 15;73(10):2515-9.
64. Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Sep;7 Suppl 5:S1-S26; quiz S7-8.
65. Aral YZ, Gursel T, Ozturk G, Serdaroglu A. Guillain-Barre syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric hematology and oncology*. 2001 Jul-Aug;18(5):343-6.
66. Jain S, Kapoor G. Severe life threatening neurotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukemia receiving posaconazole and vincristine. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 May;54(5):783.
67. Stuart MJ, Cuaso C, Miller M, Oski FA. Syndrome of recurrent increased secretion of antidiuretic hormone following multiple doses of vincristine. *Blood*. 1975 Mar;45(3):315-20.
68. Whittaker JA, Parry DH, Bunch C, Weatherall DJ. Coma associated with vincristine therapy. *Br Med J*. 1973 Nov 10;4(5888):335-7.

69. Kaufman IA, Kung FH, Koenig HM, Giammona ST. Overdosage with vincristine. *J Pediatr.* 1976 Oct;89(4):671-4.
70. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Heimans JJ. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol.* 1993 Jan;15(1):23-7.
71. Dhingra D, Sethi GR, Mantan M. Unilateral Phrenic Nerve Palsy: A Rare Manifestation of Vincristine Neurotoxicity. *Indian journal of pediatrics.* 2013 Jun 26.
72. Gilliland P, Holguin M. Phrenic nerve paralysis due to vincristine. *Leuk Lymphoma.* 2007 Dec;48(12):2452-3.
73. Vainionpaa L. Clinical neurological findings of children with acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis and during treatment. *Eur J Pediatr.* 1993 Feb;152(2):115-9.
74. Kuruvilla G, Perry S, Wilson B, El-Hakim H. The natural history of vincristine-induced laryngeal paralysis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Jan;135(1):101-5.
75. Hurwitz RL, Mahoney DH, Jr., Armstrong DL, Browder TM. Reversible encephalopathy and seizures as a result of conventional vincristine administration. *Medical and pediatric oncology.* 1988;16(3):216-9.
76. Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology.* 2005 Mar 22;64(6):1076-7.
77. Graf WD, Chance PF, Lensch MW, Eng LJ, Lipe HP, Bird TD. Severe vincristine neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cancer.* 1996 Apr 1;77(7):1356-62.

78. Olek MJ, Bordeaux B, Leshner RT. Charcot-Marie-Tooth disease type I diagnosed in a 5-year-old boy after vincristine neurotoxicity, resulting in maternal diagnosis. *J Am Osteopath Assoc.* 1999 Mar;99(3):165-7.
79. Hammond IW, Ferguson JA, Kwong K, Muniz E, Delisle F. Hyponatremia and syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone reported with the use of Vincristine: an over-representation of Asians? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002 Apr-May;11(3):229-34.
80. Kumar N. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin.* 2007 Feb;25(1):209-55.
81. Berenson MP. Recovery after inadvertent massive overdosage of vincristine (NSC-67574). *Cancer Chemother Rep.* 1971 Dec;55(5):525-6.
82. Holland JF, Scharlau C, Gailani S, Krant MJ, Olson KB, Horton J, et al. Vincristine treatment of advanced cancer: a cooperative study of 392 cases. *Cancer Res.* 1973 Jun;33(6):1258-64.
83. Hartman A, van den Bos C, Stijnen T, Pieters R. Decrease in motor performance in children with cancer is independent of the cumulative dose of vincristine. *Cancer.* 2006 Mar 15;106(6):1395-401.
84. Donoso JA, Green LS, Heller-Bettinger IE, Samson FE. Action of the vinca alkaloids vincristine, vinblastine, and desacetyl vinblastine amide on axonal fibrillar organelles in vitro. *Cancer Res.* 1977 May;37(5):1401-7.
85. Cavaletti G, Cavalletti E, Oggioni N, Sottani C, Minoia C, D'Incalci M, et al. Distribution of paclitaxel within the nervous system of the rat after repeated intravenous administration. *Neurotoxicology.* 2000 Jun;21(3):389-93.
86. Green LS, Donoso JA, Heller-Bettinger IE, Samson FE. Axonal transport disturbances in vincristine-induced peripheral neuropathy. *Ann Neurol.* 1977 Mar;1(3):255-62.

87. Tanner KD, Levine JD, Topp KS. Microtubule disorientation and axonal swelling in unmyelinated sensory axons during vincristine-induced painful neuropathy in rat. *J Comp Neurol*. 1998 Jun 15;395(4):481-92.
88. McLeod JG, Penny R. Vincristine neuropathy: an electrophysiological and histological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1969 Aug;32(4):297-304.
89. Shirasaka Y, Chang SY, Grubb MF, Peng CC, Thummel KE, Isoherranen N, et al. Effect of CYP3A5 Expression on the Inhibition of CYP3A-Catalyzed Drug Metabolism: Impact on CYP3A-Mediated Drug-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos*. 2013 May 30.
90. van Schaik RH. CYP450 pharmacogenetics for personalizing cancer therapy. *Drug Resist Updat*. 2008 Jun;11(3):77-98.
91. Crom WR, de Graaf SS, Synold T, Uges DR, Bloemhof H, Rivera G, et al. Pharmacokinetics of vincristine in children and adolescents with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr*. 1994 Oct;125(4):642-9.
92. Lange BJ, Bostrom BC, Cherlow JM, Sensel MG, La MK, Rackoff W, et al. Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2002 Feb 1;99(3):825-33.
93. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2002 Jan-Feb;52(1):23-47.
94. Van den Berg HW, Desai ZR, Wilson R, Kennedy G, Bridges JM, Shanks RG. The pharmacokinetics of vincristine in man: reduced drug clearance associated with raised serum alkaline phosphatase and dose-limited elimination. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1982;8(2):215-9.

