

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ OLGULARINDA  
ENDOKRİNOLOJİK VE KARDİYOLOJİK  
GEÇ ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Pakize Karakaya

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ OLGULARINDA  
ENDOKRİNOLOJİK VE KARDİYOLOJİK  
GEÇ ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pakize Karakaya

Danışman öğretim üyesi: Prof. Dr. Gülersu İrken

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>İçindekiler</b> .....	I-II
<b>Tablolar Dizini</b> .....	III
<b>Kısaltmalar</b> .....	IV-V
<b>Teşekkür</b> .....	VI
<b>Özet</b> .....	1-2
<b>Summary</b> .....	3-4
<b>1. Giriş ve Amaç</b> .....	5
1.1. Giriş.....	5
1.2. Amaç.....	6
<b>2. Genel Bilgiler</b> .....	7-40
2.1. Akut lenfoblastik lösemi tedavisi .....	7-10
2.1.1. Destek tedavisi.....	9
2.1.2. İndüksiyon.....	9
2.1.3 Konsolidasyon.....	9
2.1.4. MSS profilaksi ve tedavisi.....	10
2.1.5. İdame tedavi.....	10
2.1.6. Kök hücre transplantasyonu.....	8
2.2. Akut myeloid lösemi tedavisi.....	11
2.3. Akut lösemi tedavisinin geç etkileri.....	11-44
2.3.1. Boy kısalığı.....	12
2.3.2 Obezite.....	12-15
2.3.3. Hipertansiyon, Bozulmuş Glukoz Metabolizması, Dislipidemi.....	15-16
2.3.4. Tiroid fonksiyon bozuklukları.....	16
2.3.5 Pubertal bozukluklar, infertilite.....	16-17
2.3.6. Kemik Toksisitesi.....	17
2.3.7. Kardiyak Toksisite.....	18-25
2.3.7.1. Akut Toksisite.....	21
2.3.7.2. Subakut Toksisite.....	21
2.3.7.3. Geç Dönem Toksisite.....	22
2.3.7.4 Tanı ve Takip Yöntemleri.....	22-25

2.3.7.5. Ekokardiyografinin Sınıflandırılması .....	24
2.3.8. Nörokognitif Etkiler.....	26
2.3.9. İkincil Kanserler.....	26-27
2.4. Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) Protokollerinin Özellikleri.....	27-34
2.4.1. ALL BFM 90 Protokolü.....	27-31
2.4.2. ALL BFM 95 Protokolü.....	31-34
2.4.3. ALL BFM 90 ve 95 Protokolleri Arasındaki Farklar.....	35
2.4.5. AML BFM 93 Protokolü.....	36-38
2.4.6. AML BFM 98 Protokolü.....	39-40
<b>3. Gereçler ve Yöntem.....</b>	<b>41-46</b>
3.1. Çalışma grubu ve özellikleri.....	41-43
3.2. Çalışma grubunun değerlendirilmesi.....	43-46
3.3. İstatistiksel değerlendirme.....	46
<b>4. Bulgular.....</b>	<b>47-55</b>
4.1 Akut Lösemili Olgularda Geç Etkiler.....	48-50
4.2. Obezite.....	50-51
4.3. İnsülin Direnci.....	51
4.4. Hiperlipidemi.....	54
4.5. Hipotiroidi ve Pubertal Bozukluklar.....	54
4.6. Kemik Toksisitesi.....	55
4.7. Kardiyolojik Geç Etkiler.....	55
<b>5. Tartışma.....</b>	<b>56-65</b>
<b>6. Sonuçlar.....</b>	<b>66</b>
<b>7. Kaynakça.....</b>	<b>67-87</b>

## TABLolar DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Çocukluk çağı lösemilerinin görülme oranları.....	7
2	ALL’de risk sınıflama sistemi.....	8
3	ALL tedavi aşamaları.....	9
4	AML tedavi aşamaları.....	11
5	ALL’de sağkalım gösteren olgularda obezite ile ilişkili faktörler.....	13
6	Antrasiklin kardiyotoksitesisi oluşumunda etkili risk faktörleri.....	20
7	Vücut kitle indeksi sınıflandırma.....	44
8	Çocuklar ve adölesanlar için vücut kitle indeksi sınıflandırma.....	44
9	Çalışmaya katılan olguların özellikleri.....	48
10	Geç etkilerin gruplara göre dağılımı.....	49
11	Akut lösemi olgularındaki geç etkiler.....	50
12	Sık görülen geç etkiler ve kraniyal radyoterapi etkisi.....	50
13	Obez olguların dağılımı.....	52
14	İnsülin direnci olan olguların dağılımı.....	53

## KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloid lösemi
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
MSS	: Merkezi sinir sistemi
BK	: Beyaz küre
DM	: Diabetes Mellitus
VKİ:	: Vücut kitle indeksi
Gy	: Gray (Absorbe edilen radyasyonun birimi)
cGy	: Absorbe edilen radyasyonun birimi (1 Gy = 100 cGy)
Ara-C	: Sitarabin
6-MP	: 6- Merkaptopurin
GSH	: Glutasyon
EKO	: Ekokardiyografi
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
LH	: Lütein Yapıcı Hormon
LDL	: Low Density Lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL	: High Density Lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein
TG	: Trigliserit
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
DEXA	: Çifte Enerjili X Işını Absorpsiyometrisi
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
FS	: Fraksiyonel kısalma
IVRT	: İzovolemik relaksasyon zamanı
AT	: Akselerasyon zamanı
DT	: Deselerasyon zamanı
EVIT	: Erken diyastolik akım velositesi integrali
AVIT	: Geç diyastolik akım velositesi integrali
LVDD(cm)	: Sol ventrikül enddiyastolik çapı
LVDS(cm)	: Sol ventrikül endsistolik çapı
IVSD(cm)	: İnterventriküler septum diyastolik çapı

IVSS(cm)	: İnterventriküler septum sistolik çapı
LPWD(cm)	: Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı
LPWS(cm)	: Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı
Ao(cm)	: Aort kökü diyastolik çapı
LA/Ao	: Sol atriyum/Aort kökü oranı
KF(%)	: Kısalma fraksiyonu
EF(%)	: Ejeksiyon fraksiyonu
E dalgası maksimum velositesi(Ev)	: Erken diyastolik dalganın maksimum hızı
A dalgası maksimum velositesi(Av)	: Geç diyastolik dalganın maksimum hızı
E/A	: Ev/Av oranı
ET	: E Time (E dalgasının süresi)
AT	: A Time (A dalgasının süresi)
EdecT	: Deselerasyon zamanı

## **TEŞEKKÜR**

Eğitim sürem boyunca yetişmemde emeği geçen başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hale Ören olmak üzere tüm hocalarıma, tez danışmanım Prof. Dr. Gülersu İrken'e, değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Ece Böber'e ve Doç. Dr. şebnem Yılmaz'a, çalışmanın yürütülmesi aşamalarında katkılarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kır'a ve Uzm. Dr. Ulaş Karadaş'a, Pediatrik Hematoloji Yan Dal Uzmanları Uzm. Dr. Salih Gözmen'e, Uzm. Dr. Özlem Tüfekçi'ye ve Uzm. Dr. Tuba Karapınar'a, eğitim sürem boyunca sabır, anlayış ve sevgi gösteren aileme, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.



## ÖZET

### ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ OLGULARINDA

### ENDOKRİNOLOJİK VE KARDİYOLOJİK

### GEÇ ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Günümüzde lösemili çocuklarda sağkalımın belirgin arttığı ve bu olguların izleminde tedaviye bağlı geç yan etkiler gelişebildiği bildirilmektedir. Tedavide kullanılan kemoterapötik ajanlara ve radyoterapiye bağlı olarak büyüme geriliği, obezite, dislipidemi, insülin direnci, hipotiroidizm başta olmak üzere tiroid fonksiyon bozuklukları, puberte sorunları, infertilite, osteopeni/osteoporoz, kemikte avasküler nekroz, kardiyak toksisite, hipertansiyon, nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk, ikincil neoplazm geliştiği rapor edilmiştir. Bu nedenle lösemi hastalarının tedavinin geç etkileri açısından uzun süre takip edilmesi gereklidir. Bu çalışmanın amacı çocuk hematoloji kliniğimizde tedavisi tamamlanan akut lösemi olgularında uzun dönemde gelişebilecek endokrinolojik ve kardiyolojik geç etkilerin belirlenmesidir.

**Gereçler ve yöntem:** Lösemi tanısı aldığı tarihten itibaren en az beş yıl geçmiş, relaps gelişmemiş ve BFM protokolleri ile Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda tedavi edilmiş hastalar demografik özellikler, endokrinolojik geç etkiler (boy kısalığı, obezite, insülin direnci, dislipidemi, tiroid hastalığı, puberte sorunları, osteopeni/osteoporoz) ve kardiyolojik geç etkiler (hipertansiyon, kardiyomiyopati) açısından kesitsel olarak değerlendirildi. Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri yapıldı, vücut kitle indeksi belirlendi. Açlık kan şekeri ve insülin düzeyi, lipid düzeyleri, tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları değerlendirildi. Tanner puberte evresi belirlendi. DEXA (çifte enerjili X ışını absorpsiyometrisi) ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapıldı. Kan basıncı ölçüldü. Standart M-mode ve doppler ekokardiyografik incelemeler ile kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları belirlendi. İstatistiksel veriler SPSS 15.0 programı ile değerlendirildi. Ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılığı yansıtan değer olarak  $p<0.05$  seçildi.

**Bulgular:** Çalışmada ortalama yaşı 15 (7-30 yaş) olan, 23'ü (%54) kız, 20'si (%46) erkek ve akut lösemi tanısı aldığı tarihten itibaren takip süresi 5-17 yıl (ortalama  $8\pm 3,4$  yıl) arasında değişen beşi (%12) akut miyeloid lösemi ve 38'i (%88) akut lenfoblastik lösemi tanılı toplam 43 olgu değerlendirildi. Olguların 25'inde (%58) en az bir geç etki olduğu, 10

olguda (%23) ise birden fazla geç etki olduğu görüldü. Kırküç olgunun 10'unun (%23) fazla kilolu, altısının (%14) obez olduğu belirlendi. Tanı anında fazla kilolu ya da obez olanlarda ve tedavi bitiminde fazla kilolu ya da obez olanlarda son değerlendirmede obezite daha yüksek oranda görüldü. Tanı anında altı yaşın altında olanlarda obezitenin daha sık olarak görüldüğü belirlendi. Dokuz olguda (%21) insülin direnci saptandı. Obez ya da fazla kilolu olanlarda ve ailede tip 2 DM öyküsü bulunanlarda insülin direncinin daha yüksek oranda görüldüğü belirlendi. Sekiz olguda (%19) hiperlipidemi saptandı. Bir olguda (%2) prematür telarş görüldü, diğer olgularda pubertal gelişim normal olarak değerlendirildi. İki olguda osteopeni (%5), iki olguda femur başında avasküler nekroz (%5) saptandı ve avasküler nekroz nedeniyle bir hastaya (%2) kalça protezi uygulandığı belirlendi. Bir olguda (%2) hipotiroidi gelişmiş olduğu görüldü. Hiçbir olguda boy kısalığı gözlenmedi. Kardiyolojik geç etki olarak bir olguda (%2) hipertansiyon ve yine aynı olguda kardiyak hafif diastolik disfonksiyon olduğu belirlendi. Radyoterapi alanlarda ve almayanlarda geç etkilerin dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda olguların çoğunda en az bir geç yan etki olduğu görüldü. Tedavi öncesinde obez ya da fazla kilolu olanlarda ve tanı anında altı yaşından küçük olanlarda obezitenin daha sık olduğu belirlendi. Aile öyküsü olanlarda ve obez ya da fazla kilolu olanlarda insülin direncinin daha sık olarak görüldüğü saptandı. Diğer endokrin yan etkilerin az görülmesi olguların düşük doz radyoterapi ( $\leq 18$  Gy) almasına bağlandı. Kardiyotoksik yan etkinin az olguda çıkabileceği saptandı. Olgular lösemi tanısı aldıkları yaş, cinsiyet, uygulanan tedavi protokolünün özellikleri (özellikle içerdiği antrasiklin dozu, radyoterapi uygulama bölgesi ve dozu) göz önüne alınarak değerlendirilmeli, endokrinolojik ve kardiyolojik geç etkiler açısından takip edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Akut lösemi, çocukluk çağı, geç yan etkiler, kemoterapi

## SUMMARY

### ASSESSMENT OF ENDOCRINOLOGIC AND CARDIOLOGIC LATE EFFECTS AMONG SURVIVORS OF CHILDHOOD LEUKEMIA

**Objectives:** Survival rates for childhood acute leukemia have significantly improved and late effects of therapy have been described in leukemia survivors. Growth failure, obesity, cardiac toxicity, hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, thyroid gland disorders such as hypothyroidism, pubertal disorders, infertility, osteopenia/osteoporosis, avascular necrosis of the bone, neurocognitive dysfunctions and second neoplasms are reported as late effects. Childhood leukemia survivors should be followed up for long term late effects. The objective of this study is to identify the endocrinologic and cardiologic late effects of acute leukemia patients.

**Materials and Methods:** Patients treated for leukemia with BFM protocols in Dokuz Eylül University Department of Pediatric Hematology after at least five years of diagnosis were included in the study. Demographic features, endocrinologic late effects (growth failure, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, thyroid gland disorders such as hypothyroidism, osteopenia/osteoporosis, pubertal disorders) and cardiologic late effects (cardiac toxicity, hypertension) were evaluated cross sectionally in these patients. The study group was evaluated with anthropometric measurements, body mass index, laboratory testing of fasting glucose, insulin, serum lipids and thyroid functions. Pubertal stage was determined by using the Tanner criteria. Bone mineral densities were measured by DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry). Blood pressures were noted. Evaluation of cardiac systolic and diastolic functions were performed using standard M-mode echocardiography and tissue doppler imaging. Statistical data were evaluated by SPSS 15.0 software. Chi-square and Mann-Whitney U tests were used.  $P < 0.05$  was selected as the value reflecting the statistical significance.

**Results:** Of 43 acute leukemia survivors with a median age of 15 (range; 7-30 years), 23 (54%) were females and 20 (46%) were males. Five (12%) of the patients had acute myeloid leukemia and 38 (88%) of them had acute lymphoblastic leukemia. They had been off therapy for an average of eight years (range; 5-17 years, SD 3.4 years). At least one adverse event occurred in 25 (58%) of the 43 survivors, with 10 of them (23%) having multiple problems. Six (14%) of the survivors were obese and 10 (23%) of them were overweight. Subjects who were overweight or obese at the time of diagnosis and at

the end of therapy were more likely to be obese at last follow-up. Obesity was more frequently determined in patients who were younger than six years of age at the the time of diagnosis. Insulin resistance was observed in nine (21%) subjects. Insulin resistance was more frequently seen in subjects who are overweight or obese and who have family history of type 2 DM. Hyperlipidemia was detected in eight (19%) of the 43 survivors. Premature telarche was detected in one (2%) subject. None of the patients had short stature. Hypothyroidism was observed in one (2%) survivor. Two (5%) survivors had osteopenia. Avascular necrosis of femur head occurred in two (5%) survivors and one of them had arthroplasty. Cardiovascular abnormalities occurred in one (2%) of the subjects with hypertension and cardiac diastolic dysfunction. No statistically significant difference was determined for the distribution of late effects between subjects who received cranial radiotherapy or not.

**Conclusion:** In our study at least one adverse event occurred in most of the cases. Obesity was more frequently seen in patients who were overweight or obese before therapy and who were younger than six years of age at the time of diagnosis. Patients who were overweight or obese and who had a family history were more likely to have insulin resistance. The lower frequency of other endocrinologic late effects might be related to the low dose of cranial radiotherapy ( $\leq 18$  Gy). It is determined that cardiotoxic effects may occur in a few cases. Acute leukemia survivors should be followed up for the endocrinologic and cardiologic late effects with concerning sex and age at diagnosis, contents of the therapy such as anthracycline dose, radiotherapy dose and radiotherapy region.

**Key words:** Acute leukemia, chemotherapy, childhood, late effects

## **1.GİRİŞ VE AMAC**

### **1.1 Giriş**

Lösemi çocukluk çağında en sık görülen maliyn neoplazidir. Tedavideki gelişmelere bağlı olarak akut lenfoblastik lösemide (ALL) ve akut miyeloid lösemide (AML) sağkalım belirgin olarak artmıştır. Uzun dönem sağkalım gösteren olgu sayısının artması ile bu olgularda tedavinin geç etkilerinin takip edilmesi önem kazanmıştır.<sup>1</sup> Literatürde tedaviye bağlı olarak büyüme geriliği, obezite, dislipidemi, insülin direnci, hipotiroidizm başta olmak üzere tiroid fonksiyon bozuklukları, puberte bozuklukları, infertilite, osteopeni/osteoporoz, kemikte avasküler nekroz, kardiyak toksisite, hipertansiyon, nörokognitif fonksiyonlarda bozulma ve ikincil neoplazm geliştiği bildirilmiştir.<sup>2-7</sup> Sağkalım gösteren pediatrik olguların 2/3'ünde uzun dönemde tedaviye bağlı geç etki görülmektedir.<sup>8</sup>

Kraniyal radyoterapinin hipotalamus üzerindeki etkileri nedeniyle bu hastalarda büyüme hormonu salınımı etkilenebilir ve buna bağlı olarak büyüme hormonu yetmezliği ya da eksikliği ortaya çıkabilir. Bu nedenle hedef boya ulaşamama ya da boy kısalığı görülebilmektedir.<sup>9</sup>

Hipotalamus ventromedial çekirdekteki doyma merkezinin hasarı, leptin duyarsızlığı, büyüme hormonu eksikliği, glukokortikoid ve alkilleyici ajanlar gibi kemoterapötikler ve psikososyal problemlere bağlı olarak bu hastalarda obezite geliştiği düşünülmektedir.<sup>6</sup>

Sağkalım gösteren çocukluk çağı lösemi olguları obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci açısından değerlendirildiğinde olguların %65'sinde en az birinin mevcut olduğu görülmüş, kraniyal radyoterapi alan grubun bu açıdan daha yüksek risk taşıdığı belirtilmiştir.<sup>10</sup> Büyüme hormonu eksikliği bu olgularda abdominal obezite ve metabolik sendrom gelişmesinde önemli rol oynamaktadır.<sup>7</sup>

Kraniyal radyoterapinin özellikle kızlarda erken puberteye neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>11</sup> Kraniospinal radyoterapi ve abdominal radyoterapinin gecikmiş puberte ve gonadal yetmezlikle ilişkili olduğu, tedavide kullanılan alkilleyici ajanların da gonadal yetmezliğe neden olabileceği belirtilmiştir.<sup>12,13</sup>

Tedaviye bağlı bu olgularda hipotiroidizm başta olmak üzere tiroid fonksiyon bozuklukları gelişebilmektedir.<sup>14</sup>

Uzun süreli sağkalım gösteren akut lösemi olgularında kraniyal radyoterapi, yüksek doz metotreksat, glukokortikoid kullanımı ve azalmış fiziksel aktivite nedeniyle kemik mineral yoğunluğunun azaldığı, bu nedenle osteopeni gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Kemik mineral yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak bu olgularda kemiklerde kırıklar, kifoz, lordoz, skolyoz, kas-iskelet ağrılarını, femur başı nekrozu görülebilmektedir.<sup>15-18</sup>

Obezite, dislipidemi, insülin direnci, metabolik sendrom, antrasiklinlere bağlı geç başlangıçlı sol ventrikül disfonksiyonu, metotreksata bağlı homosistein düzeyinde artma ile gelişen endotel hasarı nedeniyle lösemi olgularında kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmıştır.<sup>19</sup>

Çocukluk çağı akut lösemi olgularında tedavideki gelişmelere bağlı olarak sağkalımın artmış olması ve bu olgularda tedaviye bağlı önemli geç etkiler görülmesi nedeniyle, olguların tedavinin olası geç etkileri açısından uzun süre takip edilmeleri gereklidir.

## **1.2 Amaç**

Bu çalışma ile çocukluk çağı akut lösemi olgularında tedavinin endokrinolojik ve kardiyolojik geç etkilerinin belirlenmesi, bu doğrultuda tedavisi tamamlanan, relaps gelişmeyen, kök hücre nakli uygulanmayan ve tanı tarihinden bu yana en az beş yıl geçmiş akut lösemi olgularının boy kısalığı, obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipotiroidizm başta olmak üzere tiroid fonksiyon bozuklukları, puberte bozuklukları, osteopeni/osteoporoz, hipertansiyon ve kardiyak toksisite açısından değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Dokuz Eylül Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda BFM protokolleri ile tedavi edilen ve relaps yapmamış akut lösemi hastalarındaki geç etkileri belirlemek amacıyla fizik muayene ve tetkik sonuçlarının değerlendirilmesi, bu hastaların uzun dönem izlemi ile elde edilecek olan verilerin ve gelişen geç etkilerin bilinmesiyle izlem süresi, izlemde dikkat edilmesi gereken önemli noktaların belirlenmesi planlanmaktadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

Çocuklukta en sık görülen kanser tipi lösemilerdir. Çocukluk çağı kanserleri içinde tüm yeni vakaların %41'ini lösemiler oluşturmaktadır ve büyük çoğunluğu akut lösemilerdir. Çocukluk çağı lösemilerinin tür ve görülme oranları Tablo 1'de verilmiştir.<sup>20</sup>

**Tablo 1. Çocukluk çağı lösemilerinin görülme oranları**

<b>Lösemnin türü</b>	<b>Görülme oranı</b>
Akut lenfoblastik lösemi	%77
Akut myeloid lösemi	%11
Kronik myeloid lösemi	%2-3
Juvenil kronik myeloid lösemi	%1-2
Sınıflandırılmayan lösemiler	%7-9

Risk grubuna uygun, yoğun kemoterapi, radyoterapi protokolleri ve destek tedavilerindeki gelişmelere bağlı olarak ALL'de beş yıllık sağkalım 1960'lı yıllarda %30 iken dramatik olarak artmış ve %80-86'ya ulaşmıştır.<sup>21,22</sup> AML'de beş yıllık sağkalım oranları ALL'ye göre daha yavaş bir hızla artmış ve %60'a ulaşmıştır.<sup>23</sup>

### **2.1. ALL Tedavisi**

ALL'de bazı klinik ve laboratuvar parametreler (yaş, lökosit sayısı, MSS -merkezi sinir sistemi- tutulumu ya da ekstramedüller tutulumun olup olmaması, lösemnin özellikleri –immüfenotip ve sitogenetik özellikler-, tedaviye erken yanıt) hastanın taşıdığı riski belirlemede öneme sahiptir. Belirlenen risk gruplarına göre tedavi protokolleri geliştirilmiştir.<sup>24</sup> Risk grupları Tablo 2'de belirtilmiştir.<sup>25</sup>

**Tablo 2. ALL’de Risk Sınıflama Sistemi**

Risk Grubu	Özellikleri
Düşük (Standart risk grubu gibi tedavi edilir)	>1 ve <10 yaş BK (Beyaz küre) <50 000/mm <sup>3</sup> tel-AML ya da trizomi 4, 10, 17
Standart	>1 ve <10 yaş BK<50000/mm <sup>3</sup> tel-AML ya da trizomi 4, 10, 17 olmaması
Yüksek risk	>10 yaş BK≥ 50 000/mm <sup>3</sup> MSS ya da testiküler tutulum MLL translokasyonu
Çok yüksek risk	Philadelphia kromozomu t(9;22) Hipodiploidi İndüksiyon ile remisyon olmaması

Yüksek risk grubunda olma, tedaviye erken yanıtın iyi olmaması, indüksiyonun ilk iki haftasından sonra persistan minimal rezidüel hastalık olması durumunda daha yoğun kemoterapi programları uygulanır ve allojenik kök hücre nakli düşünülür. Bir çok merkezde ALL tedavisinde indüksiyon (kısa dönem ve yoğun kemoterapi; yüksek doz metotreksat, sitarabin, siklofosfamid, deksametazon, prednizolon, vinkristin kullanılır), rezidüel lösemiye yok etmek için konsolidasyon, merkezi sinir sistemi profilaksisi-eradikasyonu, idame tedavi kullanılır. ALL tedavi aşamaları Tablo 3’de belirtilmiştir.<sup>26</sup>



### **Tablo 3. ALL tedavi aşamaları**

---

1. Destek tedavisi
  2. Kemoterapi
    - İndüksiyon
    - MSS lösemisi profilaksi ve tedavisi
    - Konsolidasyon
    - İdame
  3. Radyoterapi
    - MSS profilaksisi / tedavisi
  4. Kök hücre transplantasyonu
- 

#### **2.1.1. Destek Tedavisi**

Destek tedavisi; enfeksiyonlara karşı profilaksi ve tedavi, febril nötropeni ile mücadele, hematolojik replasman, tümör lizis sendromuna uygun medikal yaklaşım, DİK (disemine intravasküler koagülasyon) gibi acil durumlara müdahale, ağrı, kusma gibi ciddi semptomların giderilmesi, hasta ve ailesine psikososyal destek, gerektiğinde total parenteral nutrisyon, yan etkilerin engellenmesi veya azaltılması şeklinde sağlanır.<sup>27</sup>

