

TEDAVİSİ SONLANDIRILAN LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA
AKCİĞER FONKSİYON TESTLERİNİN ÖNEMİ

ZULFIKAR, B., ATILGAN, N., ÜNVER, Y., KILIÇASLAN, Z.,
SABUNCU, H., GEDİKOĞLU, G.

ÖZET: Tedavisi sonlandırılan lösemili hastalarda, hastalığın ve uygulanan tedavinin geç dönemde kalp ve akciğer bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile izlenen ve 1988'den itibaren tedavileri sonlandırılan 17 olguda tedavi kesilirken (I. Örnek) ve bundan ortalama; 2.7 yıl (dağ; 1.5-4 yıl) sonra (II. Örnek), sulu spirometre ile vital kapasite, zorlu vital kapasite ve maksimum akciğer kapasitesini taşıyan akciğer fonksiyon testleri (AFT) yapıldı. Hastalığın başlangıcında yaşları 3-12 (ort;5.9) yıl arasında değişen 13 erkeğe 3-5, 4 kızda 3-4 yıl standard kemoterapi, bunlardan yüksek risk grublu (G.3) 7 hastayada ilaveten siklofosfamid (CTX) uygulanmıştır. Ayrıca tanı tarihinden itibaren 7 olgu alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) geçirmişti. Olguların özelliklerine göre oluşturulan gruplarda I. ve II. AFT farkları, aynı yaş ve boydaki normal çocukların değerleriyle "student t testi" kullanılarak karşılaştırıldı. Çalışmamızda I. örnekte 9 olguda (%53), II. örnekte ise 6 olguda (%35) restriktif tipte ventilasyon bozukluğu tespit edildi. Hastalığın başlangıcında 5 yaşından küçük olanlardaki AFT sonuçları, büyüklere oranla anlamlı olarak ($p < 0.05$) bozuk bulundu. Olguların CTX almış olup, olmamalarının ve ASYE geçirip, geçirmemiş olmalarının anlamlı farklılığı bulunmadı. Sonuç olarak; kronik akciğer hastalığı riskleri taşıyan, kür sağlanan lösemi olguları, ilave toksik etkilere (sigara vb.) kaçınılmalı, akciğer fonksiyonlarının gelişmesini sağlayacak etkisizler yapılmalıdır.

ABSTRACT: Bulent ZULFIKAR, Nazım ATILGAN, GEDİKOĞLU, G., ÜNVER, Y., KILIÇASLAN, Z., SABUNCU, H. İstanbul University, Faculty of Medicine, Oncological Research and Practice Center, Fund for Leukemia Children, Department of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Chest Diseases, and Computer Center. Significance of Pulmonary Function Studies in Childhood Leukemia Survivors.

Uzm.Dr.Bulent ZULFIKAR, Uzm.Dr.Nazım ATILGAN, Prof.Dr.Gündüz GEDİKOĞLU, İstanbul Tıp Fakültesi, Onkoloji Araştırma-Uygulama Merkezi, Birim-Lösemili Çocuklar Vakfı, Pediatric Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı, Dr.Yaprak ÜNVER, İstanbul Tıp Fakültesi, Doç.Dr. KILIÇASLAN, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof.Dr.Hilmi SABUNCU, İstanbul Tıp Fakültesi, Bilgi İşlem Merkezi.

Significance of pulmonary function studies in childhood leukemia survivors. With the increment in the length of survival and apparent cure rate in children with acute leukemia, more attention is now being focused on late effects of treatment such as cardiac and respiratory impairments. In a survey of 17 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who had completed treatment since 1988, pulmonary function testing were performed at the completion of treatment (1. test) and 2.7 years (range: 1.5-4 years) there after. Thirteen boys and 4 girls aged 3-12 years (mean: 5.9) at the time of diagnosis received standart chemotherapy for 3-5 years (girls; 3-4 years). Seven of them, grouped as high risk patients received additional cyclophosphamide (CTX). Seven patients had lower respiratory tract infections during the course of therapy. Differences between the first and second pulmonary function tests were compared to the normal children with similar ages and heights by using student t test. At the first testing, 9 cases (53%) and at the second testing 6 cases (35%) were found to have restrictive pulmonary disease. In children smaller than 5 years of age, pulmonary function tests were significantly worse than the older children ($p < 0.05$). Status of CTX receivement or having lower respiratory tract infections had no significant effect. Therefore, impairment of lung growth could be a contributory factor to the abnormalities in pulmonary function. As a conclusion, such children bear to risk of chronic pulmonary disease and should avoid additional toxic factors such as smoking along with a physiotherapy programme to improve pulmonary functions.