95. Zhou XJ, Placidi M, Rahmani R. Uptake and metabolism of vinca alkaloids by freshly isolated human hepatocytes in suspension. *Anticancer Res.* 1994 May-Jun;14(3A):1017-22.
96. Sethi VS, Jackson DV, Jr., White DR, Richards F, 2nd, Stuart JJ, Muss HB, et al. Pharmacokinetics of vincristine sulfate in adult cancer patients. *Cancer Res.* 1981 Sep;41(9 Pt 1):3551-5.
97. He P, Court MH, Greenblatt DJ, Von Moltke LL. Genotype-phenotype associations of cytochrome P450 3A4 and 3A5 polymorphism with midazolam clearance in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 May;77(5):373-87.
98. Dennison JB, Mohutsky MA, Barbuch RJ, Wrighton SA, Hall SD. Apparent high CYP3A5 expression is required for significant metabolism of vincristine by human cryopreserved hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Oct;327(1):248-57.
99. Hustert E, Haberl M, Burk O, Wolbold R, He YQ, Klein K, et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics.* 2001 Dec;11(9):773-9.
100. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet.* 2001 Apr;27(4):383-91.
101. Xie HG, Wood AJ, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. *Pharmacogenomics.* 2004 Apr;5(3):243-72.
102. van Schaik RH. Implications of cytochrome P450 genetic polymorphisms on the toxicity of antitumor agents. *Ther Drug Monit.* 2004 Apr;26(2):236-40.

103. Fedeli L, Colozza M, Boschetti E, Sabalich I, Aristei C, Guerciolini R, et al. Pharmacokinetics of vincristine in cancer patients treated with nifedipine. *Cancer*. 1989 Nov 1;64(9):1805-11.
104. Zhou-Pan XR, Seree E, Zhou XJ, Placidi M, Maurel P, Barra Y, et al. Involvement of human liver cytochrome P450 3A in vinblastine metabolism: drug interactions. *Cancer Res*. 1993 Nov 1;53(21):5121-6.
105. Bohme A, Ganser A, Hoelzer D. Aggravation of vincristine-induced neurotoxicity by itraconazole in the treatment of adult ALL. *Ann Hematol*. 1995 Dec;71(6):311-2.
106. Villikka K, Kivisto KT, Maenpaa H, Joensuu H, Neuvonen PJ. Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther*. 1999 Dec;66(6):589-93.
107. Sathiapalan RK, El-Solh H. Enhanced vincristine neurotoxicity from drug interactions: case report and review of literature. *Pediatric hematology and oncology*. 2001 Dec;18(8):543-6.
108. Fujita K. Cytochrome P450 and anticancer drugs. *Curr Drug Metab*. 2006 Jan;7(1):23-37.
109. Aplenc R, Glatfelter W, Han P, Rappaport E, La M, Cnaan A, et al. CYP3A genotypes and treatment response in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2003 Jul;122(2):240-4.
110. Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol*. 2000 May;11(5):509-13.
111. Jackson DV, Jr., Pope EK, McMahan RA, Cooper MR, Atkins JN, Callahan RD, et al. Clinical trial of pyridoxine to reduce vincristine neurotoxicity. *J Neurooncol*. 1986;4(1):37-41.

112. Gauchan P, Andoh T, Ikeda K, Fujita M, Sasaki A, Kato A, et al. Mechanical allodynia induced by paclitaxel, oxaliplatin and vincristine: different effectiveness of gabapentin and different expression of voltage-dependent calcium channel alpha(2)delta-1 subunit. *Biol Pharm Bull.* 2009 Apr;32(4):732-4.
113. Hartman A, van Schaik RH, van der Heiden IP, Broekhuis MJ, Meier M, den Boer ML, et al. Polymorphisms in genes involved in vincristine pharmacokinetics or pharmacodynamics are not related to impaired motor performance in children with leukemia. *Leukemia research.* 2010 Feb;34(2):154-9.
114. Ramchandren S, Leonard M, Mody RJ, Donohue JE, Moyer J, Hutchinson R, et al. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS.* 2009 Sep;14(3):184-9.
115. Aytac S, Yetgin S, Tavil B. Acute and long-term neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia. *The Turkish journal of pediatrics.* 2006 Jan-Mar;48(1):1-7.
116. Gomber S, Dewan P, Chhonker D. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *Indian journal of pediatrics.* 2010 Jan;77(1):97-100.
117. Reinders-Messelink HA, Schoemaker MM, Hofte M, Goeken LN, Kingma A, van den Briel MM, et al. Fine motor and handwriting problems after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Medical and pediatric oncology.* 1996 Dec;27(6):551-5.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : HÜLYA

Soyadı : KAYILIOĞLU

Doğum tarihi : 10.10.1983

Doğum yeri : Ankara

Eğitim durumu :

İlköğrenim : 1989 – 1994 Anıttepe İlkokulu

Orta öğrenim : 1994 – 2001 Ankara Anadolu Lisesi

Yüksek öğrenim : 2001 – 2007 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzmanlık eğitimi :

Kasım 2008 – Ağustos 2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Yabancı dil : İngilizce, Almanca

Katıldığı Kongreler: 54.Türk Milli Pediatri Kongresi

Katıldığı Kurslar : APLS: The Pediatric Emergency Medicine Course

Yazışma adresi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Beşevler-Ankara

E-mail: drhulyakocak@yahoo.com