#### **2.1.2. İndüksiyon**

Amaç remisyonun (kemik iliğinde blast sayısını %5'in altına indirmek) ve normal hematopoezin sağlanmasıdır. İndüksiyon sırasında dört-altı hafta süreyle en az üç sistemik kemoterapötik (glukokortikoidler, vinkristin, asparaginaz bazen ek olarak antrasiklin) ve intratekal tedavi (metotreksat ve sitarabin) uygulanmaktadır.<sup>27</sup>

#### **2.1.3. Konsolidasyon**

Bu aşamada amaç rezidü blastların ortadan kaldırılmasıdır. İndüksiyondaki ilaçlarla çapraz direnç oluşturmeyen ilaçlar kullanılır. Genellikle bu dönemde MSS tutulumuna yönelik profilaktik veya tedavi amaçlı radyoterapi uygulanır.<sup>28</sup>

#### **2.1.4. MSS Profilaksi ve Tedavisi**

Sistemik tedavi ile ilaçlar standart dozlarda MSS'ne geçmediğinden, lösemik blastlar MSS'de sekestre olmakta ve daha sonra sistemik relapsa yol açmaktadır. Bu nedenle başlangıçta MSS tutulumu yok ise profilaktik, var ise terapötik amaçla tedavi uygulanır. Profilaktik amaçla yüksek doz metotreksat ve/veya Ara-C (sitarabin) veya intratekal metotreksat ve kraniyal radyoterapi uygulanır. Terapötik amaçla üçlü intratekal tedaviye (metotreksat, Ara-C, hidrokortizon) ek olarak kraniyal ve/veya spinal radyoterapi verilir.<sup>28</sup>

#### **2.1.5. İdame Tedavisi**

ALL tedavisi idame tedavi ile birlikte toplam iki yılda ya da bazı protokollerde daha uzun sürede tamamlanır. İdame tedavide günlük 6-MP (merkaptopurin) ve haftalık metotreksat kullanılır. Bazı protokollerde idame tedaviye glukokortikoid, vinkristin ve intratekal tedavi eklenmiştir.<sup>28</sup>

#### **2.1.6. Kök Hücre Transplantasyonu**

ALL'de yüksek riskli grupta (örn: tam remisyona girmeyen, Philadelphia kromozomu mevcut) ilk remisyonda, diğer hastalarda ikinci remisyonda; AML'de ilk remisyonda önerilmektedir.<sup>29</sup>

#### **2.2. AML Tedavisi**

AML'de de riske uygun tedavi stratejisi uygulanmaktadır. Hastalar hücre morfolojisi, sitogenetik, moleküler genetik özellikler ve tedavi yanıtına göre standart ya da yüksek risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır. Tedavi aşamaları Tablo 4'de gösterilmiştir.<sup>23</sup>

#### **Tablo 4. AML tedavi aşamaları**

---

1. Destek tedavisi
  2. Kemoterapi
    - İndüksiyon
    - Konsolidasyon
    - Yoğunlaştırma
    - MSS lösemisi profilaksi ve tedavisi
    - İdame
  3. Radyoterapi
    - MSS profilaksi / tedavisi
  4. Kök hücre transplantasyonu
- 

İndüksiyon, konsolidasyon ve yoğunlaştırma kemoterapisinde yüksek doz sitarabin, mitoksantron, idarubisin, intratekal sitarabin kullanılmakta; idame thioguanin, sitarabin ile yapılmaktadır.<sup>23</sup>

### **2.3. Akut Lösemi Tedavisinin Geç Etkileri**

Akut lösemide sağkalım gösteren olgu sayısının artması ile bu olgular uzun süre izlenebilmiş ve literatürde bu olgularda tedaviye bağlı geç etkiler bildirilmiştir. Büyüme geriliği, obezite, dislipidemi, insülin direnci, hipotiroidizm başta olmak üzere tiroid fonksiyon bozuklukları, puberte bozuklukları, infertilite, osteopeni/osteoporoz, kemikte avasküler nekroz, hipertansiyon, kardiyak toksisite, nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk ve ikincil neoplazm gelişimi literatürde bildirilen geç etkilerdir.<sup>1-7</sup>

#### **2.3.1. Boy kısalığı**

Boy kısalığı çocukluk çağında akut lösemi tedavisi alan olgularda geç etki olarak karşımıza çıkmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapinin boy uzamasını etkilediği, tedavi kesiminden hemen sonra büyüme hızının arttığı, kemoterapi ve radyoterapiye erken yaşta (beş yaşın altında) maruz kalındığında büyümenin daha fazla etkilendiği, kızlarda bu etkinin daha belirgin olduğu, özellikle kranial radyoterapi alanlarda büyüme hormonu eksikliği gelişebildiği belirtilmiştir.<sup>8</sup> Radyoterapiye bağlı büyüme hormonu salınımı

etkilenebilir, büyüme hormonu eksikliği görülebilir. Buna bağlı olarak hedef boya ulaşamama ortaya çıkabilir. Çoğu olguda hedef boydaki azalma orta derecededir ve büyüme hormonu replasmanı yapılmaz.<sup>9</sup> Bir çalışmada ALL tedavisi ve kraniyal radyoterapi uygulanmış olguların uzun dönemde %79'unda spontan büyüme hormonu salınımının etkilendiği, %47'sinde büyüme hormonu yetersizliği olduğu; kraniyal radyoterapi almayan olgularda ise büyüme hormonu salınımının etkilendiği gösterilmiştir.<sup>9</sup> Kraniyal radyoterapinin hangi mekanizma ile boy kısalığına yol açtığı tam olarak açıklanamasa da büyüme hormonu salınımının etkilenebilmesine ve kraniyal radyoterapi alan kızlarda pubertenin daha erken yaşta başlamasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>4</sup> Büyüme hormonu radyoterapinin etkisine karşı en duyarlı olan hipofiz hormonudur<sup>30,31</sup> ve büyüme hormonu eksikliği gelişme riski tedavide kullanılan radyasyon dozu ile ilişkilidir.<sup>32</sup> Kraniyospinal radyoterapi ve tüm vücut ışınlanması da iskelet gelişimi üzerine olan etkileri nedeniyle büyümeyi olumsuz yönde etkilemektedir.<sup>33,34</sup> Büyüme hormonunun hücre proliferasyonuna neden olduğu için ALL'de relapsa ya da ikincil kanser gelişimine yol açabileceği düşünülmüştür. Ancak akut lösemi tedavisi ve büyüme hormonu replasmanı alanlarda rekürrens almayanlara oranla daha sık değildir.<sup>35,36</sup> Akut lösemi ve Hodgkin dışı lenfoma nedeniyle tedavi almış ve büyüme hormonu replasmanı uygulanmış 119 kişi ile yapılan bir çalışmada altı olguda ikincil kanser geliştiği görülmüş, ancak ikincil kanser gelişme riskinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya gerek duyulduğu belirtilmiştir.<sup>37</sup>

### 2.3.2. Obezite

Obezite çocuk ve adölesanlar için giderek daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda obezite insidansı 1970'de %5 iken 2006'da %16.3 saptanmıştır.<sup>38</sup> Türkiye'de yapılan iki çalışmada obezite ve fazla kilolu olma durumunun prevalansı sırasıyla Ege Bölgesi'nde yapılan çalışmada %3.7 ve %12.2, Karadeniz Bölgesi'nde yapılan çalışmada %6.1 ve %10.3 olarak bildirilmiş,<sup>39,40</sup> obezitenin Türkiye için de önemli ve büyüyen bir sağlık sorunu olduğu vurgulanmıştır.<sup>41</sup> Obezite aynı zamanda kanser tedavisinin bilinen, önemli bir geç etkisidir. Çalışmalar özellikle kemoterapi, kraniyal radyoterapi, cerrahi gibi hipotalamus-hipofiz aksını etkileyebilecek tedavi yöntemleri uygulanan akut lösemi ve beyin tümörü olan hastalar üzerinde yoğunlaşmıştır.<sup>42</sup> Oeffinger ve arkadaşları  $\geq 20$  Gy kraniyal radyoterapi almanın obezite ile ilişkili olduğunu ve ALL tedavisi alan kadınlarda %23.2, erkeklerde %20.1

oranında obezite görüldüğünü belirtmiştir.<sup>43</sup> Ross ve arkadaşları leptin reseptör gen polimorfizminin ALL tedavisi alan kadınlarda obeziteye neden olabileceğini öne sürmüştür.<sup>44,45</sup> Meacham ve arkadaşları uzun dönem sağkalım gösteren 1665 ALL olgusu ile yaptıkları çalışmada kadınlarda %18.5, erkeklerde %16.5 oranında obezite bildirmişlerdir.<sup>46</sup> Obezite patogenezinde hipotalamus ventromedial çekirdekdeki doyma merkezi hasarının, leptin duyarsızlığının, büyüme hormonu eksikliğinin, glukokortikoid ve alkilleyici ajanlar gibi kemoterapötiklerin, psikososyal problemlerin rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>6</sup> Akut lenfoblastik lösemide sağkalım gösteren olgularda obeziteye neden olan faktörler Tablo 5’de gösterilmiştir.<sup>6</sup>

### **Tablo 5. ALL’de sağkalım gösteren olgularda obezite ile ilişkili faktörler**

---

Büyüme hormonu eksikliği/ Hipotalamik hasar

Kraniyal radyoterapi (12-24 Gy) nedeniyle

Kemoterapi nedeniyle (daha az sıklıkla)

Leptin regülasyonunun bozulması

Prematür adipozite geri dönüşü (Premature adiposity rebound)

Diğer mekanizmalar

Ailesel özellikler

Diyet ile ilgili özellikler

Sedenter yaşam

Azalmış fiziksel aktivite

---

Akut lösemi tedavisinin ilk dört haftasında glukokortikoid kullanımına bağlı vücut ağırlığı artar ve vücut kompozisyonu değişir. Kranial radyoterapi sonrası büyüme hormonu eksikliği en sık görülen endokrin bozukluktur. Büyüme hormonu sadece büyüme üzerine etkili değildir ve eksikliğinde viseral obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol düzeyi, hipertansiyon ve koagülopati görülebilir.<sup>47</sup> Kranial radyoterapi ve obezitenin ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>6</sup> Özellikle beş yaşın altında tedavi alanlarda, kızlarda, 20 Gy’den fazla kraniyal radyoterapi alanlarda obezite riski artmaktadır.<sup>43,48</sup> Kranial radyoterapi etkisi doza bağlı olarak artmaktadır. Onsekiz Gy ve 24 Gy dozunda radyoterapi alan gruplar karşılaştırıldığında 24 Gy dozunda tedavi alanlarda vücut kitle indeksinde daha belirgin değişiklik olduğu görülmüştür.<sup>49</sup> Kranial radyoterapi almayan ya da düşük dozda alan olgularda da obezite, metabolik sendrom ve büyüme hormonu

eksikliği görülebilmektedir.<sup>50</sup> Glukokortikoidlerin ağırlıklı olarak kullanıldığı kemoterapi yağ oksidasyonunu azaltarak tedavi başlangıcı ve sonunda kilo alımına neden olmaktadır. Akut lösemide sağkalım gösteren olgularda kemoterapi tek başına obezite ve metabolik sendrom için risk oluştururken kraniyal radyoterapi ile birlikte bu risk artmaktadır.<sup>51-57</sup>

Leptin başlıca yağ dokusundan salgılanan, dolaşımdaki düzeyi toplam vücut yağ kitlesi ile doğru orantılı olan ve hipotalamus üzerindeki etkisi ile öğün, iştah, enerji kullanımını düzenleyen bir hormondur.<sup>51,58</sup> Akut lösemide sağkalım gösteren olgularda leptin regülasyonunun bozulması, leptin direnci, kadınlarda leptin reseptör polimorfizmi<sup>44</sup> nedeniyle obezite gelişebildiği öne sürülmüştür.<sup>6</sup> Leptin düzeyinin ALL tedavisi sırasında ve sonrasında vücut kitle indeksi ile belirgin ve pozitif yönde ilişkili olduğu, ancak yaş ve kraniyal radyoterapi dozu ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir.<sup>59-62</sup> Hiperleptineminin patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır ancak büyüme hormonu eksikliği ya da radyasyona bağlı hipotalamik hasar nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir.<sup>60,62</sup> Çocuklukta adipozite geri dönüş zamanının erişkin dönemdeki obezite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Adipozite geri dönüş zamanı çocukta vücut kitle indeksi ve diğer adiposite indekslerinin en düşük düzeye ulaştıktan sonra tekrar artmaya başladığı dönemdir. Genellikle beş ile yedi yaşlar arasında gerçekleşir.<sup>58</sup> Erken adipozite geri dönüşü görülen durumlarda (düşük doğum ağırlığı olanlarda süt çocukluğu döneminde hızlı kilo alımı, konjenital hipotiroidizm) çocukluk ve erişkin dönemde obezite riski artmaktadır. ALL'nin sık olarak üç ile beş yaşları arasında görülmesi nedeniyle ve kemoterapinin özellikle ilk dört haftasında verilen yüksek dozda kortikosteroid, kraniyal radyoterapi etkisiyle bu olgularda erken adipozite geri dönüşü görülmektedir.<sup>54,56,59</sup> Erken adipozite geri dönüşü sağkalım gösteren lösemi olgularında obezitenin nedenlerinden biri olabilir.<sup>6</sup>

Akut lösemi tedavisi sırasında kilo alımı aynı zamanda fiziksel aktivitenin azalmasına bağlıdır.<sup>6</sup> Kortikosteroidlere bağlı miyopati,<sup>63,64</sup> eklem<sup>65</sup> ve kemik hasarı,<sup>66</sup> vinkristine bağlı periferik nöropati<sup>67</sup> nedeniyle, ayrıca hospitalizasyon ve immün supresyon dönemlerinde fiziksel aktivite azalabilir.<sup>7</sup> Kötü beslenme alışkanlıkları ve sedenter yaşam obezite için risk oluşturan diğer durumlardır.<sup>7</sup>

Brezilya'da yapılan iki çalışmada kraniyal radyoterapi ve kemoterapi almalarına rağmen akut lösemi olgularında vücut kitle indeksinde belirgin değişiklik saptanmamış; bu sonucun olguların ekonomik durumu ve diyetlerinin yağdan fakir olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.<sup>61,68</sup> Maternal obezitenin akut lösemi sonrası sağkalım gösteren olgularda obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>69,70</sup> Sağkalım gösteren olgularda cinsiyetin ve tanı anındaki yaşın obezite için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Kadınlarda

ve erken yaşta tedavi alanlarda obezite riski artmıştır.<sup>69,72</sup> Bu çalışmalar vücut ağırlığının aynı zamanda genetik özellikler, ırk, cinsiyet ve çevresel faktörlere bağlı olduğu görüşünü desteklemektedir.<sup>69-72</sup>

### **2.3.3. Hipertansiyon, Bozulmuş Glukoz Metabolizması, Dislipidemi**

Sağkalım gösteren akut lösemi olgularında ‘obezite, hipertansiyon, bozulmuş glukoz metabolizması ve dislipidemi’ kriterlerinden üç ya da daha fazlasının birlikte bulunması olarak tanımlanan metabolik sendrom gelişme riski artmıştır.<sup>10,73,74</sup> Bu sendrom ise erişkinde tip 2 DM (diyabetes mellitus) ve koroner arter hastalığı ile ilişkilidir.<sup>75</sup> Kranial radyoterapi alan ve almayan çocukluk çağı lösemi olguları obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci açısından değerlendirildiğinde olguların %65’inde en az birinin mevcut olduğu görülmüş, kranial radyoterapinin alan grubun bu açıdan daha yüksek risk taşıdığı belirtilmiştir.<sup>10</sup> Büyüme hormonu eksikliği bu olgularda abdominal obezite ve metabolik sendrom gelişmesinde önemli rol oynamaktadır.<sup>7</sup> Kranial radyoterapi alan lösemi olgularını kontrol grubu ile karşılaştıran bir çalışmada lösemi olgularında vücut kitle indeksi, plazma insülin, glukoz, LDL kolesterol, trigliserid, leptin düzeyleri daha yüksek, HDL kolesterol düzeyi daha düşük saptanmıştır.<sup>76</sup> Başka bir çalışmada sağkalım gösteren lösemi olgularının %17’sinde metabolik sendrom saptandığı, kranial radyoterapi alanlarda metabolik sendrom gelişme riskinin daha yüksek ve bu olgularda büyüme hormonu seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle büyüme hormonu seviyesinin metabolik bozukluklar ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.<sup>54</sup> Sağkalım gösteren lösemi olgularında büyüme hormonu eksikliği, tiroid disfonksiyonu, hipogonadizm, hipomagnezemi ve fiziksel inaktivite nedeniyle metabolik sendrom geliştiği düşünülmektedir.<sup>47</sup>

Büyüme hormonu eksikliği radyoterapi ve kemoterapi gibi kanser tedavi yöntemleri nedeniyle ortaya çıkabilmektedir. Büyüme hormonu sadece lineer büyüme üzerine etkili değil aynı zamanda metabolizma üzerine de etkilidir. Bu nedenle eksikliğinde HDL kolesterolde düşme, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve koagülopati görülebilir. Büyüme hormonu eksikliğinin sağkalım gösteren lösemi olgularında metabolik sendrom gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>47</sup> Kraniospinal radyoterapi sırasında boyun bölgesine radyoterapi alan ve tüm vücut ışınlanması uygulanan hastalarda tiroid disfonksiyonu gelişebilir. Hipotiroidizm kalp üzerine ve serum lipidleri üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadır.<sup>77</sup>

Östrojen ve testosteron vücut kompozisyonu, lipid metabolizması, vasküler tonus ve kan basıncının düzenlenmesinde etkilidir. Bu nedenle radyoterapi ve kemoterapi etkisi nedeniyle gelişebilen hipogonadizm metabolik sendroma neden olabilir.<sup>77-79</sup> Sitotoksik kemoterapötikler ya da akut lösemi tedavisi başladıktan sonra uyarılan kemik yapımı için ekstraselüler alandan kemiğe alınan magnezyum nedeniyle hipomagnezemi gelişebilir. Magnezyum düzeyinin insülin duyarlılığı ve vasküler tonus üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Eksikliğinde insülin direnci, hipertansiyon, atheroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığı belirtilmiştir.<sup>77</sup> Egzersizin enflamatuar yanıtı azaltıcı ve insülin duyarlılığı üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle fiziksel inaktivite durumu metabolik sendrom gelişmesine katkıda bulunmaktadır.<sup>80</sup>

#### **2.3.4. Tiroid fonksiyon bozuklukları**

Baş ve boyun bölgesine radyoterapi alma ve kemoterapi tiroid bezi ile ilgili komplikasyon gelişimi için risk faktörüdür. Sağkalım gösteren lösemi olgularında tiroid bezi ile ilgili en sık ortaya çıkan geç etki hipotiroidizmdir. Bu olgularda hipertiroidizm ve tiroid tümörlerinin de genel nüfusa göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>81,82,83</sup> Profilaktik kraniyal ya da kraniyospinal radyoterapi sonrası primer ve sekonder hipotiroidizm gelişimi bildirilmiştir.<sup>84,85</sup>

#### **2.3.5 Pubertal bozukluklar, infertilite**

Akut lösemi en sık üç ile beş yaşları arasında görüldüğünden olgular tedavi aldıklarında genellikle prepubertal dönemdedirler. Sistemik ve intratekal tedavinin hipotalamus hipofiz aksını nasıl etkilediği tam olarak açıklanamamış ancak kraniyal radyoterapinin özellikle kızlarda erken puberteye neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>11</sup> Ancak sağkalım gösteren lösemi olgularının çoğunda menarşın beklenen yaşta başladığı belirtilmiştir.<sup>13,86</sup> Siklofosamid gibi alkilleyici ajanlar nedeniyle gonadal toksisite oluşabileceği bilinmektedir. Ancak akut lösemi tedavisinde kullanılan kümülatif doz genellikle kalıcı gonad hasarı ile ilişkili olduğu bildirilen dozdan daha düşüktür. Yüksek dozda alkilleyici ajan ile tedavi alan, kök hücre nakli ve tüm vücut ışınlanması yapılan olgularda hipogonadizm gelişme riski daha fazladır.<sup>87,88</sup> Testiküler hastalığı olanlarda kullanılan testiküler radyoterapi nedeniyle infertilite gelişebilir. Akut lösemi tedavisinde kullanılan kraniyal radyoterapi kümülatif dozu nadiren santral gonadotropin eksikliği ile



ilişkili olan  $\geq 40$  Gy dozuna ulaşmaktadır. Ancak kraniyospinal radyoterapi orta derecedeki dozlarda dahi overler ve uterus üzerinde direkt hasara neden olabilmektedir.<sup>89,90</sup> Spinal radyoterapi alan olgularda gecikmiş menarş ve primer gonadal disfonksiyon ile uyumlu olarak gonadotropin seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir.<sup>89,91</sup> Sağkalım gösteren tüm lösemi olgularının puberte boyunca Tanner evrelemesi takip edilmesi, pubertal gelişim ile ilgili bir sorun saptandığında laboratuvar tetkiklerinin (FSH, LH, estradiol ve testosteron) yapılması önerilmektedir. Standart akut lösemi tedavi protokolü uygulanan olgularda prematür ovaryen yetmezlik gelişmesi beklenmezken relaps tedavisi ve kök hücre nakli uygulanan olgularda prematür ovaryen yetmezlik gelişme riskinin belirlenmesi için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.<sup>7</sup>

### 2.3.6. Kemik Toksisitesi

Kemik mineral yoğunluğunda azalma ve osteonekroz (avasküler nekroz) akut lösemi tedavisi ve özellikle tedavide uzun süreli kortikosteroid kullanımı ile ilişkilidir. Osteonekroz azalmış kan akımı ve kemik iliği iskemisi nedeniyle kemiğin kaybı, buna bağlı ağrı ve immobilité ile karakterize bir durumdur. Kortikosteroidler direkt olarak osteoblast ve matür osteosit apoptozisini indüklerken indirekt olarak da kemik iliğinin yağ içeriğini arttırıp yağ embolizasyonuna yol açar.<sup>92,93</sup> Asparaginaz koagülasyon bozukluğuna neden olarak trombofiliye benzer bir şekilde osteonekroz gelişimine katkıda bulunabilir.<sup>94,95</sup> Osteonekroz ile ilişkili risk faktörleri tedavinin daha geç yaşta (>10 yaş) alınması ve yüksek kümülatif steroid dozudur. Diğer risk faktörleri beyaz ırk ve prednizolon yerine deksametazon kullanımınıdır.<sup>96</sup> Her iki cinsiyet de etkilenir ancak erkeklerde (16-20 yaş) kızlara (15-19 yaş) oranla pubertenin erkeklerde daha geç yaşta başlaması nedeniyle daha geç yaşta görülür. Ağrı osteonekrozun başlıca semptomudur ancak hastalığın ciddiyetinin göstergesi değildir. Hastalar aynı zamanda eklem efüzyonu ile başvurabilir. Semptomlar genellikle tedavinin ikinci ve üçüncü yılında başlar.<sup>97,98</sup> Hastaların %90'ında ağırlık taşıyan eklemler etkilenir. Diz ve kalça en sık tutulan eklemlerdir. Hastaların %75'inden fazlasında birden çok eklem tutulur.<sup>97,99</sup> Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) osteonekrozu belirlemede en iyi yöntemdir ve semptomlar başlamadan önce osteonekroz saptanabilir.<sup>95,99,100</sup> Ancak osteonekrozun radyolojik olarak saptandığı hastaların tümünde semptom ve eklem destrüksiyonu gelişmediği için MRG ile tarama yapılması henüz tartışmalıdır.<sup>101</sup>

Çalışmalarda sağkalım gösteren lösemi olgularında genel nüfusa göre kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>102-104</sup> Azalmış kemik mineral yoğunluğu sadece akut morbidite ile ilişkili değil, erken yaşta kırık riskini arttırdığı için aynı zamanda uzun dönem morbidite ile ilişkilidir. Kortikosteroidler osteoblast aktivitesini inhibe ederek, kemik rezorpsiyonunu arttırarak, büyüme hormonu / insülin benzeri büyüme faktörü 1 aksını etkileyerek, kas gücünü azaltarak, barsak ve böbrek düzeyinde kalsiyum emilimini etkileyerek kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olur.<sup>105,106</sup> Metotreksat osteoblastlar için sitotoksiktir ve kortikosteroidler ile sinerjik etki gösterir. Hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliği gibi endokrinopatiler de kemik mineral yoğunluğunun azalmasına neden olabilir.<sup>107</sup> Kortikosteroid ve metotreksat ile tedavi edilen ya da kök hücre nakli uygulanan hastaların kemik mineral yoğunluğunun tedaviye başladığında ve uzun dönem takipte dual X ray absorpsiyometre ya da kantitatif bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmesi önerilir. Kemik mineral yoğunluğunun en yüksek olduğu dönemden (genellikle üçüncü dekat) önce problemin saptanması ile diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri yapılabilir. Tedavi olarak egzersiz, diyet ile yetersiz miktarda alınıyorsa kalsiyum ve D vitamini desteği, altta yatan hipogonadizm ve büyüme hormonu eksikliği gibi durumların ortadan kaldırılması önerilmektedir.<sup>108</sup> Sağkalım gösteren olgulara sigara, alkol, aşırı kafein alımından uzak durulması, bunların kemik mineral yoğunluğunu kötü yönde etkileyebileceği anlatılmalıdır. Kemik mineral yoğunluğu eksikliği ciddi derecede olanlar endokrinoloji uzmanı tarafından etiyoloji ve kalsitonin, bifosfonat gibi farmakolojik tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmelidir.<sup>108</sup>

### **2.3.7. Kardiyak Toksikite**

Uzun süreli sağkalım gösteren çocukluk çağı lösemi olgularında kemoterapötikler ve tedaviye bağlı görülebilecek geç etkiler olan obezite, fiziksel inaktivite, dislipidemi, insülin direnci, metabolik sendrom nedeniyle kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmıştır. Çalışmalar bu olgularda kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite riskinin artmış olduğunu göstermiştir.<sup>19</sup>

Obezite kardiyovasküler hastalıklar için bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir. Akut lösemi olgularında kraniyal radyoterapi, steroid içeren kemoterapi gibi nedenler ile obezite sık görülmekte, obezite bu olgularda kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunmaktadır.<sup>10</sup>

Psikososyal nedenler, obezite<sup>10</sup>, vinkristine bağlı periferik nöropati,<sup>109,110,111</sup> büyüme hormonu eksikliğine bağlı kas gücünde azalma,<sup>112,113</sup> kraniyal radyoterapiye bağlı denge ve postür kontrolünün etkilenmesi<sup>114,115</sup> nedeniyle akut lösemi olgularında fiziksel aktivite azalmakta ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmaktadır.<sup>10</sup>

Fiziksel aktivitenin azalması, obezite, büyüme hormonu eksikliği nedeniyle lösemi olgularında insülin direnci, dislipidemi ve metabolik sendrom gelişebilmekte ve kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmaktadır.<sup>10</sup>

ALL tedavisinde kullanılan metotreksat plazma homosistein düzeyini yükseltmektedir. Orta derecede hiperhomosisteinemi ( $\geq 15$   $\mu\text{mol/L}$ ) kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Plazma homosistein düzeyinin yükselmesi endotel fonksiyonlarını bozar ve vasküler endotel üzerinde oksidatif hasar ile enflamatuvar yanıtı yol açarak atherogenezise katkıda bulunur.<sup>19</sup> Çalışmalarla metotreksat tedavisi sırasında homosistein düzeyinin geçici olarak yükseldiği gösterilmiştir.<sup>116,117,118</sup> Hayatın erken döneminde metotreksat tedavisine bağlı tekrarlayan homosistein yükseklikleri ile oluşan endotel hasarı kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bu risk daha sonra gelişen dislipidemi ve insülin direnci ile birlikte belirgin olarak artmaktadır.<sup>19</sup>

Antrasiklinler (doksorubisin, daunorubisin, epirubisin ve idarubisin) çocukluk çağında yaygın olarak kullanılan kemoterapötiklerdir. Bilinen en önemli yan etkileri kardiyotoksisitedir. Kardiyotoksisite ilerleyici ve fatal seyirli olabilir.<sup>119,120</sup> Çocukluk çağında doksorubisin tedavisi alan hastalarda oluşan miyosit kaybı sonucunda erişkin miyokard kütle için gerekli olan miyokard hücre sayısının sağlanamadığı ve hızlı somatik büyüme ile bu eksikliğin belirgin duruma geldiği ileri sürülmüştür.<sup>121</sup> Çocukluk çağı kanserlerinden iyileşen ve antrasiklin tedavisi almış hastalarda tedaviden yedi yıldan fazla zaman geçtikten sonra sol ventrikül kütle indeksi ve kompliyansında azalmalar bulunmuştur.<sup>122</sup> Antrasiklin kardiyomiyopatisi nedeniyle ölen hastaların kalplerinin patolojik incelemesinde sarkoplazmik retikulum ve mitokondride şişme, miyosit kaybı, miyosit hipertrofisi ve interstisyel fibrozis bulunmuştur.<sup>123</sup> Antrasiklinlerin hücre düzeyinde serbest radikal oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu arttırdığı yolunda kanıtlar vardır. Kalbin glutatyon (GSH), katalaz, süperoksit dismutaz gibi detoksifiye edici maddeler yönünden fakir olması serbest radikal aracılı hasar eğilimini arttırmaktadır. Doksorubisinin hücre içindeki demiri kofaktör olarak kullanarak süperoksit anyon ve süperoksit serbest radikal meydana getirdiği düşünülmektedir.<sup>124-127</sup> Oksidatif stres sonucunda miyofibril kaybı ve miyokard hücrelerini vakuolizasyonu ortaya çıkar.<sup>128</sup> Aynı

zamanda, doksorubisin uygulamasının serbest radikalleri ortadan kaldıran endojen antioksidanların azalmasına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>129</sup> Sonuçta antioksidanların azalması ve serbest radikallerde artış oksidatif strese ve bunu takiben de kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği gelişimine yol açar.<sup>126,129</sup> Ventriküler disfonksiyonun diğer türlerinde belirlenen sitokinlerin antrasiklin kardiyotoksitesinde rol oynadığı üzerinde durulmaktadır.<sup>130</sup> Doksorubisin makrofajlardan tümör nekrozis faktör alfa ve monositlerden interlökin-2 salınımını uyarır.<sup>131</sup> Bu sitokinlerin işlevsel miyokard reseptörleri vardır ve dilate kardiyomiyopati ile sonuçlanan kardiyotoksositeye yol açtıkları bilinmektedir.<sup>132</sup>

Antrasiklin tedavisine bağlı kardiyotoksosite sıklığı ve ağırlığı doza bağımlı olup kümülatif doz ile orantılı olarak artmaktadır.<sup>133-135</sup> Ancak kardiyotoksositeye duyarlılık yönünden hastalar arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır.<sup>128</sup> Hastaların bazılarında düşük dozlarda ağır kardiyak fonksiyon bozuklukları ve konjestif kalp yetmezliği ile birlikte ölüm görülebilirken, diğer hastalar daha yüksek dozları iyi tolere edebilmektedirler. Antrasiklin kardiyotoksitesisi oluşumunda etkili risk faktörleri Tablo 6'da gösterilmiştir.<sup>136,137</sup>

**Tablo 6. Antrasiklin kardiyotoksitesisi oluşumunda etkili risk faktörleri**

Hasta ile ilişkili risk faktörleri

- Kadın cinsiyet
- Yaş (4 yaş altı)
- Diabetes mellitus varlığı
- Malnutrisyon
- Eşlik eden hipertansiyon ve diğer kalp hastalıklarının varlığı
- Kalbi içine alan radyoterapi uygulanması
- Karaciğer hastalığının bulunması

İlaç ile ilgili risk faktörleri

- 500-550 mg/m<sup>2</sup>'yi aşan toplam doz
- Yüksek tek doz bolus veya kısa süreli intavenöz infüzyonlar
- Günlük 50 mg/m<sup>2</sup> üzerindeki dozlar
- Siklofosfamid, mitomisin-C, etoposid, sisplatin (artmış miyokardiyal toksisite) veya yüksek doz metotreksat (hepatik metabolizmanın azalması) ile birlikte kullanım

- Daha önce antrasiklin uygulanmış olması
  - Kemoterapi öncesi veya kemoterapi ile birlikte 20 Gy'in üzerinde mediastinal radyoterapi alınması
- 

Antrasiklin grubu ilaçların oluşturduğu kardiyotoksisite akut, subakut ve geç dönem toksisite olmak üzere üç ayrı grupta incelenmektedir.<sup>133,134,138,139</sup>

### **2.3.7.1. Akut Toksisite**

Akut toksisite; akut miyokardit/perikardit sendromu, ritm bozuklukları ve konjestif kalp yetmezliği ile karakterize olup genellikle tedavinin ilk 24 saatinde oluşur.<sup>140,141</sup>

Hastaların çoğunda akut kardiyotoksisite geçicidir ve uzun süreli kardiyak fonksiyon bozukluğu oluşturmaz. Antrasiklinlere bağlı histamin ve katekolamin salınımı ile akut miyosit hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Elektrokardiyografik olarak T-dalga düzleşmesi, ST çökmesi, ORS voltajında azalma ve QT intervalinde uzama oluşabilmektedir. Sinüs taşikardisi en sık görülen ritm anormalliği olup supraventriküler taşikardi ve ventriküler ektopik atımlar görülebilir. Atriyoventriküler dal blokları, sol ventrikül yetmezliği, fatal olabilen perikardit-miyokardit sendromu ise nadiren bildirilmiştir.<sup>136</sup>

### **2.3.7.2. Subakut Toksisite**

Subakut toksisite genellikle tedaviden sonraki dört ile sekiz hafta içerisinde oluşur. Ancak toksisite antrasiklin tedavisinin son dozunun verilmesinden 30 ay sonrasına kadar gecikebilmektedir.<sup>142</sup> Klinik olarak dispne, taşikardi, sağ ve sol kalp yetmezliği gelişebilir. En sık görülen antrasiklin toksisitesi subakut toksisite olup klinik olarak en önemli toksisiteyi oluşturur. Kardiyotoksisite gelişen vakalarda antrasiklin tedavisinin erken kesilmesi ile ekokardiyografik olarak sistolik fonksiyonlarda tam düzelme oluşabilmektedir.<sup>143</sup> Ancak bu iyileşmenin, fonksiyonel rezervleri uzun sürede ne şekilde etkilediği henüz bilinmemektedir.<sup>144</sup>

### 2.3.7.3. Geç Dönem Toksikite

Geç dönem kardiyotoksikite tedaviden bir ile yirmi yıl sonra gelişebilir.<sup>134,139, 145, 146</sup> Subakut dönemde kardiyak fonksiyon bozukluğu olup düzelen hastalarda geç dönemde kardiyomyopati gelişebileceği gibi, erken dönemde kardiyak etkilenmesi olmayan hastaların da uzun süreli izlemlerinde kardiyotoksikite gelişebilir. Dolayısı ile akut ve subakut dönemde antrasiklin toksisitesi saptanmayan hastalarda, uzun süreli izlemede antrasiklin toksisitesi ve buna ikincil kardiyak morbidite oluşabilir. Çocukluk yaş grubunda antrasiklin tedavisine ikincil geç başlangıçlı konjestif kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve ani ölümler tanımlanmıştır.<sup>144,145,147,148</sup> Çocukluk döneminde antrasiklin tedavisi alan hastaların, kemoterapinin tamamlanmasından yedi yıl ve daha uzun süre sonraki kontrollerinde sol ventrikül kitlesi ve kompliyansında azalmalar rapor edilmiştir.<sup>146</sup>

Sağkalım gösteren lösemi olgularında antrasikline bağlı subklinik kardiyomyopati prevalansı %0 ile %57 arasında bildirilmiştir.<sup>121,149</sup> Antrasiklin tedavisi sonrası kalp yetmezliği gelişme riski doza bağımlıdır.<sup>150</sup> Bir çalışmada 150 mg/m<sup>2</sup>'den az dozda antrasiklin alanlarda kalp yetmezliği görülmezken, 600 mg/m<sup>2</sup>'den fazla antrasiklin alanların %14.3'ünde kalp yetmezliği saptanmıştır.<sup>151</sup> Düşük dozda antrasiklin (100 mg/m<sup>2</sup>) alan olgularda kardiyak fonksiyonların bozulmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi<sup>152</sup> 45 mg/m<sup>2</sup> kadar düşük dozda antrasiklin tedavisi alanlarda dahi kardiyak toksikite gelişebileceği belirtilmiştir.<sup>152</sup> AML nedeniyle AML BFM 93/98 protokolü ile 300-450 mg/m<sup>2</sup> antrasiklin tedavisi alan 547 hastada tanıdan yaklaşık beş yıl sonra geç kardiyak toksikite insidansı %5 olarak belirtilmiştir.<sup>154</sup> Kanseri sonrası sağkalım gösteren ve antrasiklin tedavisi alan olgularda kardiyotoksikite gelişimi için risk faktörleri antrasiklin kümülatif dozu, uygulama süresi, erken yaşta tedavi almak ve cinsiyettir. Kadın olmak geç kardiyotoksikite için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>155</sup> Tedavi tamamlandıktan hemen sonra yapılan ekokardiyografide kardiyak fonksiyonlarda bozulma saptanması geç etki olarak kalp yetmezliği gelişme riskini belirgin olarak artırır.<sup>156</sup>

### 2.3.7.4 Tanı ve Takip Yöntemleri

Antrasiklin toksisitesini saptamaya yönelik çalışmalar, hastanın tedavisi sürerken başlamalıdır. Tedavi sırasında kardiyotoksikite saptanması doz modifikasyonu veya ilacın kesilmesi gibi seçenekleri gündeme getirir.<sup>157-159</sup> Antrasiklinler düşük dozlarda (<300 mg/m<sup>2</sup>) dahi uzun dönemde kardiyak disfonksiyona neden olabilir. Bu nedenle antrasiklin

tedavisi alan çocukların geç kardiyak yan etkiler açısından ömür boyu takip edilmesi gereklidir.<sup>160</sup>

**Fizik muayene:** Doksorubisine bağlı kalp yetersizliğinin özgün bir bulgusu yoktur. Kalp yetersizliğine bağlı olarak taşikardi, dispne, taşipne, ortopne, plevral efüzyon, akciğerde raller, gallop ritmi, juguler venöz dolgunluk, ödem ve hepatomegali gibi klinik bulgular görülebilir. Diğer kalp yetersizliği nedenlerinden ayırt ettirici bir klinik bulgusu yoktur.<sup>161</sup> Kalp yetersizliği, dilate veya restriktif kardiyomiyopati tablosu olan her hastada antrasiklin toksisitesi sorgulanmalıdır.

**Akciğer grafisi:** Konjestif kalp yetersizliği tablosunun oturduğu ileri dönemde akciğer grafisinde kardiyomegali ve akciğer ödemi saptanabilir.<sup>161</sup>

**Elektrokardiyografi:** Antrasiklin infüzyonunu takiben hastaların %20-30'unda EKG anormallikleri saptanır. Başlangıçta rastlanan değişiklikler en sık sinüs taşikardisi olmak üzere aritmilerdir. QRS genişlemesi kronik kardiyotoksosite tanısında önemli bir parametredir ve genellikle konjestif kalp yetersizliği ile beraber bulunur. Bunun dışında; T dalgasında düzleşme, QT aralığında uzama ve QRS voltajında azalma gözlenir. Fakat bu değişikliklerden hiçbiri doksorubisin kardiyomiyopatisi için özgün değildir. Sonuç olarak EKG antrasiklin kardiyotoksitesite ile ilgili birçok değişikliği gösterebilir, fakat duyarlılığı ve özgünlüğü oldukça düşüktür.<sup>121,162</sup>

**Ekokardiyografi:** Kalp fonksiyonlarını değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem iki boyutlu ve M-Mode ekokardiyografidir. Yeni bir yöntem olan doppler ekokardiyografinin antrasiklin nedeniyle oluşan kardiyomiyopatiyi belirlemede daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.<sup>163,164</sup> Kardiyak toksisite bulguları doppler ekokardiyografi ile konvansiyonel ekokardiyografiye göre daha erken saptanabilir. Bu nedenle bu olguların izleminde doppler ekokardiyografi ile takip edilmeleri önerilmektedir.<sup>160</sup>

Ekokardiyografi ile kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları, kalp boşluklarının boyutları veya doppler incelemeleri ile çeşitli parametreler değerlendirilebilir. En sık kullanılan ekokardiyografik parametreler; istirahat sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve fraksiyonel kısalmadır (FS). Fakat antrasikline bağlı kardiyak hasara rağmen, kardiyak kompensasyon nedeniyle kardiyomiyopatik değişiklikler tam yerleşene kadar LVEF normal saptanabilir.<sup>165,166</sup> Genellikle FS'nin %29'un altına inmesinin kardiyak fonksiyonlarda ciddi bozulmaya işaret ettiği ve antrasiklin tedavisinin kesilmesi gerektiği savunulur.<sup>167</sup> Kronik antrasiklin kardiyotoksitesinde endokardiyumda belirgin fibröz kalınlaşma olduğu bildirilmiş ve bundan hareketle kalbin diyastolik fonksiyon parametreleri de incelenmiştir. Çalışmalarda izovolemik relaksasyon zamanının (IVRT)

%37'den fazla artmasının, antrasikline bağıli diyastolik disfonksiyonun habercisi olduğu belirtilmiştir. Erişkinlerde ekokardiyografik diyastolik parametrelerden olan hızlı ve yavaş dolma hızlarındaki değişikliğin, sistolik disfonksiyondan önce geliştiiği bildirilmiştir.<sup>168</sup> Asemptomatik çocuklarda diyastolik indeksler, erken antrasiklin kardiyotoksisitesini saptamada değerlidir.<sup>16</sup>

### 2.3.7.5. Ekokardiyografinin Sınıflandırılması

**M- Mode Ekokardiyografi:** Kardiyak kontraksiyondan yayılan dalgaların vertikal eksenindeki hareketinin kaydedilmesi M-mode ekokardiyografiyi oluşturur. Kalbin ritmik hareketlerini ekrana yansıtan bu metodla kalbin anatomik yapısı hakkında bilgi elde edilir. Kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde ve sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde standart bir yöntemdir.<sup>170,171</sup>

**İki Boyutlu Ekokardiyografi:** Kardiyak yapılar iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde yararlanır.<sup>170,171</sup>

**Doppler Ekokardiyografi:** Kalp ve damar boşluklarındaki kan akımı renkli olarak görüntülenir. Kan akımının renklenmesinden yararlanılarak vasküler yapılar daha net görüntülenebilir, anormal akım paternleri (jet akım, regürjitan akım, şant akımları) ayırt edilebilir. Kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları konusunda detaylı bilgiler elde etmek mümkün olmaktadır.<sup>170,171</sup>

**Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi:** Klinikte sol ventrikül sistolik volüm değişikliği (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu–LVEF) ve sistolik çap değişimi ventrikül sistolik performansının değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçümlerdir.<sup>172-174</sup>

**Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Değerlendirilmesi:** Ventriküllerin diyastolik fonksiyonları doppler ekokardiyografi ile noninvaziv olarak ölçülebilir hale gelmiştir.<sup>175,176</sup> Antrasiklin kardiyotoksisitesinde diyastolik fonksiyonlar sistolik fonksiyonlardan daha önce bozulduğundan diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanması hastalığın erken döneminde tanı koyulmasını sağlar. Diyastolik fonksiyonları belirleyen faktörler; relaksasyon, pasif kompliyans, atriyumların kasılması, viskoelastik özellikler, ventriküler etkileşim ve perikardın sınırlayıcı etkisidir.<sup>177</sup> Diyastolik fonksiyonlar ayrıca yaş, kalp hızı, miyokardın kasılması ve preload gibi değişkenlerden etkilenmektedir ki, objektif bir değerlendirme için bu değişkenlerin elimine edilmesi gerekmektedir.<sup>177,178</sup>



Sol ventrikülün diyastolü dört bölümden oluşur<sup>172,174,176</sup>

1. İzovolümik relaksasyon zamanı (IVRT)
2. Hızlı doluş safhası (Pasif doluş, E zamanı)
3. Diastazis (Diyastolik akımın kısa bir süre durması)
4. Yavaş doluş safhası (Atriyal kontraksiyon, A dalgası)

Bu bölümler ve ilgili parametreler noninvaziv olarak doppler ekokardiyografi ile belirlenebilir. Normalde mitral akım eğrisi önce hızlı doluş dönemi, daha sonra da atriyal kontraksiyon safhasından dolayı 'M' seklindedir. Sağlıklı çocuk ve adolesanda bu 'M' şeklindeki laminer akımın birinci bölümü (E dalgası), ikinci bölümünden (A dalgası) daha yüksek amplitüdüdür ( $E/A > 1$ ). Sol ventrikülün kompliyansının bozulduğu durumlarda, pasif doluş amplitüdü (E dalgası) azalır, aktif doluş önem kazanır ve A dalgası amplitüdü artar. E/A oranı tersine döner ve IVRT uzar.

Mitral kapağa ait doppler akım örneklerinde şu ölçümler yapılmaktadır:

- Erken diyastolik akım ve pik velositesi: E dalgası hızı (m/sn)
- Geç diyastolik akım pik velositesi: A dalgası hızı (m/sn)
- Erken ve geç diyastolik akım velositelerinin oranı: E/A
- Akselerasyon: Erken diyastolik akım velositesinin artma hızı; E dalgası başlangıç noktası ile zirvesi arasındaki doğrunun eğimi ( $m/sn^2$ )
- Akselerasyon zamanı (AT): E dalgası maksimum velositesine ulaşma zamanı (sn)
- Deselerasyon: Erken diyastolik akım velositesinin azalma hızı; E dalgası zirvesi ile bu dalğanın bittiği nokta arasındaki doğrunun eğimi ( $m/sn^2$ )
- Deselerasyon zamanı (DT): Erken diyastolik akım velositesinin azalma süresi. Erken diyastolik akım velositesinin pik yaptığı nokta ile bu akımın sonlandığı nokta arasındaki süre (sn)
- Erken diyastolik akım velositesi integrali EVIT: Erken diyastolik akım dalgasının integrali (cm)
- Geç diyastolik akım velositesi integrali AVIT: Atriyal doluşa ait akım örneğinin (A dalgası) integrali (cm)

Antrasiklin kardiyotoksisitesini belirlemede kullanılan diğer yöntemler radyonüklid anjiyografi, endomyokardiyal biyopsi, natriüretik peptid, endotelin-1 ve kardiyak troponin gibi biyokimyasal belirteçlerdir.

### 2.3.8. Nörokognitif Etkiler

Sağkalım gösteren lösemi olguların önemli bir kısmında tedaviye bağlı olarak kognitif fonksiyonlar olumsuz yönde etkilenmektedir. Nörokognitif etkilenme en sık olarak kraniyal radyoterapi alan olgularda ortaya çıkmaktadır. Yirmidört Gy ile kraniyal ışınlama uygulananlarda IQ'da 10 puanlık düşme saptandığı,<sup>179</sup> 12-18 Gy dozunun daha az nörotoksik olduğu belirtilmiştir.<sup>180</sup> Kraniyal radyoterapinin nörokognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi geç dönemde, tedaviden yıllar sonra ortaya çıkabilir. Daha erken yaşta radyoterapi alma ve kadın cinsiyet risk faktörü olarak belirtilmiştir.<sup>181,182</sup> Dikkat, hafıza gibi kognitif fonksiyonlar kraniyal radyoterapiden etkilenirken sözel ve lisan ile ilgili yetiler genellikle korunur.<sup>183</sup> Kraniyal radyoterapi alanlarda akademik başarının daha düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>184-186</sup> Kraniyal radyoterapi kadar etkili olmasa da kemoterapi ile MSS profilaksisi de orta derecede, ölçülebilen kognitif etkilenme ile ilişkilidir.<sup>187-188</sup> Sağkalım gösteren olgularda aynı zamanda tedavi sırasında görülebilen inme ve periferik nöropatiye bağlı nörolojik sekeller gelişebilir. Asparaginaz koagülasyon faktörleri arasındaki dengeyi etkileyerek tromboz ya da daha nadiren kanamaya, iskemik ya da hemorajik inme de serebral hasar ve nörolojik etkilenmeye neden olabilir. İnmenin sağkalım gösteren lösemi olgularında genel nüfusa göre daha sık görüldüğü, > 30 Gy radyoterapi alma ve relaps gelişiminin inme riskini arttırdığı bildirilmiştir.<sup>189</sup> Vinka alkaloidleri periferik nöropati gelişimine neden olabilir.<sup>190,191</sup> Tedavi tamamlandıktan sonra hastaların bir kısmında ince ve kaba motor disfonksiyonu kalıcı olabilmektedir. Kalıcı motor disfonksiyon vinkristine bağlı periferik nöropati dışında kas güçsüzlüğü ve görsel-motor entegrasyonu etkileyen MSS hasarına bağlı olarak gelişebilir.<sup>63,192</sup> Yüksek doz sitarabin akut nörotoksisite, özellikle de serebellar disfonksiyona neden olabilir. Akut nörotoksisite geçiren hastalarda uzun dönemde nörolojik sekel gelişme riski artmıştır.<sup>192</sup>

### 2.3.9. İkincil Kanserler

İkincil kanserler tedavi ile ilişkili en ciddi geç etkidir.<sup>193,194</sup> Literatürde ikincil kanser insidansı tanıdan sonraki ilk 10 yılda %1; 20 yılda %2.3 ile 3; 25 yılda % 5.1 olarak belirtilmiştir.<sup>193,195</sup> İkincil neoplazmlar en sık olarak MSS'de ortaya çıkmaktadır.<sup>196-198</sup> İkincil neoplazm gelişimi birincil hastalığın tedavisinde kullanılan radyoterapi ile yüksek oranda ilişkilidir.<sup>199,200</sup> Radyoterapi almayanlarda alanlara göre daha az ikincil kanser görülmekte ancak radyoterapi almamış olanlarda da kanser genel nüfusa göre daha sık

olarak görülmektedir.<sup>2</sup> Radyoterapi dışında antimetabolitler, genetik yatkınlık ve altta yatan immünyetmezlik gibi durumların da ikincil kanser gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>193,194</sup> Sekonder MSS tümörleri olarak en sık yüksek dereceli gliomlar görülür. MSS tümörleri dışında tiroid kanserleri, lenfoma, AML (ALL nedeniyle tedavi gören hastalarda) bildirilen diğer ikincil kanserlerdir.<sup>7</sup> Sağkalım gösteren olguların, kanserden korunmak için önerilen genel sağlık uyarılarına uyması yanında (güneş kremi kullanma, sigara içmeme, egzersiz yapma, dengeli ve sağlıklı beslenme gibi) özellikle radyoterapi almış olan olguların yıllık olarak radyoterapi alan bölgenin dikkatle incelendiği bir fizik muayene ile değerlendirilmesi, erişkin dönemde görülen meme, kolon kanseri gibi kanserler açısından taramalarının yapılması gereklidir.<sup>7</sup>

Çalışmamızda sağkalım gösteren lösemi olguları yukarıda belirtilen geç etkilerden büyüme geriliği, obezite, insülin direnci, dislipidemi, hipotiroidizm başta olmak üzere tiroid bozuklukları, kemik toksisitesi, hipertansiyon, kardiyak toksisite açısından değerlendirilmiştir.

#### **2.4. Berlin–Frankfurt–Münster (BFM) Protokollerinin Özellikleri**

Bu çalışmada değerlendirilen 40 olguya tedavide BFM protokolü uygulandı. Kullanılan ALL BFM 95, ALL BFM 90, AML BFM 98 ve AML BFM 93 protokollerinin özellikleri aşağıda belirtilmiştir.<sup>201,202</sup>

##### **2.4.1. ALL BFM 90 Protokolü**

###### **İndüksiyon**

**Protokol I** (Tüm tedavi gruplarında)

Prednizolon (po), 60 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-7 gün

Metotreksat (intratekal), 12 mg/doz, 1. gün

**Faz A** (Tüm tedavi gruplarında)

Prednizolon (po), 60 mg/m<sup>2</sup>/gün

- Standart ve orta risk grubunda 8-28. gün
- Yüksek risk grubunda 8-22. gün

Vinkristin (iv), 1.5 mg/m<sup>2</sup>/doz (max 2.0 mg) 8. 15. 22. 29. günler

Daunorubisin (Bir saatlik parenteral infüzyon) 30 mg/m<sup>2</sup>/doz, 8. 15. 22. 29. gün

L-Asparaginaz (Bir saatlik parenteral infüzyon), 5000 IU/m<sup>2</sup>/doz

- Standart risk ve orta risk grubunda 12. 15. 18. 21. 24. 27. 30. 33. gün
- Yüksek risk grubunda 12. 15. 18. 21. 24. 27. gün

Metotreksat (intratekal), 12 mg/doz, 15. ve 29. Gün

- MSS tutulumu olan hastalarda protokol I'in 8. ve 22. günlerinde ek intratekal metotreksat verilir.

**Faz B** (Standart ve orta risk grubunda)

Siklofosfamid (Bir saatlik parenteral infüzyon), 1000 mg/m<sup>2</sup>/gün, 36. ve 64. gün

Sitarabin (iv), 75 mg/m<sup>2</sup>/gün, 36-39, 45-48, 52-55, 59-62 gün

6-Merkaptopürin (po), 60 mg/m<sup>2</sup>/gün, 36-63 gün

Metotreksat (intratekal), 12 mg/doz, 45. ve 59. Gün

### **Konsolidasyon**

Standart risk ve orta risk grubundakilere protokol M verildi.

### **Protokol M**

Metotreksat (24 saatlik parenteral infüzyon), 5000 mg/m<sup>2</sup>/doz, 8. 22. 36. 50. gün

Metotreksat (intratekal), 12 mg/doz, 8. 22. 36. 50. gün

6-Merkaptopürin (po), 25 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-56 gün

### **Reintensifikasyon**

Standart ve orta risk grubundaki hastalara uygulandı.

### **Protokol II**

#### **Faz A**

Deksametazon (po), 10 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-22. gün

Vinkristin (iv), 1.5 mg/m<sup>2</sup>/doz (max 2.0 mg), 8. 15. 22. 29. gün

Doksorubisin (1 saatlik parenteral infüzyon), 30 mg/m<sup>2</sup>/doz, 8. 15. 22. 29. gün

L-Asparaginaz (1 saatlik parenteral infüzyon), 10 000 IU/m<sup>2</sup>/doz, 8. 11. 22. 25. gün

### ***Faz B***

Siklofosfamid (1 saatlik parenteral infüzyon), 1000 mg/m<sup>2</sup>/gün, 36. gün

Sitarabin 75 mg/m<sup>2</sup>/gün, 38-41, 45-48 gün

6-Thioguanin (po), 60 mg/m<sup>2</sup>/gün, 36-49 gün

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

- MSS tutulumu olan olgularda protokol II'nin 8. ve 22. gününde ek intratekal metotreksat verildi.

### **İntensif Konsolidasyon**

Sadece yüksek risk grubundaki hastalara uygulandı.

(HR-1, HR-2, HR-3) x3

#### ***HR-1 Blok***

Deksametazon (po), 20 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-5 gün

6-Merkaptopürin, 100 mg/ m<sup>2</sup>/gün , 1-5 gün

Vinkristine (iv), 1.5 mg/m<sup>2</sup>/doz (max 2.0 mg) 1. ve 6. gün

Metotreksat (24 saatlik parenteral infüzyon), 5000 mg/m<sup>2</sup>/doz, 1. gün

Sitarabin (3 saatlik parenteral infüzyon), 2000 mg/m<sup>2</sup>/doz, 5. gün, 12 st ara ile 2 doz

L-Asparaginaz, 25 000 IU/m<sup>2</sup>/doz, 6. gün

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

#### ***HR-2 Blok***

Deksametazon (po), 20 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-5 gün

6-Merkaptopürin, 100 mg/ m<sup>2</sup>/gün , 1-5 gün

Vindesin (iv), 3 mg/m<sup>2</sup>/doz, (max 5 mg), 1. gün

Metotreksat (24 saatlik parenteral infüzyon), 5000 mg/m<sup>2</sup>/doz, 1. gün

İfosfamid (1 saatlik parenteral infüzyon), 400 mg/m<sup>2</sup>/doz, 1-5 gün

Daunorubisin (24 saatlik parenteral infüzyon) 50 mg/m<sup>2</sup>/doz, 5. gün

L-Asparaginaz, 25 000 IU/m<sup>2</sup>/doz, 6. gün

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

### ***HR-3 Blok***

Deksametazon (po), 20 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-5 gün

Sitarabin (3 saatlik parenteral infüzyon), 2000 mg/m<sup>2</sup>/doz, 1-2 gün, 12 saat ara ile 4 doz

Etoposid, 100 mg/m<sup>2</sup>/doz, 3. 4. 5. gün

L-Asparaginaz, 25 000 IU/m<sup>2</sup>/doz, 6. gün

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

### **Kraniyal Radyoterapi**

Profilaktik kraniyal radyoterapi için; doz yaş ve risk grubuna göre belirlenir.

Orta risk grubunda, Protokol IIB'nin 38. gününden itibaren

- <1 yaş 0 Gy
- ≥1 yaş 12 Gy

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

- <1 yaş 0 Gy
- ≥1 yaş 12 Gy

MSS tutulumu olan hastalarda radyoterapi dozu yaşa göre belirlenir.

- <1 yaş 0 Gy
- 1-<2 yaş 18 Gy
- ≥2 yaş 24 Gy

### **İdame Tedavisi**

Tüm tedavi gruplarına uygulandı.

6-Merkaptopürin, 50 mg/m<sup>2</sup>/gün

Metotreksat 20 mg/m<sup>2</sup>/doz, haftada bir kez

Yoğun kemoterapinin sonunda başlayarak tanıdan 104. haftaya kadar

#### **2.4.2. ALL BFM 95 Protokolü**

##### **İndüksiyon**

**Protokol I** (Tüm tedavi gruplarında)

Prednizolon (po), 60 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-7 gün

Metotreksat (intratekal), 12 mg/doz, 1. gün

**Faz A** (Tüm tedavi gruplarında)

Prednizolon (po), 60 mg/m<sup>2</sup>/gün

- Standart ve orta risk grubunda 8-28. günler
- Yüksek risk grubunda 8-22. günler

Vinkristin (iv), 1.5 mg/m<sup>2</sup>/doz (max 2.0 mg) 8. 15. 22. 29. günler

Daunorubisin (Bir saatlik parenteral infüzyon) 30 mg/m<sup>2</sup>/doz

- Standart risk grubunda 8. ve 15. gün
- Orta ve yüksek risk grubunda 8. 15. 22. 29. gün

E. coli L-Asparaginaz (Bir saatlik parenteral infüzyon), 5000 IU/m<sup>2</sup>/doz

- Standart risk ve orta risk grubunda 12. 15. 18. 21. 24. 27. 30. 33. gün,
- Yüksek risk grubunda 12. 15. 18. 21. 24. 27. gün

Metotreksat (intratekal), 12 mg/doz

- Standart risk ve orta risk grubunda 12. 33. gün
- Yüksek risk grubunda 12. ve 27. gün

**Faz B (Standart ve orta risk grubunda)**

Siklofosfamid (Bir saatlik parenteral infüzyon), 1000 mg/m<sup>2</sup>/gün, 36. ve 64. gün

Sitarabin (iv), 75 mg/m<sup>2</sup>/gün, 36-39, 45-48, 52-55, 59-62 gün

6-Merkaptopürin (po), 60 mg/m<sup>2</sup>/gün, 36-63 gün

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

### **Konsolidasyon**

Standart ve orta risk grubundakilere protokol M verilmiştir.

#### ***Protokol M***

Metotreksat (24 saatlik parenteral infüzyon), 5000 mg/m<sup>2</sup>/doz, 8. 22. 36. 50. gün

Metotreksat (intratekal), 12 mg/doz, 8. 22. 36. 50. gün

6-Merkaptopürin (po), 25 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-56 gün

### **İntensif Konsolidasyon**

Yüksek risk grubu hastalara uygulanmıştır.

(HR-1', HR-2', HR-3') x2

#### ***HR-1' Blok***

Deksametazon (po), 20 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-5 gün

Vinkristin (iv), 1.5 mg/m<sup>2</sup>/doz (max 2.0 mg) 1. ve 6. gün

Metotreksat (24 saatlik parenteral infüzyon), 5000 mg/m<sup>2</sup>/doz, 1. gün

Siklofosfamid (1 saatlik parenteral infüzyon), 200 mg/m<sup>2</sup>/doz, 2-4 gün, 12 saat ara ile 5 doz

Sitarabin (3 saatlik parenteral infüzyon), 2000 mg/m<sup>2</sup>/doz, 5. gün, 12 saat ara ile 2 doz

E. coli L-Asparaginaz (6 saatlik parenteral infüzyon), 25 000 IU/m<sup>2</sup>/doz, 6. gün

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

#### ***HR-2' Blok***

Deksametazon (po), 20 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-5 gün

Vindesin (iv), 3 mg/m<sup>2</sup>/doz, (max 5 mg), 1. 6. gün



Metotreksat (24 saatlik parenteral infüzyon), 5000 mg/m<sup>2</sup>/doz, 1. gün

İfosfamid (1 saatlik parenteral infüzyon), 800 mg/m<sup>2</sup>/doz, 2-4 gün, 12 st ara ile 5 doz

Daunorubisin (24 saatlik parenteral infüzyon) 30 mg/m<sup>2</sup>/doz, 5. gün

E. coli L-Asparaginaz (6 saatlik parenteral infüzyon), 25 000 IU/m<sup>2</sup>/doz, 6. gün

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

- MSS tutulumu olan olgularda HR-2 Blok 5. gününde ek intratekal üçlü tedavi verilir.

### ***HR-3' Blok***

Deksametazon (po), 20 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-5 gün

Sitarabin (3 saatlik parenteral infüzyon), 2000 mg/m<sup>2</sup>/doz, 1-2 gün, 12 saat ara ile 4 doz

Etoposid, 100 mg/m<sup>2</sup>/doz, 3-5 gün, 12 saat ara ile 5 doz

E. Coli L-Asparaginaz (6 saatlik parenteral infüzyon), 25 000 IU/m<sup>2</sup>/doz, 6. gün

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

### **Reintensifikasyon**

#### ***Protokol II*** (Tüm tedavi gruplarında)

#### ***Faz A***

Deksametazon (po), 10 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1-22. gün

Vinkristin (iv), 1.5 mg/m<sup>2</sup>/doz (max 2.0 mg), 8. 15. 22. 29. gün

Doksorubisin (1 saatlik parenteral infüzyon), 30 mg/m<sup>2</sup>/doz, 8. 15. 22. 29. gün

E. coli L-Asparaginaz (1 saatlik parenteral infüzyon), 10 000 IU/m<sup>2</sup>/doz, 8. 11. 22. 25. gün

#### ***Faz B***

Siklofosfamid (1 saatlik parenteral infüzyon), 1000 mg/m<sup>2</sup>/gün, 36. gün

Sitarabin 75 mg/m<sup>2</sup>/gün, 38-41, 45-48 gün

6-Thioguanin (po), 60 mg/m<sup>2</sup>/gün, 36-49 gün

Metotreksat (intratekal) 12 mg/doz, 38. 45. Gün

- MSS tutulumu olan olgularda protokol II'nin 1. ve 18. gününde ek intratekal metotreksat verilir.

### **Kraniyal Radyoterapi**

Profilaktik radyoterapi; doz; yaş ve risk grubuna göre belirlenir.

Orta risk grubunda sadece T hücreli ALL'de, Protokol IIB'nin 38. gününden itibaren uygulanır.

- <1 yaş 0 Gy
- ≥1 yaş 12 Gy

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

- <1 yaş 0 Gy
- ≥1 yaş 12 Gy

MSS tutulumu olan hastalarda terapötik kraniyal radyoterapi dozu yaşa göre belirlenir.

- <1 yaş 0 Gy
- 1-<2 yaş 12 Gy
- ≥2 yaş 18 Gy

### **İdame Tedavisi**

Tüm tedavi gruplarına uygulanmıştır.

6-Merkaptopürin, 50 mg/m<sup>2</sup>/gün

Metotreksat 20 mg/m<sup>2</sup>/doz, haftada bir kez

- Standart risk grubunda yoğun kemoterapinin sonunda başlayarak tanıdan itibaren kızlarda 104. haftaya, erkeklerde 156. haftaya kadar
- Orta ve yüksek risk grubunda yoğun kemoterapinin sonunda başlayarak tanıdan itibaren 104. haftaya kadar

### 2.4.3. ALL BFM 90 ve 95 protokolleri arasındaki farklar

**Kraniyal radyoterapi:** ALL BFM 90 protokolünde standart risk grubuna kraniyal radyoterapi verilmedi. Orta risk grubunda T hücreli ALL olguları ve yüksek risk grubuna profilaktik 12 Gy kraniyal radyoterapi verildi. Santral sinir sistemi tutulumu olan olgularda tedavi dozu >1 ve <2 yaş arasındaki hastalar için 18 Gy,  $\geq 2$  yaşındaki hastalar için 24 Gy idi. ALL BFM 95 protokolünde profilaktik kraniyal radyoterapi yüksek risk grubu ve T hücreli ALL olgularına verildi. Santral sinir sistemi tutulumu olan olgularda tedavi dozu >1 ve <2 yaş arasındaki hastalar için 12 Gy,  $\geq 2$  yaşındaki hastalar için 18 Gy idi.

**İntratekal tedavi:** ALL BFM 90 ve 95 protokollerinde 11 kez intratekal metotreksat tedavisi verildi. Yüksek risk grubundaki olgulara ALL BFM 90'da üç kez intratekal metotreksat, dokuz kez üçlü intratekal tedavi (metotreksat, sitarabin, prednizolon); ALL BFM 95'te beş kez intratekal metotreksat, altı kez üçlü intratekal tedavi uygulandı. Santral sinir sistemi tutulumu mevcut ise indüksiyon fazında iki, reintensifikasyon fazında iki ek intratekal metotreksat verildi.

**Antrasiklin dozu:** ALL BFM 90 protokolünde standart ve orta risk grubuna 240 mg/m<sup>2</sup>, yüksek risk grubuna 270 mg/m<sup>2</sup>; ALL BFM 95 protokolünde standart risk grubuna 180 mg/m<sup>2</sup>, orta risk grubuna 240 mg/m<sup>2</sup>, yüksek risk grubuna 300 mg/m<sup>2</sup> antrasiklin verildi.

**Yüksek risk grubunun tedavisi:** ALL BFM 90 protokolünde indüksiyondan sonra altı günlük üç farklı kemoterapi bloğu (HR-1, HR-2, HR-3) üçer kez, toplam dokuz kez uygulandı. ALL BFM 95'te bu üç blok HR-1',HR-2', HR-3' olarak modifiye edildi ve protokol II yeniden tedavi şemasına eklendi. ALL BFM 95'te protokol II; ALL BFM 90 protokolündeki yedinci, sekizinci ve dokuzuncu yüksek risk blok tedavilerinin yerini aldı.

**Steroid tedavisi:** ALL BFM 95 protokolünde standart ve orta risk grubuna 1680 mg/m<sup>2</sup> prednizolon ve 220 mg/m<sup>2</sup> deksametazon, yüksek risk grubuna 1320 mg/m<sup>2</sup> prednizolon ve 820 mg/m<sup>2</sup> deksametazon verildi. ALL BFM 90 protokolünde standart ve orta risk grubuna 1680 mg/m<sup>2</sup> prednizolon ve 220 mg/m<sup>2</sup> deksametazon, yüksek risk grubuna ise 1320 mg/m<sup>2</sup> prednizolon ve 900 mg/m<sup>2</sup>/gün deksametazon uygulandı.

**Tedavi süresi:** ALL BFM 95 protokolünde standart risk erkek olgularda tedavi süresi 36 ay, diğer olgularda tedavi süresi 24 aydır.

#### 2.4.4. AML BFM 93 Protokolü

##### Standart Risk Grubu

##### İndüksiyon ADE

Sitarabin 100 mg/m<sup>2</sup>/gün, 48 saatlik kontinü infüzyon

Sitarabin 100 mg/m<sup>2</sup>/gün, 12 saatte bir, 30 dakikalık i.v. infüzyon, toplam 12 kez

Etoposid-Fosfat 150 mg/m<sup>2</sup>/gün , 6. 7. ve 8. gün, toplam 3 kez

İntratekal sitarabin (yaşa bağlı dozda) 1. gün

(< 1 yaş 20 mg; 1-<2 yaş 26 mg; 2-<3 yaş 34; > 3 yaş 40 mg)

Daunorubisin 30 mg/m<sup>2</sup>, 3 ve 5. günler arasında, 12 saatte bir, toplam 6 kez

##### Konsolidasyon

##### - Faz 1

Prednisolon 40 mg/m<sup>2</sup>po, 1-28. günler

Tioguanin 60 mg/ m<sup>2</sup>po, 1-28. günler

Vinkristin 1,5 mg/ m<sup>2</sup> iv, maksimum 2 mg, 1. 8. 15. 22. günlerde

Adriamisin 30 mg/ m<sup>2</sup> iv, 1. 8. 15. 22. günlerde

Sitarabin 75 mg/ m<sup>2</sup>iv, 3.4.5.6./10.11.12.13./17.18.19.20./24.25.26.27. günlerde

İntratekal sitarabin (yaşa bağlı dozda) 1. ve 15. günlerde

(< 1 yaş 20 mg; 1-<2 yaş 26 mg; 2-<3 yaş 34; > 3 yaş 40 mg )

##### - Faz 2

Tioguanin 60 mg/ m<sup>2</sup>po, 29-43. günler

Sitarabin 75 mg/ m<sup>2</sup>iv, 31.32.33.34./38.39.40.41. günlerde

Siklofosfamid 500 mg/ m<sup>2</sup> iv, 29. ve 43. günlerde

İntratekal sitarabin (yaşa bağlı dozda) 29. ve 43. günlerde

(< 1 yaş 20 mg; 1-<2 yaş 26 mg; 2-<3 yaş 34; > 3 yaş 40 mg)

### **HAE (Yüksek doz sitarabin/Etoposid-fosfat) Yoğunlaştırma tedavisi**

Yüksek doz sitarabin 3 g/m<sup>2</sup>, 1. günün sabahından 3. günün akşamına kadar, 12 saatte bir üç saatlik infüzyon, toplam altı kez

Etoposid-Fosfat 125 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1 saatlik i.v. infüzyon, 2. 3. 4. ve 5. günlerde, toplam dört kez

### **İdame Tedavisi**

Bir yıl süre ile;

- Tioguanin 40 mg/m<sup>2</sup>/gün po
- Sitarabin 40 mg/m<sup>2</sup> subkutan, dört haftada bir dört gün üst üste

### **Yüksek Risk Grubu**

#### **İndüksiyon Kemoterapisi (AİE)**

Sitarabin 100 mg/m<sup>2</sup>/gün, 48 saatlik kontinü infüzyon

Sitarabin 100 mg/m<sup>2</sup>/gün, 12 saatte bir, 30 dakikalık i.v. infüzyon, toplam 12 kez

Etoposid-Fosfat 150 mg/m<sup>2</sup>/gün, 6. 7. ve 8. gün, toplam üç kez

İdarubisin 12 mg/m<sup>2</sup>/gün, 3. 5. ve 7.gün, toplam üç kez

İntratekal sitarabin (yaşa bağlı dozda)

( 1. gün < 1 yaş 20 mg; 1-<2 yaş 26 mg; 2-<3 yaş 34; > 3 yaş 40 mg)

### **haM Bloğu**

Yüksek doz sitarabin 3 g/m<sup>2</sup>, 12 saatte bir, 3 saatlik infüzyon; 1-3. günlerde, toplam 6 kez

Mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup>/gün, 3. ve 4. günlerde, toplam iki kez

### **Konsolidasyon**

#### **-Faz 1**

Prednizolon 40 mg/m<sup>2</sup>po, 1-28. günler

Tioguanin 60 mg/ m<sup>2</sup>po, 1-28. günler

Vinkristin 1,5 mg/ m<sup>2</sup> iv, maksimum 2 mg, 1. 8. 5. 22. günlerde

Adriamisin 30 mg/ m<sup>2</sup> iv, 1. 8. 15. 22. günlerde

Sitarabin 75 mg/ m<sup>2</sup>iv, 3-6/10-13/17-20/24-27 günler

İntratekal sitarabin (yaşa bağlı dozda) 1. ve 15. günlerde

(< 1 yaş 20 mg; 1-<2 yaş 26 mg; 2-<3 yaş 34; > 3 yaş 40 mg )

### **-Faz 2**

Tioguanin 60 mg/ m<sup>2</sup>po, 29-43. günler

Sitarabin 75 mg/ m<sup>2</sup>iv, 31.32.33.34./38.39.40.41. günlerde

Siklofosamid 500 mg/ m<sup>2</sup> iv, 29. ve 43. günlerde

İntratekal sitarabin (yaşa bağlı dozda) 29. ve 43. günlerde

(< 1 yaş 20 mg; 1-<2 yaş 26 mg; 2-<3 yaş 34; > 3 yaş 40 mg)

### **HAE (Yüksek doz sitarabin/Etoposid-fosfat) Yoğunlaştırma Tedavisi**

Yüksek doz sitarabin 3 g/m<sup>2</sup>, 12 saatte bir 3 saatlik infüzyon, toplam altı kez

Etoposid-fosfat 125 mg/m<sup>2</sup>/gün, 2., 3., 4., ve 5. günlerde, toplam dört kez

### **İdame Tedavisi**

Bir yıl süre ile;

- Tioguanin 40 mg/m<sup>2</sup>/gün po
- Sitarabin 40 mg/m<sup>2</sup> subkutan, dört haftada bir dört gün üst üste

### **Kraniyal Radyoterapi**

< 1 yaş ise radyoterapi uygulanmadı.

≥ 1-2 yaş MSS tutulumu yok ise 15 Gy, var ise 18 Gy

≥ 2 yaş MSS tutulumu yok ise 18 Gy, var ise 24 Gy

#### **2.4.5. AML BFM 98 Protokolü**

Standart risk ve yüksek risk grubundaki hastalara aynı kemoterapi uygulandı.

#### **İndüksiyon Kemoterapisi (AİE)**

Sitarabin 100 mg/m<sup>2</sup>/gün, 48 saatlik kontinü infüzyon

Sitarabin 100 mg/m<sup>2</sup>/gün, 12 saatte bir, 30 dakikalık i.v. infüzyon, toplam 12 kez

Etoposid-Fosfat 150 mg/m<sup>2</sup>/gün , 6. 7. ve 8. gün, toplam 3 kez

İdarubisin 12 mg/m<sup>2</sup>/gün, 3. 5. ve 7.gün; toplam 3 kez

İntratekal sitarabin (yaşa bağlı dozda) 1. ve 8. Gün

(< 1 yaş 20 mg; 1-<2 yaş 26 mg; 2-<3 yaş 34; > 3 yaş 40 mg)

#### **İndüksiyon HAM**

Yüksek doz sitarabin, 3 g/m<sup>2</sup>, birinci günden 3. güne dek 12 saat arayla, toplam 6 kez

Mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup>/gün, 3. ve 4. günlerde, toplam 2 kez

İntratekal sitarabin 1.gün (yaşa bağlı dozda)

(< 1 yaş 20 mg; 1-<2 yaş 26 mg; 2-<3 yaş 34; > 3 yaş 40 mg)

Konsolidasyon için; o zamana kadar AML-BFM çalışmalarında standart olan altı haftalık konsolidasyon fazı yerine blok tedavileri (aynı dozda antrasiklin içeren iki blok) uygulandı.

#### **Konsolidasyon Bloğu AI**

Sitarabin 500 mg/m<sup>2</sup>/gün, dört günlük devamlı infüzyon (96 saat)

İdarubisin 7 mg/m<sup>2</sup> 3. ve 5. günde, toplam iki kez

İntratekal sitarabin (yaşa bağlı dozda) 1. ve 6. günde

(< 1 yaş 20 mg; 1-<2 yaş 26 mg; 2-<3 yaş 34; > 3 yaş 40 mg)

#### **Konsolidasyon Bloğu haM**

Yüksek doz sitarabin 1 g/m<sup>2</sup>, 1-3. günlerde, 12 saatte bir, toplam 6 kez

Mitoksantron 10 mg/m<sup>2</sup>/gün, 3. ve 4. günlerde, toplam 2 kez

İntratekal sitarabin (yaşa bağlı dozda) 1. ve 6. günde

(< 1 yaş 20 mg; 1-<2 yaş 26 mg; 2-<3 yaş 34; > 3 yaş 40 mg)

### **HAE (Yüksek doz sitarabin/Etoposid-fosfat) Yoğunlaştırma tedavisi**

Yüksek doz sitarabin 3 g/m<sup>2</sup>, 1. günün sabahından 3. günün akşamına kadar, 12 saatte bir 3 saatlik infüzyon, toplam 6 kez

Etoposid-fosfat 125 mg/m<sup>2</sup>/gün, 1 saatlik i.v. infüzyon, 2. 3. 4. ve 5. günlerde, toplam dört kez

İntratekal sitarabin (yaşa bağlı dozda) 1. ve 6. günlerde

(< 1 yaş 20 mg; 1-<2 yaş 26 mg; 2-<3 yaş 34; > 3 yaş 40 mg)

**MSS'nde blast gözlenmeyen hastalarda;** sitarabin 12 kez intratekal yaşa bağlı dozda verildi.

### **Kraniyal Radyoterapi**

<1 yaş ise radyoterapi uygulanmadı.

≥1-2 yaş profilaktik 12Gy, terapötik 18 Gy

≥2 yaş profilaktik 12Gy, terapötik 18 Gy

### **İdame Tedavisi**

İdame tedavisine (bir yıl süreli) sitarabin/etoposid-fosfat ile olan yoğunlaştırmadan dört hafta sonra, MSS ışınlamasına paralel olarak başlanıyordu.

Tioguanin 40 mg/m<sup>2</sup>/gün po

Sitarabin 40 mg/m<sup>2</sup> subkutan, 4 haftada bir 4 gün üst üste

İntratekal sitarabin toplam 4 kez (haftada bir), MSS ışınlamasına paralel

(Yaşa bağlı dozda: < 1 yaş 20 mg; 1-<2 yaş 26 mg; 2-<3 yaş 34; > 3 yaş 40 mg)



### **3. GEREÇLER VE YÖNTEM**

Bu araştırma akut lösemi tedavisine bağlı geç etkileri araştıran, 1 Ocak 2010 – 1 Ağustos 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında hastaların dosya notları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkikleri değerlendirilerek yapılan kesitsel bir çalışmadır.

#### **3.1 Çalışma Grubu ve Özellikleri**

Akut lösemi tanısı ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bölümünde BFM protokolleri ile tedavi edilen, tanı aldığı tarihten itibaren en az beş yıl tamamlanan (1993 ve 2005 yılları arasında tedavisi tamamlanan) ve relaps gelişmeyen olgular çalışmaya alındı. Tedavisinin bir kısmını başka bir merkezde alan, relaps gelişmiş olan, kök hücre nakli uygulanan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olgulara telefon ile ulaşıldı ve akut lösemi tedavisine bağlı geç etkileri değerlendiren çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul edilen olgular 18 yaşından büyük ise kendilerinden onam alınarak, 18 yaşından küçük ise ailelerinden onam alınarak çalışmaya dahil edildi. Araştırma İzmir 3 No'lu Etik Kurulu tarafından onaylandı. Olguların izleminde değerlendirmemizden önce ya da tanıdan sonraki ilk beş yıl içerisinde tedaviye bağlı gelişmiş olabileceği düşünülen geç etkiler not edildi. Çalışmada 43 akut lösemi olgusunda tanıdan sonraki en az beşinci yıldaki geç etkiler kesitsel olarak değerlendirildi.

Çalışmada değerlendirilen olgularda

- 1) Yaş
- 2) Cinsiyet
- 3) Tanı aldığı yaş
- 4) Tanı tarihinden itibaren geçen süre
- 5) Uygulanan kemoterapi protokolü
- 6) Radyoterapi alma durumu, radyoterapi aldı ise radyoterapi alınan bölge ve radyoterapi dozu
- 7) Kümülatif steroid dozu, kümülatif antrasiklin dozu

8) Endokrinolojik sisteme ait semptomlar

- a) Aşırı terleme
- b) Sıcak intoleransı
- c) Çok su içme, çok idrara çıkma
- d) Puberteye giriş yaşı
- e) Kızlar için menarş yaşı ve menstrüasyon sikluslarının düzenliliği
- f) Çocuk sahibi olma durumu

9) Obezite ile ilişkili durum ve semptomlar

- a) Anne ve baba vücut ağırlığı, boyu ve vücut kitle indeksi
- b) Ailede hiperlipidemi öyküsü
- c) Alınan kümülatif steroid dozu
- d) Ailede tip 2 diyabetes mellitus öyküsü

10) Kas iskelet sistemi ile ilişkili semptomlar

- a) Kemik ağrısı
- b) Kemik fraktürü öyküsü
- c) Protez varlığı

11) Kardiyolojik semptomlar

- a) Çabuk yorulma
- b) Nefes darlığı
- c) Çarpıntı

12) Fizik inceleme bulguları

- a) Kan basıncı, nabız, solunum sayısı ve kalp tepe atımı

- b) Tanı anında, tedavi bitiminde ve son değerlendirmede boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve vücut kitle indeks persentili
- c) Sistem muayeneleri, puberte değerlendirmesi için Tanner evreleme sistemi

13) Laboratuvar bulguları

- a) Kan şekeri, insülin düzeyi ve hesaplanan insülin direnci
- b) Tiroid fonksiyon testleri, fizik muayenede guatr saptanması durumunda tiroid ultrasonografisi
- c) Lipid profili
- d) Puberte bozukluğu durumunda FSH, LH, E<sub>2</sub> ve testesteron düzeyi
- e) Kemik yaşının belirlenmesi için sol el bilek grafisi bulguları
- f) Elektrokardiyografi, telekardiyografi ve ekokardiyografi bulguları
- g) DEXA bulguları

- 14) Tanıdan sonraki ilk beş yılda ya da bu çalışma öncesinde ortaya çıkan geç etkinin tanıdan sonraki kaçınıcı yılda saptandığı belirlendi.

### 3.2. Çalışma Grubunun Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan hastalarda yukarıda yukarıda verilen özelliklerin yanı sıra:

- a) Antropometrik ölçümler yapıldı, boy persentili < 3 persentil olanlar boy kısalığı olarak değerlendirildi.
- b) Vücut kitle indeksi; kilogram cinsinden ölçülen vücut ağırlığının metre cinsinden ölçülen vücut boyuna bölünmesi ile elde edildi. Olguların tanı anında, tedavi bitiminde ve son değerlendirmedeki vücut kitle indeksi ile olguların anne ve babalarının vücut kitle indeksi hesaplandı. Çocuklar ve adölesanlar için vücut kitle indeksi persentili belirlendi. Vücut kitle indeksi ile hastalar zayıf, normal, kilolu ve obez olarak sınıflandırıldı. Çocuk ve erişkinler için vücut kitle indeksinin sınıflanması Tablo 8 ve 9'da gösterilmiştir.<sup>204</sup>

**Tablo 7. Vücut kitle indeksi sınıflama**

Vücut kitle indeksi	Vücut ağırlığı durumu
<18.5	Zayıf
18.5-24.9	Normal
25-29.9	Fazla kilolu
30-34.9	Obez
35-39.9	Orta derecede obez
40-49.9	Morbid obez
≥ 50	Süpermorbid obez

**Tablo 8. Çocuklar ve adölesanlar için vücut kitle indeksi sınıflama**

Vücut kitle indeksi percentili	Vücut ağırlığı durumu
< 5 percentil	Zayıf
5– 84 percentil	Normal
85-94 percentil	Fazla kilolu
≥ 95 percentil	Obez

- c) Yaş, cins ve boya göre kan basıncı percentili belirlendi, buna göre kan basıncı 95. percentilin üzerinde olanlar hipertansiyon olarak değerlendirildi.<sup>205</sup> ≥18 yaş olan hastaların kan basıncı ölçümlerinin değerlendirilmesi için JNC 2004 rehberi kullanıldı ve 120/80 mmHg (sistolik/diastolik) üzerinde olan kan basıncı değerleri hipertansiyon olarak değerlendirildi.<sup>206</sup>

- d) Telekardiyografi ile kardiyotorasik oran belirlendi. Kardiyotorasik oran  $>0.5$  ise kardiyomegali olarak değerlendirildi.<sup>207</sup> Elektrokardiyografi aritmi ya da ventriküler hipertrofi bulguları açısından değerlendirildi.
- e) M-mode, iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemeler üçüncü veya dördüncü interkostal aralıktan sırtüstü veya hafif sol lateral dekübitüs pozisyonunda yapıldı. Hastada önce doğumsal ve edinsel kapak hastalığı daha sonra kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi.<sup>208</sup>

***M-mode ekokardiyogram ile belirlenen değerler***

- LVDD(cm) : Sol ventrikül enddiastolik çapı  
LVDS(cm) : Sol ventrikül endsistolik çapı  
IVSD(cm) : İnterventriküler septum diyastolik çapı  
IVSS(cm) : İnterventriküler septum sistolik çapı  
LPWD(cm) : Sol ventrikül arka duvar diyastolik çapı  
LPWS(cm) : Sol ventrikül arka duvar sistolik çapı  
Ao(cm) : Aort kökü diyastolik çapı  
LA/Ao : Sol atriyum/Aort kökü oranı  
KF(%) : Kısılma fraksiyonu  
EF(%) : Ejeksiyon fraksiyonu

***İki boyutlu ekokardiyogram***

Kalp içi lezyonların belirlenmesinde kullanıldı.

***Doppler ekokardiyografi***

Sol ventrikül diyastolik akım örneklerinde şu ölçümler yapıldı;

E dalgası maksimum velositesi(Ev): Erken diyastolik dalganın maksimum hızı (mitral hızlı doluş)

A dalgası maksimum velositesi(Av): Geç diyastolik dalganın maksimum hızı

E/A: Ev/Av oranı

ET: E Time (E dalgasının süresi)

AT: A Time (A dalgasının süresi)

EdecT: Deselerasyon zamanı

IVRT: İzovolumik relaksasyon zamanı

- f) Çalışmaya katılanlarda puberteye giriş yaşı değerlendirildi. Fizik muayenede Tanner puberte evresi belirlendi. Kızlarda sekiz yaş ve erkeklerde dokuz yaş öncesi

puberte gelişimi erken; kızlarda 13 ve erkeklerde 14 yaş sonrası puberteye giriş olmaması gecikmiş puberte olarak değerlendirildi. Hastaların kemik yaşı Greulich ve Pyle atlası ile belirlendi. Erken ya da geç puberteye giriş durumunda hastalardan FSH, LH, estradiol ve testosteron düzeyleri istendi. Öyküde çocuk sahibi olma durumu ve kızlarda menstruasyon yaşı ve menstruasyon sikluslarının düzenli olup olmadığı sorgulandı.

- g) Tiroid muayenesi ile guatr saptanması durumunda tiroid ultrasonografisi istendi. Hipotiroidi başta olmak üzere tiroid bozuklukları açısından tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi. Tiroid fonksiyon testlerinde anormal sonuç saptanması durumunda yine tiroid ultrasonografisi istendi.
- h) Kan şekeri, insülin düzeyi, lipid profili değerlendirildi. İnsülin direnci HOMA (homeostasis model assessment) indeksi kullanılarak belirlendi. HOMA indeksinin çocuklarda  $>2.5$ ; adölesanlarda  $>4.0$  olması insülin direnci olarak değerlendirildi.<sup>209</sup> Yaş ve cinsiyete göre total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyi  $>95$  persentil ise hiperlipidemi olarak değerlendirildi.<sup>210</sup>
- i) Kemik mineral yoğunluğunun belirlenmesi için DEXA kullanıldı. Çocuklar ve adölesanlar için kemik yaşı ile düzeltilmiş DEXA z skoru hesaplandı.<sup>211</sup> Z skoru  $\geq -1$  ise normal,  $\leq -1$  ise azalmış kemik mineral yoğunluğu (osteopeni),  $\leq -2,5$  ise osteoporoz olarak değerlendirildi.<sup>212</sup>

### 3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Toplanan veriler “Scientific Package for Social Sciences” (SPSS 15.0) programına yüklendi ve istatistiksel analizler bu program ile yapıldı. Sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde merkezi eğilim ölçütü olarak ortalama, değerlerin dağılım aralığı için ortalamaların yanında standart sapma ( $\pm$  SD) değerleri belirlendi. Grup oranlarının karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ve beklenen değerlerin 5’in altında saptanması durumunda Fisher kesin Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. Gruplara ait ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede elde edilen p değeri,  $p < 0.05$  olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **4. BULGULAR**

Akut lösemi tanısı aldığı tarihten itibaren en az beş yıl geçmiş, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda BFM protokolleri ile tedavi edilmiş, relaps göstermemiş ve kök hücre nakli yapılmamış, çalışmaya katıldığı anda remisyonunda olan 43 olgu çalışmaya alındı. Olguların cinsiyetleri, tanı aldıkları yaşa göre dağılımları, tanıları ve tedavi grupları Tablo 10'da gösterilmiştir. Kırküç olgunun 38'i (%88) akut lenfoblastik lösemi, beşi (%12) akut myeloid lösemi nedeniyle tedavi almıştı. Olguların 23'ü (%54) kız, 20'si (%46) erkekti. Olguların ortanca yaşı 15 (7-30 yaş), akut lösemi tanısı aldığı tarihten itibaren takip süresi 5-17 yıl (ortalama  $8\pm3,4$  yıl) arasındaydı. Çalışmaya katıldıkları andaki yaşları 7- 30 yaş (ortanca; 13 yaş) arasındaydı. Olgularının çoğunun 10 yaşın altında (35; %82) ve iki yaşın üzerinde (37; %86) tanı aldığı görüldü. Onsekiz olguya (%42) kraniyal radyoterapi verilmiş, bu olguların 13'ü (%72) 12 Gy dozunda, beşi (%28) 18 Gy dozunda kraniyal radyoterapi almıştı. Kırküç olgunun 25'inde (%58) en az bir geç etki olduğu, 10 olguda ise (%23) birden fazla geç etki olduğu görüldü.

**Tablo 9. Çalışmaya katılan olguların özellikleri**

n	%	n	%		
<b>Cinsiyet</b>		<b>Tanı</b>			
Kız	23	54	ALL	38	88
Erkek	20	46	AML	5	12
<b>Tanı yaşı (&lt;2 yaş ve ≥ 2 yaş)</b>		<b>Tedavi</b>			
<2 yaş	6	14	ALL BFM 95	34	79
≥ 2 yaş	37	86	ALL BFM 90	4	9
<b>Tanı yaşı (&lt;6 yaş ve ≥ 6 yaş)</b>		<b>Tedavi Grubu</b>			
<6 yaş	23	54	Yüksek risk	13	30
≥6 yaş	20	46	Standart-orta risk	30	70
<b>Tanı yaşı (≤10 yaş ve &gt;10 yaş)</b>		<b>Radyoterapi</b>			
≤ 10 yaş	35	82	Kraniyal 12 Gy	13	30
>10 yaş	8	18	Kraniyal 18 Gy	5	12
			Radyoterapi almayan	25	58

#### 4.1 Akut Lösemili Olgularda Geç Etkiler

Akut lösemi tedavisine bağlı geç etkiler açısından değerlendirilen 43 olgunun 25'inde (%58) en az bir geç etki saptandı. Geç etkilerin tanı grupları, cinsiyet, tanı yaşı, tedavi grupları, kraniyal radyoterapi alan ve almayanlardaki dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.



**Tablo 10. Geç etkilerin gruplara göre dağılımı**

	n (%)	p değeri
Toplam geç etki	25 (58)	
ALL	23 (60)	0.382
AML	2 (40)	
Erkek	11 (55)	0.697
Kız	14 (60)	
Tanıda < 2 yaş	4 (67)	0.648
Tanıda ≥ 2 yaş	21 (57)	
Tanıda < 6 yaş	15 (65)	0.313
Tanıda ≥ 6 yaş	10 (50)	
Tanıda <10 yaş	20 (57)	0.782
Tanıda ≥10 yaş	5 (62)	
Yüksek risk grubu	8 (62)	0.766
Yüksek risk grubu olmayan	17 (56)	
Kraniyal radyoterapi alan	10 (56)	0.771
Kraniyal radyoterapi almayan	15 (60)	

Değerlendirilen kırküç akut lösemi olgusundaki geç etkiler Tablo 12’de gösterilmiştir. Sık görülen geç etkilerin kraniyal radyoterapi ile ilişkisi Tablo 13’de gösterilmiştir. Obezite, fazla kilolu olma, insülin direnci, hiperlipidemi, prematür telarş, hipertansiyon, diastolik disfonksiyon çalışmamız sırasında olgular değerlendirildiği sırada saptandı. Bir olguda idame tedavisi tamamlandığı anda rutin kontrol sırasında (tanıdan sonraki ikinci yılda) hipotiroidi saptandığı belirlendi. Osteopenili iki olgudan birinde tanıdan sonraki 14. yılda çalışmamız sırasında, diğerinde idame tedavisi tamamlandığı anda (tanıdan sonraki ikinci yılda) osteopeni saptandığı görüldü. Olgularının birinde tanıdan sonraki altıncı yılda, diğerinde tanıdan sonraki onuncu yılda, kalça ağrısı nedeniyle değerlendirildiklerinde manyetik rezonans görüntüleme ile femur başında avasküler nekroz olduğu belirlenmişti.

**Tablo 11. Akut lösemi olgularındaki geç etkiler**

	n	%
Fazla kilolu	10	23
İnsülin direnci	9	21
Hiperlipidemi	8	19
Obezite	6	14
Osteopeni	2	4
Avasküler nekroz	2	4
Prematür telarş	1	2
Hipotiroidi	1	2
Hipertansiyon	1	2
Diastolik disfonksiyon	1	2

**Tablo 12. Sık görülen geç etkiler ve kraniyal radyoterapi ilişkisi**

	Kraniyal RT alan	Kraniyal RT almayan	p
	n (%)	n (%)	
Obezite ve fazla kilolu	7 (39)	9 (36)	0.847
İnsülin direnci	3 (17)	6 (24)	0.560
Hiperlipidemi	5 (20)	3 (17)	0.782

#### 4.2. Obezite

Değerlendirilen 43 akut lösemi olgusunun 16'sının (%37) obez ya da fazla kilolu olduğu belirlendi. Altı (%14) olgunun obez, 10 olgunun (%23) fazla kilolu olduğu saptandı. Obez olguların dağılımı Tablo 13'de gösterilmiştir. Tanı anında altı yaşından küçük olanlarda ( $p=0.014$ ), tanı anında obez ya da fazla kilolu olanlarda ( $p=0.001$ ), tedavi bitiminde obez ya da fazla kilolu olanlarda ( $p=0.004$ ) obezitenin daha yüksek oranda görüldüğü belirlendi. Steroid kümülatif dozu hidrokortizona çevirilerek hesaplandı ve hastalar aldıkları kümülatif steroid dozuna göre üç gruba ayrıldı. AML tedavisi alanlar ( $1120 \text{ mg/m}^2$  hidrokortizon), orta risk grubunda ALL tedavisi alanlar ( $12600 \text{ mg/m}^2$

hidrokortizon) ve yüksek risk grubunda ALL tedavisi alanlarda (27000 mg/ m<sup>2</sup> hidrokortizon) obez ya da fazla kilolu olguların dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (p=0.980).

### **4.3. İnsülin Direnci**

Dokuz olguda (%21) insülin direnci olduğu belirlendi. İnsülin direnci belirlenen olguların dağılımı Tablo 14'de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan tüm olguların açlık kan şekeri normal sınırlardaydı. Açlık kan şekeri düzeyleri 70-98 mg/dl (84.5±7) arasında idi. Obez ya da fazla kilolu olgularda ve ailede tip 2 DM öyküsü olanlarda daha yüksek oranda insülin direnci olduğu görüldü (p=0.040 ve p=0.001).

**Tablo 12. Obez olguların dağılımı**

	n (%)	p
Toplam 43 olgu	6 (14)	
ALL	6 (16)	0.338
AML	0 (0)	
Erkek	2 (10)	0.485
Kız	4 (18)	
Tanı anında <2 yaş	1 (17)	0.836
Tanı anında $\geq$ 2 yaş	5 (14)	
Tanı anında <6 yaş	6 (26)	0.014
Tanı anında $\geq$ 6 yaş	0 (0)	
Tanı anında $\leq$ 10 yaş	6 (17)	0.207
Tanı anında >10 yaş	0 (0)	
Yüksek risk grubu	4 (13)	0.858
Yüksek risk grubu olmayan	2 (15)	
Kraniyal RT alan	2 (11)	0.648
Kraniyal RT almayan	4 (16)	
Tanı anında VKİ normal	2 (6)	0.001
Tanı anında fazla kilolu ya da obez	4 (50)	
Tedavi bitiminde VKİ normal	1 (3)	0.004
Tedavi bitiminde fazla kilolu ya da obez	5 (38)	

**Tablo 13. İnsülin direnci olan olguların dağılımı**

	n (%)	p
Erkek	3 (14)	0.295
Kadın	6 (27)	
ALL	8 (21)	0.957
AML	1 (20)	
Tanı anında <2 yaş	2 (33)	0.421
Tanı anında ≥2 yaş	7 (19)	
Tanı anında <6 yaş	7 (30)	0.100
Tanı anında ≥6 yaş	2 (10)	
Yüksek risk grubu	2 (15)	0.556
Yüksek risk grubu olmayan	7 (23)	
Kraniyal radyoterapi alan	3 (17)	0.560
Kraniyal radyoterapi almayan	6 (24)	
Obez ya da fazla kilolu	6 (37)	0.040
Normal VKİ	3 (11)	
Ailede tip 2 DM öyküsü olan	8 (47)	0.001
Ailede tip 2 DM öyküsü olmayan	1 (4)	

#### 4.4. Hiperlipidemi

Kırküç olgunun sekizinde (%19) hiperlipidemi olduğu görüldü. Total kolesterol düzeyi ortalama  $161\pm 23$ ; trigliserid düzeyi ortalama  $93\pm 53$ ; HDL düzeyi ortalama  $48\pm 8$ ; LDL düzeyi ortalama  $94\pm 24$  olarak belirlendi. Bir olguda TG, LDL ve total kolesterol düzeyleri yüksek, iki olguda total kolesterol ve LDL düzeyleri yüksek, dört olguda trigliserid düzeyi yüksek, bir olguda LDL düzeyi yüksek saptandı.

ALL ve AML gruplarında hiperlipidemi dağılımı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0.477$ ). Tanı anında iki yaşın altında olan bir olguda (%17), iki yaş ve üzerinde olan yedi olguda (%19) hiperlipidemi saptandı, bu iki grupta hiperlipidemi dağılımı açısından anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ( $p=0.895$ ). Tanı anında altı yaşından küçük ve altı yaş ile üzerinde olanlarda ( $p=0.571$ ) ve tanıda 10 yaşından küçük ve 10 yaşın üzerinde olanlarda ( $p=0.128$ ) hiperlipidemi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Yüksek risk grubunda olan üç olguda (%23), olmayan beş olguda (%17) hiperlipidemi olduğu belirlendi. Yüksek risk grubunda olanlar ve olmayanlarda hiperlipidemi dağılımı açısından anlamlı istatistiksel fark olmadığı görüldü ( $p=0.620$ ). Kraniyal radyoterapi alanlar ve olmayanlarda hiperlipidemi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.782$ ). Obez ya da fazla kilolu olan dört olguda (%25), normal vücut kitle indeksine sahip olan dört olguda (%15) hiperlipidemi olduğu görüldü. Hiperlipidemi dağılımı açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.407$ ). Kümülatif steroid dozu ve hiperlipidemi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ( $p=0.950$ ).

#### 4.5. Hipotiroidi ve Pubertal Bozukluklar

Geç etki açısından değerlendirilen bir olguda hipotiroidi saptandığı belirlendi. Başka bir olguda prematür telarş görüldü. Hipotiroidi idame tedavisi tamamlandıktan sonra, tanıdan sonraki ikinci yılda, çalışmamızdan önce, rutin kontrol sırasında belirlenmişti. Olgunun tanı anında dört yaşında olduğu, yüksek risk grubunda olmadığı, kraniyal radyoterapi almadığı, tiroid otoantikörlerinin negatif ve tiroid ultrasonografisinin normal olduğu görüldü. Prematür telarş çalışmamız sırasında yedi yaşında bir kız olguda saptandı. Prematür telarş gelişen olgunun obez olduğu, iki yaşın altında tanı aldığı, yüksek risk grubunda olduğu ancak yaşı nedeniyle yüksek risk grubunda olmasına rağmen kraniyal radyoterapi almadığı, kemik yaşının kronolojik yaşı ile uyumlu olduğu görüldü. Diğer olguların pubertal gelişimi normal olarak değerlendirildi. Yirmiiki kız olgunun 13'ünde

menstrüasyonun başladığı öğrenildi. Menarş yaşı ortalama  $11.9 \pm 0.78$  (yaş aralığı; 10.5-13) olarak belirlendi. Menarşın başladığı 13 olgunun 10'unda (%77) menstrüasyon sikluslarının düzenli olduğu öğrenildi.

#### **4.6. Kemik Toksisitesi**

İki olguda osteopeni olduğu görüldü. Olguların birinde çalışmamızdan önce yapılan rutin kontrol incelemeleri sırasında ve tanıdan sonraki ikinci yılda osteopeni saptanmıştı. Diğer olguda çalışmamız sırasında osteopeni olduğu belirlendi. Osteopenisi olan iki olgunun erkek olduğu, ALL tedavisi aldığı, bir olgunun fazla kilolu, diğer olgunun vücut kitle indeksinin normal aralıkta olduğu, ikisinin de tanı anında altı yaş ve üzerinde olduğu (biri altı, diğeri 11 yaşında), birinin yüksek risk grubunda tedavi ve kraniyal radyoterapi aldığı görüldü. Değerlendirilen 43 akut lösemi olgusunun ikisinde avasküler nekroz saptanmış olduğu görüldü. İki olgu kalça ağrısı nedeniyle değerlendirildiklerinde manyetik rezonans görüntüleme ile femur başında avasküler nekroz olduğu belirlenmişti. Avasküler nekroz saptanmış olduğu görülen iki olgunun kız olduğu, birinin ALL diğerinin AML nedeniyle tedavi aldığı, ikisinin de fazla kilolu olduğu, AML'li olgunun tanı anında iki yaşın altında, ALL'li olgunun 17 yaşında olduğu, ikisinin de yüksek risk grubunda olmadığı, ALL'li olgunun 12 Gy kraniyal radyoterapi aldığı, ikisinde de ağırlık taşıyan eklem (kalça) etkilendiği belirlendi.

#### **4.7. Kardiyolojik Geç Etkiler**

Bir olguda hipertansiyon ve aynı olguda ekokardiyografide hafif diastolik disfonksiyon saptandı. Olgunun kız olduğu, ALL nedeniyle tedavi aldığı, yüksek risk grubunda olmadığı, kraniyal radyoterapi almadığı, obez olduğu, insülin direnci ve hiperlipidemisi olduğu görüldü. Tüm olguların telekardiyografisinde kardiyotorasik oranın normal olduğu belirlendi. Elektrokardiyografik incelemelerinde beş olguda (%12) sinüs aritmisi olması dışında özellik saptanmadı. Ekokardiyografik incelemesinde bir hastada hafif diastolik disfonksiyon saptandı, diğer hastalarda kardiyak sistolik ve diastolik fonksiyonların normal olduğu görüldü. Beş olguda (%12) hafif derecede kapak yetmezliği saptandı.

## **5. TARTIŞMA**

Akut lösemi çocukluk çağında en sık görülen kanserdir ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte akut lenfoblastik lösemilerde uzun süreli hastalıksız sağkalım oranı %80'lere, akut miyeloid lösemide %60'a ulaşmıştır.<sup>21-23,213</sup> Tedavi sonrası sağ kalan çocuk ve adölesanların sayısı arttıkça, tedaviye bağlı geç yan etkileri araştırmaya ve ortaya koymaya yönelik çalışmalar da artmıştır. Sağkalım gösteren akut lösemi olgularındaki geç etkiler lösemiden çok lösemi tedavisinin sonucu olarak görülmektedirler. Akut lösemi tedavisinde son 40 yıldaki gelişmeler ile uzun dönem geç etkileri azaltarak sağkalımı arttırmak hedeflenmiştir. Kranial radyoterapinin fiziksel, nörokognitif ve psikososyal morbidite gelişimi için en önemli risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. 1960'lı yılların sonunda akut lösemi tedavi protokollerine kranial radyoterapinin eklenmesi santral sinir sistemi relaps riskini azaltarak sağkalımı önemli şekilde arttırmıştır.<sup>7</sup> Santral sinir sistemine yönelik tedavide 24 Gy kraniospinal ışınlama kullanılması nörokognitif ve nöroendokrin fonksiyonları önemli derecede etkilemiştir.<sup>214-216</sup> Bu etkileri azaltmak için daha sonraki tedavi protokollerinde spinal radyoterapi kaldırılmış, kranial radyoterapi dozu 18 Gy ya da 12 Gy olarak azaltılmış, kranial radyoterapi yerine intratekal tedavi ve yüksek doz metotreksat gibi sistemik tedaviler eklenmiştir.<sup>217,218</sup> Kranial radyoterapi santral sinir sistemi relaps riski yüksek olan hastalara halen uygulanmaktadır.<sup>219</sup> Tedavide kullanılan kemoterapötik ajanlardan özellikle antrasiklinler, siklofosfamid gibi alkilleyici ajanlar, kortikosteroidler ve yüksek doz metotreksat geç etkilerden sorumlu tutulmaktadır. Araştırmalarda metotreksat tedavisi sonrası görülen nörokognitif disfonksiyon ya da antrasikline bağlı kardiyak toksisite gibi kemoterapinin bilinen geç etkilerinin kemoterapötik metabolizmasından sorumlu genlerdeki polimorfizmler nedeniyle oluşabileceği öne sürülmüştür.<sup>220,221</sup> Akut lösemnin çocukluk çağında en sık görülen malignite olması, gelişmiş tedavi yöntemleri ile yüksek oranda kür sağlanması, çalışmalarda sağkalım gösteren olgularda tedaviye bağlı geç etkilerin gösterilmiş olması nedeniyle lösemi olgularının tedavinin geç etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla uzun süre takip edilmesi gereklidir.

Bu çalışmada tedavisi relapssız tamamlanmış ve tanı aldığı tarihten itibaren en az beş yıl süre geçmiş olan 43 akut lösemi olgusunun 25'inde (%58) en az bir geç etki olduğu belirlendi. Literatürde akut lösemi sonrası sağkalım gösteren olgularda %62.3, %75, %70, %74.1 oranlarında en az bir geç yan etki görüldüğü bildirilmiştir.<sup>5,222-224</sup> Bu çalışmada sağkalım gösteren akut lösemi olgularında literatür ile benzer oranda geç yan etki görüldü.



Geç etkilerin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımına bakıldığında altı yaşın altında tanı alan 15 olguda (%65), altı yaş ve üzerinde tanı alan 10 olguda (%50); kızların 14'ünde (%60), erkeklerin 11'inde (%55) en az bir geç etki olduğu saptandı, ancak geç etki dağılımındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.313$  ve  $p=0.697$ ). Kranial radyoterapi alanlar ve almayanlarda geç etki görülme oranları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0.771$ ). Lösemi olgularındaki geç etkileri değerlendiren çalışmalarda kranial radyoterapi alanlarda, kızlarda, tanı aldığı beş yaşın altında olanlarda geç etkilerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>225,226</sup> Bu çalışmada da kızlarda erkeklere göre ve tanı anında altı yaşından küçük olanlarda tanı anında altı yaş ve üzerinde olanlara göre daha yüksek oranda geç etki görüldü. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Değerlendirilen 43 akut lösemi olgusunun altısında (%14) obezite saptandı. On olgunun (%23) fazla kilolu olduğu görüldü. Erkek olguların ikisinde (%10), kız olguların dördünde (%18) obezite olduğu belirlendi. Türkiye'de yapılan iki çalışmada obezite ve fazla kilolu olma durumunun prevalansı sırasıyla Ege Bölgesi'nde yapılan çalışmada %3.7 ve %12.2, Karadeniz Bölgesi'nde yapılan çalışmada %6.1 ve %10.3 olarak bildirilmiştir.<sup>39,40</sup> Bu çalışmada incelenen lösemili çocuklarda obezite ve fazla kilolu olma oranı Türkiye'den yapılan çalışmalarda bildirilen normal popülasyondaki obezite oranına göre daha yüksek saptandı. Türkiye'de BFM protokolü uygulanmış akut lösemili 28 olgu ile yapılan bir çalışmada %14 oranında obezite görüldüğü bildirilmiştir.<sup>227</sup> Oeffinger ve arkadaşları<sup>43</sup> akut lösemi tedavisi alanlarda fazla kilolu olma durumunun prevalansını %28, obezite prevalansını %17 olarak bildirmiştir. Yine aynı çalışmada kızların %23.2'si ve erkeklerin %20.1'inde obezite görüldüğü belirtilmiştir. Meacham ve arkadaşları 1665 ALL olgusu ile yaptıkları çalışmada kızlarda %18.5 erkeklerde %16.5 oranında obezite bildirmişlerdir.<sup>46</sup> Sklar ve arkadaşları<sup>49</sup> tarafından 126 ALL'li olgu ile yapılan çalışmada obezite prevalansı %30, Kourti ve arkadaşları tarafından<sup>50</sup> 52 ALL'li olgu ile yapılan çalışmada obezite prevalansı %8, fazla kilolu olma durumunun prevalansı %48 olarak bildirilmiştir. Asner ve arkadaşlarının<sup>69</sup> 54 ALL olgusu ile yaptıkları çalışmada fazla kilolu olma durumunun prevalansı %30, obezite prevalansı %18 olarak belirtilmiştir. Literatüre benzer olarak bu çalışmada akut lösemili olgularda geç etki olarak obezite ve fazla kilolu olma durumunun görülebileceği belirlendi. Literatürde obezite prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Obezite aynı zamanda genetik, davranışsal, çevresel, kültürel

faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır.<sup>228,229</sup> Bu nedenle farklı bölgelerden yapılan çalışmalarda obezite prevalansının farklı olması beklenen bir durumdur.

Bu çalışmada obezite kızlarda daha yüksek oranda (kızlarda % 18 ve erkeklerde % 10) görüldü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.485$ ). Literatürde geç etki olarak obezitenin kızlarda daha sık olarak görüldüğü bildirilmiştir.<sup>43,48</sup> Çalışmamızda da kızlarda obezitenin daha yüksek oranda görüldüğü belirlendi. Ancak muhtemelen olgu sayısının az olmasına bağlı olarak obezite dağılımı açısından istatistiksel anlamlı sonuç elde edilemediği düşünüldü.

Bu çalışmada kraniyal radyoterapi alan iki olguda (% 11), almayan dört olguda (% 16) obezite olduğu, radyoterapi alan ve almayan olgularda obezite dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p=0.648$ ). Akut lösemi tedavisi sırasında kraniyal radyoterapi alımının obezite ile ilişkili olduğunu belirten pek çok çalışma mevcuttur. Kraniyal radyoterapinin büyüme hormonu eksikliğine<sup>43</sup> ve hipotalamus üzerindeki etkisi ile enerji alımı ve harcanmasında anahtar rol oynayan hormon olan leptin duyarsızlığına yol açarak obeziteye neden olduğu düşünülmektedir.<sup>44</sup> Leptin reseptör genindeki bir polimorfizmin (Gln223Arg)  $\geq 20$  Gy kraniyal radyoterapi alan kızlarda obezite gelişme riskini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir.<sup>44</sup> Bu çalışmada kraniyal radyoterapi alan ve almayanlarda obezite dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu durumun olgu sayısının az olmasına ve kraniyal radyoterapinin genelde geç etki görülmesinden sorumlu tutulan 24 Gy'den daha düşük dozda (13 olgu 12 Gy ve beş olgu 18 Gy kraniyal radyoterapi aldı) verilmesine bağlı olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada lösemi tanısı aldığı anda altı yaşından küçük olan altı olguda (% 26) obezite olduğu belirlendi. Tanıda altı yaş ve üzerinde olanlarda obezite saptanmadı. Altı yaşından önce ve sonra tanı alanlarda obezite görülme oranının farklı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p=0.014$ ). Literatürde özellikle beş yaşın altında tedavi alanlarda obezite gelişme riskinin artışı belirtilmiştir.<sup>43,48</sup> Çocuklukta adipozite geri dönüş zamanının erişkin dönemdeki obezite ile ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>6</sup> Adipozite geri dönüşü genellikle beş ile yedi yaşlar arasında gerçekleşir.<sup>58</sup> Erken adipozite geri dönüşü görülen durumlarda çocukluk ve erişkin dönemde obezite riski artmaktadır. ALL'nin sık olarak üç ile beş yaşlarında görülmesi nedeniyle ve kemoterapi ile kraniyal radyoterapi etkisiyle bu olgularda erken adipozite geri dönüşü görülmektedir.<sup>54,56,59</sup> Erken adipozite geri dönüşü sağkalım gösteren lösemi olgularında görülen obezitenin nedenlerinden biri olabilir.<sup>42</sup> Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada

altı yaşın altında tanı alanlarda obezite oranının altı yaşın üzerinde tanı alanlara göre daha yüksek olduğu ve obezite görülme oranları arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Çalışmamızda aldıkları kümülatif steroid dozu farklı olanlarda obezite dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.980$ ). Çalışmalarda tedavide kullanılan kortikosteroid dozunun obezite ile ilişkili olduğu, daha yüksek dozda kortikosteroid alanlarda obezitenin daha sık olarak görüldüğü bildirilmiştir.<sup>43</sup> Ancak bu olgularda obezitenin tedaviden çok genetik özelliklere bağlı olduğunu belirten ve kümülatif steroid dozu ve obezite arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>69</sup>

Bu çalışmada tanı anında ve tedavi tamamlandığında obez ya da fazla kilolu olan olgularda daha yüksek oranda obezite saptandı ( $p=0.001$  ve  $p=0.004$ ) Literatürde de tanı anında obez ya da fazla kilolu olanlarda obezite görülme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>69</sup>

Bu çalışmada değerlendirilen 43 akut lösemi olgusunun dokuzunda (%21) insülin direnci olduğu görüldü. Çalışmaya katılan tüm olguların açlık kan şekeri normal sınırlar arasındaydı. Akut lösemi tedavisi sonrası obeziteye ek olarak hiperglisemi, insülin direnci ve dislipidemi gibi diğer metabolik bozuklukların da görülebileceği bildirilmiştir.<sup>51,52,57</sup> Kranial radyoterapinin özellikle 18 Gy ve üzerindeki dozlarda büyüme hormonu eksikliğine neden olarak metabolik bozukluklara (insülin direnci, abdominal obezite ve dislipidemi) neden olabileceği düşünülmektedir.<sup>230</sup> Akut lösemi tedavisi sonrası sağkalım gösteren olgularda geç etki olarak insülin direnci ile birlikte ya da insülin direnci ile birlikte olmadan açlık kan şekerinde yükseklik görülebileceği<sup>50,56,57</sup> ve bu durumun tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi için risk faktörü oluşturabileceği belirtilmiştir.<sup>231,232,233</sup> Literatürde akut lösemi tedavisi alan olgularda uzun dönemde %29.6 oranında insülin direnci geliştiği bildirilmiştir.<sup>234</sup> Akut lösemi tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin ve asparaginazın glukoz metabolizması üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir. Hiperglisemi bu iki ilaca bağlı akut yan etki olarak görülebilir.<sup>216,235,236</sup> İn vitro ve in vivo çalışmalarda steroidlerin dokulara glukoz alımını azalttığı, insülin direncini ve hepatik glukoneogenezi arttırdığı gösterilmiştir. Malign ya da inflamatuvar hastalıklar nedeniyle steroid tedavisi alanlarda doza bağımlı hiperglisemi ve insülin direnci görülebilir. Steroid tedavisi kesildiğinde bu etki genellikle kaybolur.<sup>237,238</sup> Ancak diyabeti olan ya da diyabete yatkınlığı olan bireylerde steroidin uzamış hiperglisemik etkisi olabileceği düşünülmektedir.<sup>237</sup> Asparaginaz pankreas adacık hücrelerinden insülin

salınımını doza bağımlı olarak azaltır.<sup>216,236</sup> İn vitro olarak daha yüksek konsantrasyonlarda asparaginazın geri dönüşümsüz adacık hücre hasarına yol açabildiği gösterilmiştir.<sup>239,240</sup> Bu mekanizmalara bağlı olarak steroid ve asparaginaz alanlarda glukoz metabolizmasının bozulabileceği düşünülmüştür. Akut lösemi tedavisi almış olgularda normal populasyonda olduğu gibi artmış vücut kitle indeksinin insülin direncine neden olduğu belirtilmiştir. Ailede Tip 2 DM olmasının da insülin direnci gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>234</sup> Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak akut lösemi nedeniyle tedavi alan olguların %21’inde insülin direnci saptandı. Obez ya da fazla kilolu olan altı olguda (%37), obez ya da fazla kilolu olmayan üç olguda (%11) insülin direnci olduğu görüldü ve iki grupta insülin direnci görülme oranları açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0.04). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda fazla kilolu ve obez olanlarda insülin direncinin daha yüksek oranda görüldüğü belirlendi. Bu çalışmada tanıda altı yaşın altında olan yedi olguda (%30), altı yaş ve üzerinde olan iki olguda (%10) insülin direnci olduğu görüldü. Tanı anında altı yaşından küçük olanlarda daha yüksek oranda insülin direnci olduğu görüldü ancak insülin direnci görülme oranları açısından iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.100). Akut lösemi tedavisini daha erken yaşta almanın geç etki gelişimi açısından risk oluşturduğu bilinmektedir.<sup>43,48</sup> Bu çalışmada obezite tanı anında altı yaşın altında olanlarda daha yüksek oranda görüldü. İnsülin direncinin tanıda altı yaşın olanlarda daha yüksek oranda görülmesinin bu nedenlere bağlı olabileceği düşünüldü. Ailede tip 2 DM öyküsü olan sekiz olguda (%47), olmayan bir olguda (%4) insülin direnci olduğu belirlendi. Aile öyküsü olanlarda insülin direncinin daha yüksek oranda görüldüğü, aile öyküsü olanlar ve olmayanlarda insülin direnci görülme oranı açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu belirlendi (p=0.001). Literatürde de ailede tip 2 DM öyküsü olmasının insülin direnci ve tip 2 DM gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>234</sup>

Çalışmada incelenen 43 akut lösemi olgusunun sekizinde (%19) hiperlipidemi olduğu görüldü. Akut lösemi tedavisi alan olgularda uzun dönemde obezite, hipertansiyon, bozulmuş glukoz metabolizması ve dislipidemi kriterlerinden üçünün ya da daha fazlasının bir arada bulunması ile oluşan metabolik sendrom gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Çocukluk çağında akut lösemi tedavisi almış olguları değerlendirilen bir çalışmada, olguların %65’inde obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci komponentlerinden en az birinin bulunduğu belirtilmiştir.<sup>10</sup> Kranial radyoterapinin büyüme hormonu üzerindeki etkisi ile metabolik sendroma neden olduğu bildirilmiştir.<sup>7</sup>

Büyüme hormonu sadece lineer büyüme üzerine etkili değil aynı zamanda metabolizma üzerinde de etkilidir. Bu nedenle eksikliğinde HDL kolesterolde düşme, hipertrigliseridemi, hipertansiyon ve koagülopati görülebilir.<sup>76</sup> Akut lösemili olgularda geç etkileri değerlendirmek üzere yapılan başka bir çalışmada da hiperkolesterolemi prevalansı %23 olarak bildirilmiş; hastalar kemoterapi alanlar, kemoterapi ve kraniyal radyoterapi alanlar, total vücut ışınlaması alanlar olarak gruplandırıldığında, sadece kemoterapi alanlarda %23, kemoterapi ve kraniyal radyoterapi alanlarda %25, total vücut ışınlaması alanlarda %61 oranında dislipidemi görüldüğü bildirilmiştir.<sup>14</sup> Çalışmamızda incelenen akut lösemi olgularının %19'unda dislipidemi saptandı. Kraniyal radyoterapi alanlar ve almayanlarda hiperlipidemi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.782). Bu durumun kraniyal radyoterapinin özellikle 24 Gy dozunda verildiğinde büyüme hormonu eksikliğine neden olması ve çalışmamızda incelenen lösemi olgularına daha düşük dozda radyoterapi verilmiş olması nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü. Obez ya da fazla kilolu olan dört olguda (%25), normal vücut kitle indeksine sahip olan dört olguda (%15) hiperlipidemi olduğu görüldü. Hiperlipidemi dağılımı açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.407).

Bu çalışmada değerlendirilen 43 akut lösemi olgusundan ikisinde osteopeni olduğu görüldü. Osteopeni akut lösemi hastalarında tanıma, indüksiyon ya da idame tedavisi sırasında, tedavi tamamlandıktan sonra saptanabilir.<sup>241,242</sup> Kemik mineral yoğunluğundaki değişikliğin multifaktöriyel olarak geliştiği düşünülmektedir. İskelet değişikliklerinin hastalığın kendisi, tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar, beslenme özellikleri, azalmış fiziksel aktivite, D vitamini metabolizmasında bozukluk, kortikosteroidler başka olmak üzere diğer kemoterapötikler ve radyoterapiye bağlı olarak oluşabileceği belirtilmiştir.<sup>243</sup> Türkiye'de ALL BFM 95 protokolü uygulanan ortalama yaşı  $10.6 \pm 3.8$  yaş olan 70 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar tedaviden sonraki ortalama dördüncü yılda değerlendirildiğinde %85 hastada osteopeni ya da osteoporoz olduğu görülmüştür.<sup>244</sup> Farklı yayınlarda kemik mineral dansitesinde azalmanın %10,5-%23 arasında görüldüğü belirtilmiştir.<sup>245</sup> Bizim çalışmamızda incelenen 43 akut lösemi olgusundan ikisinde (%5) osteopeni saptandı. Bu çalışmada osteopenisi olan iki olgunun erkek olduğu, ALL tedavisi aldığı, bir olgunun fazla kilolu, diğer olgunun vücut kitle indeksinin normal aralıkta olduğu, ikisinin de tanı anında altı yaşın üzerinde olduğu (biri altı, diğeri 11 yaşında), birinin yüksek risk grubunda tedavi ve kraniyal radyoterapi aldığı görüldü.

Çalışmamızda değerlendirilen 43 akut lösemi olgusunun ikisinde avasküler nekroz saptandığı ve avasküler nekroz nedeniyle bir olguya kalça protezi uygulandığı öğrenildi. Avasküler nekroz insidansı literatürde %1.8 ile %8.9 arasında bildirilmiştir.<sup>245</sup> ALL BFM 95 protokolü ile tedavi edilen 31 olgu ile yapılan çalışmada osteonekroz insidansının %1.8 olduğu, insidansın 10 yaşın altındaki olgularda %0.2 iken 10 yaşın üzerindekilerde %8.9 olduğu belirtilmiştir.<sup>245</sup> Tedavide kullanılan kortikosteroidler osteoblast ve matür osteosit apoptozunu indükleyerek, kemik iliğinin yağ içeriğini artırıp yağ embolizasyonu, vasküler kompresyon ve iskemiye yol açarak; asparaginaz ise koagülasyon sistemi üzerindeki etkileri ile osteonekroza neden olmaktadır.<sup>7</sup> Avasküler nekrozun tedavide kullanılan kemoterapötiklerin yanı sıra hiperlipidemi, intravasküler koagülasyon, immobilizasyona bağlı kemik iliğinde perfüzyonun azalması nedeniyle geliştiği düşünülmektedir.<sup>15</sup> Tanı yaşının 10 yaşın üzerinde olmasının önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiş, epifizlerin kapanmasıyla kortikosteroidlere bağlı olarak oluşan kemik iliğindeki yağ hücresi hipertrofisi ile intraoseöz basıncın arttığı, intramedüller kan akımının azaldığı ve kemik iliği iskemisinin oluştuğu öne sürülmüştür.<sup>16</sup> Yine kızlarda avasküler nekroz insidansının daha yüksek olduğu<sup>15</sup>, erkeklerde en sık olarak 16-20, kızlarda en sık olarak 15-19 yaşları arasında görüldüğü bildirilmiştir. Bu farkın erkeklerde pubertenin daha geç başlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>246</sup> Kranial radyoterapi alanlarda kemik mineral yoğunluğunun azaldığı ve bunun osteonekroz riskini arttırabileceği belirtilmiştir.<sup>247</sup> Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda avasküler nekroz görülen iki olgunun da kız olduğu ve birinin tanı anında 17 yaşında olduğu ve kranial 12 Gy radyoterapi aldığı görüldü.

Tedaviye bağlı geç etki açısından değerlendirilen 43 olgudan birinde tanıdan sonraki ikinci yılda primer hipotiroidi saptanmış olduğu görüldü. Hipotiroidi gelişen olgunun erkek olduğu, tanı anında dört yaşında olduğu, yüksek risk grubunda tedavi almadığı, kranial radyoterapi almadığı, tiroid otoantikörlerinin negatif ve tiroid ultrasonografisinin normal olduğu belirlendi. Baş ve boyun bölgesine radyoterapi almak tiroid bezi ile ilgili komplikasyon gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür. Sağkalım gösteren lösemi olgularında tiroid bezi ile ilgili en sık ortaya çıkan geç etki hipotiroidizmdir. Profilaktik kranial ya da kraniospinal radyoterapi sonrası primer ve sekonder hipotiroidizm geliştiği bildirilmiştir.<sup>248,249</sup> Santral hipotiroidi  $\geq 40$  Gy dozunda radyoterapi ile ilişkili iken, primer hipotiroidinin daha düşük dozlarda ( $\geq 10$  Gy) tiroid bezinin direkt radyasyona maruz kalması nedeniyle gelişebileceği bildirilmiştir.<sup>250</sup> Akut lösemi tedavisi sonrası tiroid

disfonksiyonunu değerlendiren çalışmalarda tiroid bezi fonksiyonlarında önemli bir değişiklik olmadığı<sup>249,250</sup> ya da kompanze hipotiroidi görülebileceği bildirilmiştir.<sup>251,252</sup> CCSS (The Childhood Cancer Survivor Study) tarafından 1970 ve 1986 yılları arasında tedavi alan, tanı tarihinden itibaren en az beş yıl geçmiş olan, 14.372 olgu ile yapılan kohortta hipotiroidizm insidansı % 1.6, hipertiroidizm insidansı %2 saptanmış, lösemi tedavisi sonrası uzun süreli sağkalım gösteren olguların izleminde hipotiroidizm ya da hipertiroidizm gelişme riskinin belirgin olarak artmadığı, tiroid kanserinin ise sadece kraniyospinal radyoterapi alan olgularda görüldüğü belirtilmiştir.<sup>253</sup> BFM protokolü ile tedavi edilen 28 akut lösemi olgusu ile Türkiye’de yapılan bir çalışmada bir hastada sekonder hipotiroidizm olduğu görülmüş<sup>227</sup>, yine Türkiye’den BFM protokolü ile tedavi edilen, 1800 cGy ya da 2400 cGy radyoterapi almış 21 hasta ile yapılan bir çalışmada bir vakada hipotiroidi olduğu belirlenmiştir.<sup>254</sup> Çalışmamızda hipotiroidi saptanan olgunun tiroid otoantikörleri negatifti. Kraniyal radyoterapi almadı ancak hipotiroidizmin sadece kemoterapiye bağlı olarak da görülebileceği bildirilmiştir.<sup>253</sup> Yine de tedavi öncesi tiroid fonksiyonları bilinmediği için bu olgudaki hipotiroidinin akut lösemi tedavisine bağlı geç etki olduğu söylenemez. Tiroid fonksiyon bozukluğunun sadece bir olguda görülmesi geç etki açısından değerlendirilen olgu sayısının az olmasına ve kraniyal radyoterapinin santral hipotiroidi gelişmesinden sorumlu tutulan dozlarda ( $\geq 40$  Gy) verilmemesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda geç etki açısından incelenen 43 akut lösemi olgusundan birinde prematür telarş olduğu görüldü. Prematür telarş görülen olgunun yedi yaşında kız ve obez olduğu, iki yaşın altında tanı aldığı, yüksek risk grubunda olduğu ancak yaşı nedeniyle yüksek risk grubunda olmasına rağmen kraniyal radyoterapi almadığı, kemik yaşının kronolojik yaşı ile uyumlu olduğu, FSH, LH ve E<sub>2</sub> düzeylerinin prepubertal seviyelerde olduğu görüldü. Diğer olguların pubertal gelişimi normal olarak değerlendirildi. Kraniyal radyoterapinin özellikle kızlarda erken puberteye neden olabileceği bildirilmiştir. Yüksek dozda alkilleyici ajan ile tedavi alan kök hücre nakli ve tüm vücut ışınlanması yapılan olgularda hipogonadizm gelişme riski daha fazladır.<sup>255</sup> Akut lösemi tedavisinde kullanılan kraniyal radyoterapi kümülatif dozu nadiren santral gonadotropin eksikliği ile ilişkili olan  $\geq 40$  Gy dozuna ulaşmaktadır. Ancak kraniyospinal radyoterapi orta derecedeki dozlarda dahi overler ve uterus üzerinde direkt hasara neden olabilmektedir. Sadece kemoterapi alan akut lösemili olgularda pubertal gelişimin normal olmasının beklendiği, 18-24 Gy radyoterapinin özellikle kızlarda pubertenin erken başlamasına yol açabileceği bildirilmiştir.<sup>255</sup> Türkiye’de yapılan BFM protokolü uygulanan akut lösemi olgularının

değerlendirildiği iki çalışmadan birinde (n=28) %7 oranında pubertede gecikme saptanmış, pubertal gelişim tüm kız olgularda normal iken iki erkek olguda hipergonadotropik hipogonadizm görüldüğü, bu olgulardan birinin bilateral testiküler radyoterapi, diğerinin testiküler ve kemik iliği relapsı nedeniyle yoğun kemoterapi aldığı bildirilmiştir.<sup>227</sup> Diğer çalışmada (n=21) değerlendirilen olgularda gonadal disfonksiyon saptanmadığı belirtilmiştir.<sup>254</sup> Çalışmamızda sadece bir olguda prematür telarş görülmesinin ve diğer olguların pubertal gelişiminin normal olmasının olguların hiçbirine spinal radyoterapi ya da  $\geq 24$  Gy dozuna ulaşan kraniyal radyoterapi verilmemiş ya da değerlendirilen olgu sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmaya katıldıkları anda yaşları 7-30 arasında değişen ve ortanca yaşı 13 olan çalışma grubundaki olguların çoğunun halen normal pubertal gelişim açısından izlemi devam etmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen 22 akut lösemili kız olgunun 13'ünde menstrüasyonun başladığı, 10'unda (%77) menstrüasyon sikluslarının düzenli olduğu öğrenildi. Menarş yaşı ortalama  $11.9 \pm 0.78$  (10.5-13 yaş aralığında) olarak belirlendi. Türkiye'de farklı bölgelerden yapılan çalışmalarda ortalama menarş yaşı 12.4 ve 13.04 olarak belirtilmiştir.<sup>256,257</sup> Amerika'da 949 akut lösemi olgusunu değerlendiren bir çalışmada ortalama menarş yaşı 12.3 olarak bildirilmiştir.<sup>13</sup> Çalışmamızda ortalama menarş yaşı Türkiye verilerinden daha farklı olarak 11.9 olarak belirlendi. Literatürde sağkalım gösteren lösemi olgularında erken menarş görülebileceğini bildiren çalışmalar olduğu gibi menarşın beklenen yaşta başladığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>14, 86</sup>

Çalışmaya alınan hiçbir olguda boy kısalığı saptanmadı. Büyüme hormonu eksikliği ve boy kısalığı için özellikle  $\geq 24$  Gy dozunda kraniyal radyoterapi, tüm vücut ışınlaması ve kraniyospinal radyoterapi, kız cinsiyet, erken yaşta tanı alma risk faktörü olarak belirtilmiştir.<sup>7</sup> Türkiye'de BFM protokolü uygulanan akut lösemi alan olgular ile yapılan iki çalışmanın birinde 28 akut lösemi olgusundan kraniyospinal radyoterapi, total vücut ışınlaması ve kök hücre nakli uygulanan bir olguda, 21 akut lösemi olgusunun değerlendirildiği başka bir çalışmada da 18 Gy ya da 24 Gy radyoterapi alan olguların %33.3'ünde boy kısalığı görüldüğü bildirilmiştir.<sup>227,254</sup> BFM protokolü uygulanan olguların değerlendirildiği başka bir çalışmada 18 Gy'den yüksek dozda radyoterapinin büyümenin durması için kritik doz olduğu belirtilmiştir.<sup>258</sup> Çalışmamızda boy kısalığı görülmemesinin hiçbir hastaya  $>18$  Gy radyoterapi, kraniyospinal radyoterapi ya da total vücut ışınlaması verilmemiş olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.



Kardiyolojik geç etki olarak sadece bir olguda hipertansiyon ve aynı olguda ekokardiyografide hafif diastolik disfonksiyon saptandı. Diastolik disfonksiyon saptanan olgunun kız olduğu, ALL nedeniyle tedavi ve 240 mg/m<sup>2</sup> dozunda antrasiklin aldığı, kraniyal radyoterapi almadığı, obez olduğu, insülin direnci ve hiperlipidemisi olduğu görüldü. İki yaşında tanı aldığı ve tanı aldığı tarihten itibaren yedi yıllık süre geçmiş olduğu belirlendi. Kraniyal radyoterapi ve kortikosteroid tedavisine bağlı olarak görülen obezite ve insülin direnci, dislipidemi gibi metabolik bozukluklar, fiziksel inaktivite, antrasiklinlere bağlı görülebilen kardiyomiyopati ve sol ventrikül disfonksiyonu, metotreksata bağlı homosistein artışı ile oluşan endotel hasarı nedeni ile çocukluk ağı akut lösemi olgularında kardiyovasküler hastalık görölme riski artmıştır.<sup>19</sup> Orta ve yüksek dozlarda antrasiklin maruziyetine bağlı olarak kardiyomiyopati gelişebileceği, yüksek doza ek olarak erken yaşta tanı alanlarda, kızlarda ve mediastene radyoterapi alanlarda kardiyomiyopati gelişme riskinin arttığı bilinmektedir.<sup>19</sup> Sorensen ve arkadaşları<sup>259</sup> 240 mg/m<sup>2</sup> ve daha az dozda antrasiklin alanlarda tedaviden sonraki ilk 10 yılda sol ventrikül fonksiyonlarının normal olduğunu, Rammeloo ve arkadaşları<sup>149</sup> 100 mg/m<sup>2</sup> dozunda daunorubisin alanlarda ortalama 15.3 yıllık takip süresinin sonunda sol ventrikül fonksiyonlarının bozulmadığını bildirmiştir. Sağkalım gösteren kızlarda semptom olmamasına ve düşük doz antrasiklin tedavisine rağmen sol ventrikül kitlesinin ve duvar kalınlığının azaldığı belirtilmiştir.<sup>260</sup> Türkiye’de BFM 95 ve TRALL 2000 protokolleri ile tedavi edilen 55 akut lösemili ve 38 sağlıklı ocuk ile yapılan çalışmada lösemili olgularda önemli bir kardiyotoksisite saptanmadığı bildirilmiştir.<sup>261</sup> alışmamızda diastolik disfonksiyon saptanan olgunun kardiyovasküler hastalık gelişimi için antrasiklin tedavisi almış olma dışında obezite, dislipidemi, insülin direnci ve hipertansiyon gibi risk faktörlerinin bulunduğu görüldü. Bu çalışmada değerlendirilen akut lösemi olgularının tanı tarihinden itibaren takip süresi 5-17 yıl arasında değişmekteydi. (Ortanca; 7 yıl) Literatürde antrasikline bağlı kardiyomiyopatinin tedaviden sonraki ilk 15 yıl içinde görölmebileceği<sup>119</sup>, bu nedenle antrasiklin tedavisi alan çocukların geç kardiyak yan etkiler açısından ömür boyu takip edilmesi gerektiği bildirilmiştir.<sup>160</sup> alışmamızda sadece bir olguda hafif kardiyak diastolik disfonksiyon görüldü. Bu bulgunun olguların takip süresinin kısa olmasına, yüksek risk grubunda tedavi alan 13 hasta dışındaki 30 hastanın <300 mg/m<sup>2</sup> dozunda antrasiklin tedavisi almış olmasına, olgu sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünöldü.

## **6. SONUÇLAR**

Akut lösemi tanısı aldığı tarihten itibaren en az beş yıl süre geçmiş 43 olguda lösemi tedavisine bağlı endokrinolojik ve kardiyolojik geç etkileri araştıran bu çalışmanın sonuçları:

- 1) Akut lösemi olgularının %58'inde tedavi ile ilişkili en az bir endokrinolojik ya da kardiyolojik geç etki saptandı. Çocukluk çağında akut lösemi tanısı ve bu nedenle tedavi alan olgular tedaviye bağlı olarak sık görülen endokrinolojik ve kardiyolojik geç etkiler açısından takip edilmelidir.
- 2) Değerlendirilen akut lösemi olgularının %37'sinin obez ya da fazla kilolu olduğu belirlendi. Erken yaşta (<6 yaş) tanı alanlarda obezite oranı tanı anında altı yaş ve üzerinde olanlara göre daha yüksek bulundu ( $p=0.014$ ). Tanı anında ve tedavi tamamlandığında obez ya da fazla kilolu olanlarda obezitenin daha sık olarak görüldüğü belirlendi ( $p=0.001$  ve  $p=0.004$ ).
- 3) Değerlendirilen 43 olgunun %21'inde insülin direnci saptandı, obez ya da fazla kilolu olanlarda ve ailede tip 2 DM öyküsü olanlarda insülin direnci daha yüksek oranda görüldü ( $p=0.040$  ve  $p=0.001$ ).
- 4) Değerlendirilen olgularda tanı anındaki obezite ya da fazla kilolu olma ve obezite gelişimi arasındaki; insülin direnci ve ailede tip 2 DM öyküsü olması arasındaki ilişki göz önüne alınarak, bu olgularda geç etkilerin ortaya çıkmasında tedavinin yanı sıra genetik özellikler ve çevresel faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir.
- 5) Sekiz olguda (%19) hiperlipidemi saptandı.
- 6) Kardiyak toksisite sadece bir olguda tanımlandı. Hipertansiyon ve hafif diastolik disfonksiyon olduğu görüldü.
- 7) İki olguda osteopeni saptandı. Pubertal gelişim bir olgu dışında normal olarak değerlendirildi. Bir olguda hipotiroidi gelişmiş olduğu görüldü. Obezite ve insülin direnci dışındaki endokrin yan etkilerin az görülmesi olguların düşük doz radyoterapi ( $\leq 18$  Gy) almasına bağlı olabileceği düşünüldü.

## **KAYNAKCA**

1. Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, et al. Long term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millenium. *Cancer*. 2001;92:1977-1983.
2. Pieters R, Carroll WL. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(1):1-20.
3. Mulrooney DA, Dover DC, Li S, Yasui Y, et al; Childhood Cancer Survivor Study. Twenty Years of Follow-up Among Survivors of Childhood and Young Adult Acute Myeloid Leukemia. *Cancer*. 2008;112(9):2071-2079.
4. Robison LL, Bhatia S. Late-effects among survivors of leukaemia and lymphoma during childhood and adolescence. *Br J Haematol*. 2003;122(3):345-359.
5. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. *Clin Pediatr (Phila)*. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. 2009;48(6):601-608.
6. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):190-200.
7. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(5):1065-1082.
8. Viana MB, Vilela MI. Height deficit during and many years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a review. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2 Suppl):509-516.
9. Jarfelt M, Bjarnason R, Lannering B. Young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: spontaneous GH secretion in relation to CNS radiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(7):582-588.
10. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(7):424-430.
11. Müller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16(1):91-103.

12. Hamme MR, Robinson LL, Nesbit ME, et al. Effects of radiation on ovarian function in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1987;5:1759-1765.
13. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, et al. Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(4):854-858.
14. Steffens M, Beauloye V, Brichard B, Robert A, et al. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):819-827.
15. Sawicka-Zukowska M, Kajdas L, Muszynska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M, et al. Avascular necrosis-an antineoplastic-treatment-related toxicity: the experiences of two institutions. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23(8):625-629.
16. Kotecha RS, Powers N, Lee SJ, Murray KJ, et al. Use of bisphosphonates for the treatment of osteonecrosis as a complication of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(7):934-940.
17. Karimova EJ, Rai SN, Howard SC, Neel M, et al. Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1525-1531.
18. Crofton PM. Bone and bone turnover. *Endocr Dev*. 2009;15:77-100.
19. Oeffinger KC. Are survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2 Suppl):462-467.
20. Tubergen DG, Bleyer A. The leukemias. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th edition, 2004, W.B Saunders Company, p.1694-1698.
21. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998. National Cancer Institute; 2001.
22. Brenner H, Kaatsch P, Burkhardt-Hammer T, et al. Long term survival of children with leukemia achieved by the end of the second millenium. *Cancer*. 2001;92:1977-1983.
23. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute Myeloid Leukemia. Review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(1):35-63.
24. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003;98(7):1337-1354.
25. Lanskowsky P. Leukemias. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 4th edition, 2005, Elsevier Academic Press, p.415-452.

26. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. Review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(4):655-674.
27. Lanskowsky P. Leukemias. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 4th edition, 2005, Elsevier Academic Press, p.427-428.
28. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. Review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24(1):1-18.
29. Lanskowsky P. Hematopoietic stem cell transplantation. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 4th edition, 2005, Elsevier Academic Press, p.669-694.
30. Darzy KH, Shalet SM. Radiation-induced growth hormone deficiency. *Horm. Res.* 2003;59 Suppl. 1:1–11.
31. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, et al. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *QJ Med.* 1989; 70(262):145–160.
32. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism after cranial irradiation. *J Endocrinol Metab.* 2005;28:78–87.
33. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *J Pediatr.* 2007;150(4):370–375.
34. Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(4):983–998.
35. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3136-3141.
36. Leung W, Rose SR, Zhou Y et al. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48:777-783.
37. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3494–3498.
38. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA.* 2008;299:2401-2405.
39. Discigil G, Tekin N, Soylemez A. Obesity in Turkish children and adolescents: prevalence and non-nutritional correlates in an urban sample. *Child Care Health Dev.* 2009;35(2):153-158.

40. Simsek E, Akpınar S, Bahcebasi T, Senses DA, et al. The prevalence of overweight and obese children aged 6-17 years in the West Black Sea region of Turkey. *Int J Clin Pract.* 2008;62(7):1033-1038.
41. Garipagaoglu M, Budak N, Süt N, Akdikmen O, et al. Obesity risk factors in Turkish children. *J Pediatr Nurs.* 2009;24(4):332-337.
42. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114:71-83
43. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2003;21:1359-1365.
44. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2004;22:3558-3562.
45. Ross JA. Genetic susceptibility and body mass in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:731-735.
46. Meacham LR, Gurney JG, Mertens AC, et al. Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancer: a report of the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2005;103:1730-1739.
47. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: a target to prevent disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(4):825-836.
48. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, Meacham LR, et al. Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4639-4645.
49. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, Mitchell D, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35(2):91-95.
50. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, Papageorgiou T, et al. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(9):499-501.
51. Tonorezos ES, Vega GL, Sklar CA, Chou JF, et al. Adipokines, body fatness, and insulin resistance among survivors of childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;doi:10.1002/pbc.22964. [Epub ahead of print]

52. Link K, Moëll C, Garwicz S, Cavallin-Stahl E, et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):5003-5012.
53. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;107(6):1303-1312.
54. Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, Dunn AL, et al. Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3816-3821.
55. Trimis G, Moschovi M, Papassotiriou I, Chrousos G, et al. Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease. *J Ped Hematol Oncol.* 2007;29(5):309-314.
56. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I, Johannsson G, et al. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(1):81-89.
57. Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P, Knip M. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3051-3055.
58. Reilly JJ, Kelly A, Ness P, Dorosty AR, et al. Premature adiposity rebound in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2775-2778.
59. Argüelles B, Barrios V, Buño M, Madero L, et al. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(2):243-250.
60. Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5245-5251.
61. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Tosta-Hernandez PDC, et al. Leptin assessment in acute lymphocytic leukemia survivors: role of cranial radiotherapy? *J Ped Hematol Oncol.* 2007;29(11):776-782.
62. Brennan BMD, Rahim A, Blum WF, Adams JA et al. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(2):163-169.

63. Wright MJ, Halton JM, Martin RF, et al. Long-term gross motor performance following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1998;31(2):86–90.
64. van Brussel M, Takken T, Lucia A, et al. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia* 2005;19(1):13–17.
65. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia.* 2001;15(5):728–734.
66. Kadan-Lottick NS, Dinu I, Wasilewski-Masker K, et al. Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3038–3045.
67. Lehtinen SS, Huuskonen UE, Harila-Saari AH, et al. Motor nervous system impairment persists in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2002;94(9):2466–2473.
68. Papadia C, Naves LA, Costa SS, Vaz JA, et al. Incidence of obesity does not appear to be increased after treatment of acute lymphoblastic leukemia in Brazilian children: role of leptin, insulin, and IGF-1. *Horm Res.* 2007;68(4):164-170.
69. Asner S, Ammann RA, Ozsahin H, Beck-Popovic M, et al. Obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jul;51(1):118-122.
70. Shaw MP, Bath LE, Duff J, et al. Obesity in leukemia survivors: the familial contribution. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:231–237.
71. Rogers PC, Meacham AC, Sklar CA, et al. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2005; Dec; 45:881–891.
72. von der Weid N. Late effects in long-term survivors of ALL in childhood: experiences from the SPOG late effects study. *Swiss Med Wkly* 2001; 131:180–187.
73. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, et al. Metabolic syndrome in children and adolescents with ALL after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27: 499–501.
74. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, et al. Impaired glucose tolerance and dyslipidemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet.* 2000;356:993–997.
75. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMA.* 2002;288(21):2709-2716



76. Link K, Moell C, Garwicz S, et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):5003–5012.
77. Nuver J, Smit AJ, Postma A, Sleijfer DT, et al. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev.* 2002;28(4):195-214.
78. Gleeson HK, Shalet SM. The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11(4):589-602.
79. Rutter MM, Rose SR. Long-term endocrine sequelae of childhood cancer. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(4):480-487.
80. Florin TA, Fryer GE, Miyoshi T, Weitzman M, et al. Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(7):1356-1363.
81. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3227-3232.
82. Shalet SM, Beardwell CG, Twomey JA, Jones PH, et al. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. *J Pediatr.* 1977;90(6):920-923.
83. Madanat LM, Lähteenmäki PM, Alin J, Salmi TT. The natural history of thyroid function abnormalities after treatment for childhood cancer. *Eur J Cancer.* 2007 ;43(7):1161-1170.
84. Mohn A, Chiarelli F, Di Marzio A, Impicciatore P, et al. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Endocrinol Invest.* 1997;20(4):215-219.
85. Pasqualini T, McCalla J, Berg S, Ptoplack DG, et al. Subtle primary hypothyroidism in patients treated for acute lymphoblastic leukemia. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1991;124(4):375-380.
86. Mills JL, Fears TR, Robison LL, et al. Menarche in a cohort of 188 long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1997;131(4):598–602
87. Meistrich ML, Wilson G, Brown BW, et al. Impact of cyclophosphamide on long term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992;70(11):2703–2712.

88. Ridola V, Fawaz O, Aubier F, et al. Testicular function of survivors of childhood cancer: a comparative study between ifosfamide and cyclophosphamide based regimens. *Eur J Cancer*. 2009;45(5):814–818.
89. Hamre MR, Robison LL, Nesbit ME, et al. Effects of radiation on ovarian function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1987;5(11):1759–1765.
90. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(4):927–943.
91. Stovall M, Donaldson SS, Weathers RE, et al. Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer:Gonadal dose reconstruction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:542–552.
92. Lafforgue P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine*. 2006;73(5):500–507.
93. Mattano L. The skeletal remains: porosis and necrosis of bone in the marrow transplantation setting. *Pediatr Transplant*. 2003;7(Suppl 3):71–75.
94. Hanada T, Horigome Y, Inudoh M, et al. Osteonecrosis of vertebrae in a child with acute lymphocytic leukaemia during L-asparaginase therapy. *Eur J Pediatr*. 1989;149(3):162–171.
95. Watson RM, Roach NA, Dalinka MK. Avascular necrosis and bone marrow edema syndrome. *Radiol Clin North Am*. 2004;42(1):207–219.
96. Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, et al. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children’s Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(18):3262–3272.
97. Arico M, Boccalatte MF, Silvestri D, et al. Osteonecrosis: an emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2003;88(7):747–573.
98. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, et al. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19(12):3066–3072.
99. Ojala AE, Paakko E, Lanning FP, et al. Osteonecrosis during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective MRI study. *Med Pediatr Oncol*. 1999;32(1):11–17.
100. KH, Kim R. Quantifying the extent of osteonecrosis of the femoral head. Anew method using MRI. *J Bone Joint Surg Br*. 1995;77(6):875–880.

101. Ribeiro RC, Fletcher BD, Kennedy W, et al. Magnetic resonance imaging detection of avascular necrosis of the bone in children receiving intensive prednisone therapy for acute lymphoblastic leukemia or non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2001;15(6):891–897.
102. Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, et al. Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia*. 2001;15(5):728–734.
103. Hoorweg-Nijman JJ, Kardos G, Roos JC, et al. Bone mineral density and markers of bone turnover in young adult survivors of childhood lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(2):237–244.
104. Warner JT, Evans WD, Webb DK, et al. Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res*. 1999;45(4 Pt 1):544–551.
105. Hochberg Z. Mechanisms of steroid impairment of growth. *Horm Res*. 2002;58(Suppl 1):33-38.
106. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol*. 2000;18(7):1570–1593.
107. Davies JH, Evans BA, Jenney ME, et al. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):1–9.
108. Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, et al. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics*. 2008;121(3):705–713.
109. Vainionpaa L. Clinical neurological findings of children with acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis and during treatment. *Eur J Pediatr*. 1993;152:115–119.
110. Harila-Saari AH, Huuskonen UE, Tolonen U, et al. Motor nervous pathway function is impaired after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: A study with motor evoked potentials. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:345–351.
111. Lehtinen SS, Huuskonen UE, Harila-Saari AH, et al. Motor nervous system impairment persists in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002;94:2466–2473.
112. Ness KK, Baker KS, Dengel DR, et al. Body composition, muscle strength deficits and mobility limitations in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:975–981.
113. Hovi L, Era P, Rautonen J, et al. Impaired muscle strength in female adolescents and young adults surviving leukemia in childhood. *Cancer*. 1993;72:276–281.

114. Galea V, Wright MJ, Barr RD. Measurement of balance in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Gait Posture*. 2004; 19:1–10.
115. Wright MJ, Galea V, Barr RD. Proficiency of balance in children and youth who have had acute lymphoblastic leukemia. *Phys Ther*. 2005;85:782–790.
116. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Fasting plasma homocysteine as a sensitive parameter of antifolate effect: A study of psoriasis patients receiving low-dose methotrexate treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46:510–520.
117. Broxson EH Jr, Stork LC, Allen RH, et al. Changes in plasma methionine and total homocysteine levels in patients receiving methotrexate infusions. *Cancer Res*. 1989;49:5879–5883.
118. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: Changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res*. 1991;51:828–835.
119. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, et al. Anthracycline induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: Long-term follow-up study. *J Clin Oncol*. 2001;19:191–196.
120. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6–19 years after anthracycline therapy: A series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol*. 1995;24:352–361.
121. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*. 1991;324:808–815.
122. Leandro J, Dyck J, Poppe D, Shore R, et al. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am J Cardiol*. 1994;74:1152–1156.
123. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6–19 years after anthracycline therapy. *Med Ped Oncol*. 1995;24: 352–361.
124. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: Analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J*. 1990;4(13):3076–3086.
125. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother*. 1994;28: 1063–1072.
126. Doroshov J. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res*. 1963; 43:460–472.
127. Minotti G, Cavaliere AF, Mordente A, Rossi M, et al. Secondary alcohol metabolites mediate iron delocalization in cytosolic fractions of myocardial biopsies

exposed to anticancer anthracyclines. Novel linkage between anthracycline metabolism and iron-induced cardiotoxicity. *J Clin Invest.* 1995;95(4):1595-1605.

128. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin –induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998;339(13): 900-905.

129. Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: Pathophysiology and prevention. *FASEB J.* 1997;11:931-936.

130. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1994;72:561- 566.

131. Ehrke MJ, Maccubbin D, Ryoyama K, Cohen SA, et al. Correlation between adriamycin induced augmentation of interleukin 2 production and of cell mediated cytotoxicity in mice. *Cancer Res.* 1986;46:54-60.

132. Beck AC, Ward JH, Hammond EH, Wray RB, et al. Cardiomyopathy associated with high dose interleukin-2 therapy. *West J Med.* 1991;155:293-296.

133. Jain D. Cardiotoxicity of doxorubicin and other anthracycline derivatives. *Nucl Cardiol.* 2000;7:53-62.

134. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med.* 1996;125:47-58.

135. Young RC, Ozols RF, Myers CE. The anthracycline drugs. *N engl J Med.* 1981;305:139-153.

136. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, et al. Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-717.

137. İlhan İ, Sarıalioglu F, Özbarlas N, Büyükpamukçu M, Akyüz C, Kutluk T. Late cardiac effects after treatment for childhood Hodgkin 's disease with chemotherapy and low-dose radiotherapy. *Postgrad Med J.* 1995 Mar;71(833):164-167.

138. Birtle AJ. Anthracyclines and cardiotoxicity. *Clin Oncol.* 2000;12:146-152.

139. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: Current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Failure.* 2002;4:235-242.

140. Horacek JM, Jakl M, Horackova J, Pudil R, et al. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp Oncol.* 2009;31(2):115-117.

141. Steinberg JS, Cohen J, Wasserman AG, Cohen P, .et al. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer.* 1987;60:1213-1218.

142. Gottlieb SL, Edmiston WA Jr, Haywood LJ. Late doxorubicin cardiotoxicity. *Chest.* 1980;78:880-882.

143. Lewis AB, Crouse V, Evans W, Takahashi M, et al. Recovery of left ventricular function following discontinuation of anthracycline chemotherapy in children. *Pediatrics* 1981;68:67-72.
144. Moreb JS, Oblon DJ. Outcome of clinical congestive heart failure induced by anthracycline chemotherapy. *Cancer*. 1992;70:2637-2641.
145. Yeung ST, Yoong C, Spink J, Galbraith A et al. Functional myocardial impairment in children treated with anthracyclines for cancer. *Lancet*. 1991;337:816-818
146. Leandro J, Dyck J, Poppe D, Shore R, et al. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am J Cardiol*. 1994;74:1152-1156.
147. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: A series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol*. 1995;24:352-361.
148. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, Slavic M, et al. Daunomycin-induced cardiac toxicity in children and adults. A review of 110 cases. *Am J Med*. 1977;62:200-208.
149. Rammeloo LA, Postma A, Sobotka-Plojhar MA, et al. Low-dose daunorubicin in induction treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: No long-term cardiac damage in a randomized study of the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35:13-19.
150. Musci M, Loebe M, Grauhan O, et al. Heart transplantation for doxorubicin-induced congestive heart failure in children and adolescents. *Transplant Proc*. 1997;29:578-579.
151. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, et al. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer*. 2006;42:3191-3198.
152. Brouwer CA, Gietema JA, van den Berg MP, Bink-Boelkens MT, et al. Low-dose anthracyclines in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): no cardiac deterioration more than 20 years post-treatment. *J Cancer Surviv*. 2007 Dec;1(4):255-260.
153. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23:2629-2636.
154. Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Jun 15;48(7):651-662.
155. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol*. 1998;25:72-85.

156. Prestor VV, Rakovec P, Kozelj M, Jereb B. Late cardiac damage of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Hematol Oncol*. 2000 Oct-Nov;17(7):527-540.
157. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy, *JAMA*. 1991; 266: 1672-1677.
158. Leandro J, Dyck J, Poppe D, et al. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am J Cardiol*. 1994; 74: 1152- 1156.
159. Lewis AB, Crouse VL, Evans W, et al. Recovery of left ventricular function following discontinuation of anthracycline chemotherapy in children. *Pediatrics*. 1981; 68: 67-72.
160. Rathe M, Carlsen NL, Oxhøj H. Late cardiac effects of anthracycline containing therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(7):663-667.
161. Bernstein D. Heart Failure. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th edition, 2007, W.B Saunders Company, p.1977-1978.
162. Ganz WI, Sridhar KS, Ganz SS, et al. Review of tests for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology*. 1996; 53: 461-470.
163. Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, et al. Discriminative ability of conventional echocardiography and tissue Doppler imaging techniques for the detection of subclinical cardiotoxic effects of treatment with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27:1605-1614.
164. Takenaka K, Kuwada Y, Sonoda M, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathies evaluated by tissue Doppler tracking system and strain rate imaging. *J Cardiol*. 2001;37:129–132.
165. Lipshultz SE, Sanders SP, Goorin AM. Monitoring for anthracycline cardiotoxicity. *Pediatrics*. 1994; 93: 433-437.
166. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: Report of the Cardiology Committee of the Children Cancer Study Group. *Pediatrics*. 1992; 89: 943-949.
167. Meinardi M, Van der Graaff WTA, Van Veldhuisen DJ, Gietema JA. Detection of anthracycline induced cardiotoxicity. *Cancer Treatment Reviews*. 1999; 25: 237-247.
168. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, et al. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by doppler echocardiography predicts doxorubicin induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 62-69.

169. Ewer MS, Ali MK, Gibbs HR, et al. Cardiac diastolic function in pediatric patients receiving doxorubicin. *Acta Oncol.* 1994; 33: 645-649.
170. Freigenbaum H. *Echocardiography.* 5th Ed. Philadelphia, Lee-Febriger Co. 1994; 1-54.
171. Sanders SP. *Echocardiography.* In: Fyler DC (Ed.) *Pediatric Cardiology* Nadas, Philadelphia, Hanley and Belfus Inc. 1992; 159-186
172. Silverman NH. Quantitative methods to enhance morphological information using M-Mode, Doppler and Cross-sectional ultrasound. *Pediatric Echocardiography,* Baltimore, London: Williams-Wilkins Co. 1993; 197-215.
173. Colan SD. Assessment of ventricular and myocardial performance. *Pediatric Oncology,* Nadas Philadelphia, Hanley and Belfus Inc. 1992; 225-268.
174. Teicholz LE, Kreulen T, Hermen MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence and absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976; 37: 7-12.
175. Granadier E, Lima CD, Allen HD, Sahn DJ, et al. Normal intracardiac and great vessel doppler flow velocities in infants and children. *J Am Coll Cardiol.* 1984; 4(2): 343-350.
176. Quinonos MA. Doppler assessment of left ventricular diastolic function. *Doppler Echocardiography.* 2nd Ed, Philadelphia, London, Lea-Febriger Co. 1993; 197-215.
177. Nishimure E, Abel MD, Hattle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart, background and current applications of Doppler echocardiography. Part I, Physiologic and pathophysiologic features. *May Clin Proc.* 1989;64(1):71-81
178. Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 99-109.
179. Cousens P, Waters B, Said J, et al. Cognitive effects of cranial irradiation in leukaemia: a survey and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry.* 1988; 29(6):839-852.
180. Jankovic M, Brouwers P, Valsecchi MG, et al. Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukaemia. *ISPACC. International study group on psychosocial aspects of childhood cancer. Lancet.* 1994;344(8917):224-227.
181. Bleyer WA, Fallavollita J, Robison L, et al. Influence of age, sex, and concurrent intrathecal methotrexate therapy on intellectual function after cranial irradiation during childhood: a report from the Children's Cancer Study Group. *Pediatr Hematol Oncol.* 1990;7(4):329-338.



182. Waber DP, Urien DK, Tarbell NJ, et al. Late effects of central nervous system treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood are sex-dependent. *Dev Med Child Neurol.* 1990;32(3):238–248.
183. Fletcher JM, Copeland DR. Neurobehavioral effects of central nervous system prophylactic treatment of cancer in children. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1988;10(4):495–537.
184. Smibert E, Anderson V, Godber T, et al. Risk factors for intellectual and educational sequelae of cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer.* 1996;73(6):825–830.
185. Anderson V, Smibert E, Ekert H, et al. Intellectual, educational, and behavioural sequelae after cranial irradiation and chemotherapy. *Arch Dis Child.* 1994;70(6): 476–483.
186. Mitby PA, Robison LL, Whitton JA, et al. Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2003;97(4):1115–1126.
187. Mulhern RK, Fairclough D, Ochs J. A prospective comparison of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who received 18-Gy, 24-Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol.* 1991;9(8):1348–1356.
188. Copeland DR, Moore BD, Francis DJ, et al. Neuropsychologic effects of chemotherapy on children with cancer: a longitudinal study. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2826–2835.
189. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2006;24(33):5277–5282.
190. Chauvenet AR, Shashi V, Selsky C, et al. Vincristine-induced neuropathy as the initial presentation of Charcot-Marie-Tooth disease in acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003; 25(4):316–320.
191. Trobaugh-Lotrario AD, Smith AA, Odom LF. Vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary neuropathy. *Med Pediatr Oncol.* 2003;40(1):39–43
192. Hockenberry M, Krull K, Moore K, et al. Longitudinal evaluation of fine motor skills in children with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(8):535–539.
193. Haddy TB, Mosher RB, Dinndorf PA, Reaman GH. Second neoplasms in survivors of childhood and adolescent cancer are often treatable. *J Adolesc Health.* 2004;34:324–329.

194. Nguyen F, Rubino C, Guerin S, et al. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:908-915.
195. MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC, et al. Risk of a second malignant neoplasm among 5-year survivors of cancer in childhood and adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:453-459.
196. Pui CH, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349: 640-649.
197. Garre ML, Gandus S, Cesana B, et al. Health status of long-term survivors after cancer in childhood. Results of an uninstitutional study in Italy. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994;16:143-152.
198. Stevens MC, Mahler H, Parkes S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. *Eur J Cancer*. 1998;34:694-698.
199. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:618-629.
200. Jenkinson HC, Hawkins MM, Stiller CA, et al. Long-term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain. *Br J Cancer*. 2004;91:1905-1910.
201. Mörücke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24(2):265-284.
202. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*. 2005;19(12):2030-2042.
203. Keane V. Assessment of growth. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th edition, W.B Saunders Company, p. 70-74.
204. Skelton JA, Rudolph CD. Overweight and obesity. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th edition, 2007, W.B Saunders Company, p.234.
205. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.

206. National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004
207. Bernstein D. Evaluation of the cardiovascular system. Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition, W.B Saunders Company, p. 1864-1865.
208. Yildirim A, Sedef Tunaoglu F, Güçlü Pinarlı F, İlhan M, et al. Early diagnosis of anthracycline toxicity in asymptomatic long-term survivors: dobutamine stress echocardiography and tissue Doppler velocities in normal and abnormal myocardial wall motion. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(10):814-822.
209. Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, Franzese A, et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(4):279-84.
210. Neal WA. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition, 2007, W.B Saunders Company, p.580-593.
211. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom.* 2006;9(1):84-90.
212. Thomas IH, Donohue JE, Ness KK, Dengel DR et al. Bone mineral density in young adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 1;113(11):3248-56.
213. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. National Cancer Institute. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005), based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER Web site, 2008.
214. Spiegler BJ, Kennedy K, Maze R, et al. Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3858–64.
215. Spiegler BJ, Kennedy K, Maze R, et al. Comparison of long-term neurocognitive outcomes in young children with acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation or high-dose or very high-dose intravenous methotrexate. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3858–64.
216. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev.* 2002;16(4):225–43.
217. Nesbit ME Jr, Sather HN, Robison LL, et al. Presymptomatic central nervous system therapy in previously untreated childhood acute lymphoblastic leukaemia:

- comparison of 1800 rad and 2400 rad. A report for Children's Cancer Study Group. *Lancet* 1981;1(8218):461–466.
218. Bleyer WA, Poplack D. Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries. *Semin Oncol* .1985;12(2):131–148.
219. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371(9617):1030–1043.
220. Krull KR, Brouwers P, Jain N, et al. Folate pathway genetic polymorphisms are related to attention disorders in childhood leukemia survivors. *J Pediatr*. 2008;152(1):101–105.
221. Blanco JG, Leisenring WM, Gonzalez-Covarrubias VM, et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer*. 2008;112(12):2789–95.
222. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:1572-1582.
223. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2007;297:2705-2715.
224. Blaauwbroek R, Groenier KH, Kamps WA, et al. Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up. *Ann Oncol*. 2007;18:1898-1902.
225. S.E. Lipshultz, S.R. Lipsitz, S.M. Mone, A.M. Goorin, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer, *N Engl J Med*. 1992;332;1738–1743.
226. C.B. Pratt, J.L. Ransom, W.E. Evans. Age-related adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer Treat Rep*. 1978;62; 1381–1385.
227. Buyukavci M, Çetingül N, Darcan S, Kantar M, Kavaklı K. Late endocrine side effects in children with acute leukemia. *Turk J Hematol*. 2007; 24:8-14.
228. Krassas GE, Tzotzas T. Do obese children become obese adults: childhood predictors of adult disease. *Pediatr Endocrinol Rev*.2004;1 (Suppl 3):455-459.
229. Dekkers JC, Podolsky RH, Treiber FA, Barbeau P, et al. Development of general and central obesity from childhood into early adulthood in African American and European American males and females with a family history of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(4):661-668.

230. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1303-1312.
231. Molnar D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:S70–S74.
232. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2526–2539.
233. Kaufman FR. Type 2 diabetes in children and youth. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:659-76.
234. Lowas S, Malempati S, Marks D. Body mass index predicts insulin resistance in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(1):58-63.
235. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, et al. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981;99:46–50
236. Cetin M, Yetgin S, Kara A, et al. Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Med* 1994;25:219–229.
237. Olefsky JM, Kimmerling G. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Am J Med Sci*. 1976;271:202–210.
238. Chan JC, Cockram CS, Critchley JA. Drug-induced disorders of glucose metabolism. Mechanisms and management. *Drug Saf*. 1996;15:135–157.
239. Clausen N, Nielsen JH. Direct long-term effects of L-asparaginase on rat and human pancreatic islets. *Pediatr Res*. 1989;26:158–161.
240. Pou JM, Cervera T, Perez A, et al. Effect of L-asparaginase on insulin secretion from isolated rat islets of langerhans. *Horm Res*. 1991;35:155-160
241. Van der Sluis S, Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, et al. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatrics* 2002;141(2):204–210 1991;35:155–160.
242. Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, et al. Bone turnover and growth during and after continuing chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res*. 2000;48(4): 490–496.
243. Alikasifoglu A, Yetgin S, Cetin M, Tuncer M, et al. Bone mineral density and serum bone turnover markers in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia:

comparison of megadose methylprednisolone and conventional-dose prednisolone treatments. *Am J Hematol.* 2005 Oct;80(2):113-8.

244. Gunes AM, Can E, Saglam H, İlçöl YO, Baytan B. Assessment of bone mineral density and risk factors in children completing treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(3):102-7.

245. Burger B, Beier R, Zimmermann M, et al. Osteonecrosis: a treatment related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL)-experiences from trial ALL-BFM 95. *Pediatr Blood Cancer.*2005;44:220–225.

246. Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, et al. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Onco.* 2000;18(18):3262–3372.

247. Vassilopoulou-Sellin R, Brosnan P, Delpassand A, et al. Osteopenia in young adult survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1999;32:272–278.

248. DeGroot LJ. Effects of irradiation on the thyroid gland. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22(3):607–615.

249. Nygaard R, Bjerve KS, Kolmannskog S, et al. Thyroid function in children after cytostatic treatment for acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1988;5:35–38.

250. Lando A, Holm K, Nysom K, et al. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: The significance of prophylactic cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:21–25.

251. Shalet SM, Beardwell CG, Twomey JA, et al. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. *J Pediatr*1977;90: 920–923.

252. Mohn A, Chiarelli F, Di Marzio A, et al. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Endocrinol Invest.* 1997;20:215–219.

253. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Yasui Y . Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(3):432-7.

254. Patiroğlu T, Karakükçü M, Kezer HM, Özdemir MA. Çocukluk çağı lösemi tedavisinde kemoradyoterapinin endokrin komplikasyonları. *Erciyes Tıp Dergisi.* 2007;29 (6):439-443

255. Müller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(1):91-103.

256. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, et al. Pubertal development of Turkish children. *Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(10):951-961.
257. Ekerbicer HC, Celik M, Kiran H, Kiran G. Age at menarche in Turkish adolescents in Kahramanmaras, Eastern Mediterranean region of Turkey. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007;12(3):289-293.
258. Mohnike K, Dörffel W, Timme J, et al. Final height and puberty in 40 patients after antileukaemic treatment during childhood. *Eur J Pediatr.* 1997;156(4):272-276.
259. Sorensen K, Levitt GA, Bull C, et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: A prospective longitudinal study. *Cancer.* 2003;97:1991–1998
260. Amigoni M, Giannattasio C, Frascini D, Galbiati M, et al. Low anthracyclines doses-induced cardiotoxicity in acute lymphoblastic leukemia long-term female survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(7):1343-1347
261. Gulen H, Kazanci E, Mese T, Uzunkaya D, Erbay A, et al. Cardiac functions by myocardial performance index and QT dispersion in survivors of childhood lymphoblastic leukaemia. *Minerva Pediatr.* 2007;59(2):107-113.

## EK-1: Olgu Rapor Formu

DEÜTF Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Çocuk Hematoloji Lösemili Hasta Geç Etki İzlem Formu

Tarih :

Dosya No :

Hasta Adı :

Yaş/Cinsiyet :

Adres :

Tel :

Hasta çalışma kriterlerine uygun mu: Evet  Hayır

Bilgilendirilmiş onay formu verildi mi: Evet  Hayır

Tanısı:

Tanı tarihi:

Uygulanan kemoterapi protokolü:

Radyoterapi aldı mı: Evet  Hayır

Radyoterapi aldı ise alınan bölge ve doz:

Tanı aldığı tarihte Vücut ağırlığı: Boy: VKİ:

Tedavi bitiminde Vücut ağırlığı: Boy: VKİ:

Kümülatif steroid dozu:

Kümülatif antrasiklin dozu:

Devamlı olarak kullandığı ilaç var mı:

Bugüne kadar saptanmış olan geç yan etki var mı:

Saptanan geç etki:

Geç etki tanıdan sonraki kaçınıcı yılda saptandı:

Endokrin Sistem Sorgulaması:



Çok su içme-çok idrara çıkma: Evet  Hayır

Aşırı terleme: Evet  Hayır

Sıcak intoleransı: Evet  Hayır

Puberteye giriş yaşı:

Menarş yaşı:

Kızlar için; menstrüasyon siklusları düzenli mi?

Ailede tip 2DM öyküsü: Evet  Hayır

Çocuğu var mı:

#### Kas-iskelet Sistemi Sorgulaması;

Kemik ağrısı: Evet  Hayır

Bel ya da sırt ağrısı: Evet  Hayır

Kemik fraktürü öyküsü: Evet  Hayır

Yürüme güçlüğü: Evet  Hayır

Protez var mı: Evet  Hayır

Kardiyolojik değerlendirme;

Çabuk yorulma: Evet  Hayır

Nefes darlığı: Evet  Hayır

Çarpıntı: Evet  Hayır

Obezite;

Anne vücut ağırlığı, boyu ve VKİ:

Baba vücut ağırlığı, boyu ve VKİ:

Ailede obezite öyküsü: Evet  Hayır

Ailede hiperlipidemi öyküsü:

Evet

Hayır

Spor yapıyor mu:

Evet

Hayır

### **Fizik muayene:**

Kan basıncı: mmHg

Solunum sayısı: /dk

Nabız: /dk

Vücut sıcaklığı: °C

Vücut ağırlığı:

Boy:

Vücut kitle indeksi:

Baş-boyun:

Tiroid bezi muayenesi:

Solunum sistemi:

Kardiyovasküler sistem:

Gastrointestinal sistem:

Genitoüriner sistem:

Tanner Puberte evresi:

Kas iskelet sistemi:

Nörolojik muayene:

### **Tetkik sonuçları:**

Kan şekeri:

İnsülin düzeyi:

Lipid profili:

Tiroid fonksiyon testleri:

Akciğer grafisi:

EKG:

Ekokardiyografi:

DEXA:

Sol el bilek grafisi:

Puberte bozukluğu durumunda;

FSH:

LH:

Estradiol:

Testesteron:

**EK-2: Etik Kurul Formu**

**İZMİR 3 NOLU ETİK KURULU**  
**Sekreteryası: Dokuz Eylül Üniversitesi**

Sayı: 193  
Konu: Kararlık.

20.12.2009

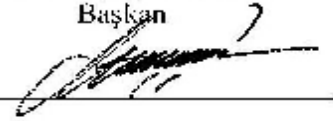
Sayın; Dr.Pakize KARAKAYA  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Pakize KARAKAYA'nın sorumlusu olduğu " Uzun süreli sağlatım gösteren çocukluk çağı lösemi olgularında tedavinin geç etkilerinin değerlendirilmesi " konulu araştırmaya ilişkin 25.12.2009 tarih ve 09/09-16 sayılı Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Ayşegül YILDIR  
Başkan

**Ek 1. Etik Kurul Kararı.**



Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE  
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 - 0 232 4122320 Faks: 0232 4122245 Elektronik posta: etikkurul@deu.edu.tr

KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURISU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	İZMİR 3 NOLU KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	SEKRETERYA: Dokuz Eylül Üniversitesi İnciraltı/İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@dcu.edu.tr

<b>BASVURU BİLGİLERİ</b>	DOSYA NO:			
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK ALANI <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Üzüm şifeli sağlığını gösteren öncelikli çabı lösemi öngörülerinde tedavinin gıy etkilereinin değeriendirilmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SÖZLEMLİ ARAŞTIRMACI UNVAN/PADE/SOYADI VE UZMANLIK ALANI	Dr. Pakize Karacaya Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.		
	KOORDİNATÖR UZMANLIK ALANI	Dr. Pakize Karacaya Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ VE AÇIK ADRESİ	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. İnciraltı-İZMİR		
	DESTEKLEMEYİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEMEYİ KİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
ARASTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
	BEĞY	<input type="checkbox"/>		
	Diğier	<input type="checkbox"/>	Diğier işe belirtiniz:	
	İLAC DIŞI ARAŞTIRMA	<input type="checkbox"/>	Belirtiniz:	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	TEK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU	mevcut	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROSÖRÜ	mevcut	-	-	Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğier <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÜNCÜLLÜKLER FORMU	Mevcut	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğier <input type="checkbox"/>
OLGU RAPOR FORMU	Mevcut	-	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğier <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>
SEKRETA	<input type="checkbox"/>	
HASTA KART/ÖNCELİKLERİ	<input type="checkbox"/>	
ILAN	<input type="checkbox"/>	
GÜVENLİLİK Bİ YÜRÜLTÜR	<input type="checkbox"/>	
Diğier	<input type="checkbox"/>	

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Karar No:09/09-16</b>	<b>Tarih:25.12.2009</b>
	Dr.Pakize Karakaya'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen "Uzun süreli sağlıklı görünüm gösteren çocukluk çağı lösemi olgularında tedavinin geç etkilerinin değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

**ETİK KURUL BİLGİLERİ**

**ÇALIŞMA ESASI** Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP

**ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI:** Prof. Dr. Aysegül YILDIZ

**ETİK KURUL ÜYELERİ**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili mi?		İmza
Prof. Dr. Aysegül YILDIZ	Psikiyatri	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yeşim ÖZTÜRK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayşe Şebnem ÖZKAN	Dermatoloji	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Levent ÜSTÜNEŞ	Eczacılık	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mahmut TOBU	Dahiliye	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Taner DAĞCI	Fizyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Pembe KESKİNOĞLU	Halk Sağlığı	İzmir İI Sağlık Müdürlüğü	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Öğr.Gör.Uzm. Dr. Zübeyde ERBAYRAKTAR	Biyokimya	Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ayşe PARLAR	Farmakoloji	Manisa Ruh Sağlığı Hastanesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Dr. Yasemin BASKIN	Temel Onkoloji, Biyokimya	Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Feri İskender INCE	Eczacı	Ege Üniversitesi ARGEFAR	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Sultan ALAN	Dentoloji	Çukurova Üniversitesi Adana Sağlık Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av. Tayfun OZANKAYA	Hukuk	Serbest	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	