Anahtar sözcükler: Çocukluk çağı lösemisi geç yan etkiler solunum fonksiyonları

Key words: Child leukemia Late effect pulmonary function

GİRİŞ: Son yıllarda çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinde 3-4 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %75'lere, kür oranı ise %60'lara ulaşmıştır(1,6). Geliştirilmiş olan yeni, yoğun kombine kemoradyoterapi şemalarıyla sağlanan bu başarının yanında yaşayan olgularda geç dönemde ortaya çıkan bir çok problem önem kazanmıştır. Bunlar arasında nöropsikik ve endokrinolojik sorunlar önceliği alırken, hayatı tehdit eden olgularında da ötürü kalp ve akciğerlere ait sorunlar da önemli geç dönem komplikasyonlarıdır(7,12).

Lösemilerde sistemik kemoteröpatiklerin, öncelikle siklofosfamid ve metotreksatın neden olduğu akciğer hasarlarının (8,13,15), hastaların geçirmiş olduğu akciğer enfeksiyonlarının bu hasarlar üzerine etkisinin (6,15,17); akciğer hastalık ve hasarlarına ilişkinlerde hassas bir yöntem olan akciğer fonksiyon testleriyle (AFT) değerlendirilmesi (14,18,20), yaşayan olguların düzenli takipierinin bir parçası olduğu gibi gelebilecek sorunlar için önlem alınması hususunda da oldukça önemli bir yere sahiptir.

Bu araştırmada tedavi sonlandırılmamış olup, düzenli takipleri sürdürülen çocukların yaş; akut lenfoblastik lösemeli olgularında APT ile ilgili araştırmamız sunulmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji, Bilim-Bilimsel Çocuklar Vakfı ve Onkoloji Araştırma-Uygulama Merkezinde 1982-88 yılları arasında tedavi edilen 290 akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgusundan tedavisi sonlandırılan 56 olgudan onyedisi çalışmaya alındı. Olguların genel özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Tüm hastalara Tablo 2'de görülen tedavi protokolü, erkeklere ortalama 3-5 yıl, kızlara ise 3-4 yıl uygulandı. Olguların yedisine (yüksek riskli grup 3) ilaveten siklofosfamid (CTX) verildi. Hiç bir olguda toraksa radyoterapi yapılmadı. Tanı tarihinden itibaren olguların yedisinde (%11) geçirilmiş alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE; bronkopnömoni, pnömoni, akciğer tüberkülozu) hastalığı mevcutken, 10 olguda ise ASYE geçirilmemişti. Alt solunum yolu enfeksiyonu için kriter olarak hastanın ateş öksürük, taşipne, dispne, pozitif oskültasyon bulguları ve akciğer grafisinde akciğer enfeksiyonu bulguları göstermiş olması, hastanede veya evde yatırılarak antibiyoterapi uygulanmış olması alındı. Tedavi kesileceği düşünülürken hastaların klinik kayıtları yapıldı. Akciğer grafileri çekildi, ölçümleri (tartı/bey) alındı ve akciğer fonksiyon testleri (APT) yapıldı. Tüm incelemeler ortalama 2.7 (dağılım: 1.5-4) yıl sonra tekrarlandı.

Tablo 1. Akciğer fonksiyon testleri yapılan olguların genel özellikleri

	n(%)	=17(100)
Erkek/Kız		=13/4
Yaş. ort.(maksimum)		
* Başlangıç		= 3.9 (3-12) yıl
* I. APT yapılırken		= 9.7 (7-15) yıl
* II. APT yapılırken		=12.4 (8-17) yıl
Genetik (TAE)		
L.1		=12 (71)
L.2		= 5 (29)
Risk Grubu		
G.1		= 7 (59)
G.2		= 3
G.3		= 7 (41)
Akciğer enfeksiyonu		
geçirenler		= 7 (41)
geçirmeyenler		=10(59)

APT; akciğer fonksiyon testleri, G.1;düşük risk grubu, G.2; orta derecede riskli grup, G.3; yüksek riskli grup

Tablo 2. ALL olgularına uygulanan tedavi

İndüksiyon	MSS profilaksisi	İdame
6 hafta	2 hafta	Kızlar : 3-4 yıl Erkekler: 3-5 yıl
VCR x 6 PRD x 42 gün İlaveten G1 ve G2'de L.ASP x 9	IT.MTX x 3 Kranial RT (1800 cGy) 6 MP x 14 gün	6 MP/hergün MTX/her hafta IT.MTX/üç ayda 1 İlaveten G1'de; VCR / ayda 1 PRD / ayda 5 gün G2'de; VCR / hafta x 5 PRD / 28 gün / altı aydal G3'de; VCRx1, PRDx5 / ay CTXx1, ARACx4, / üç ayda 1 ADRx1
G3'de; CTX x1 DAU x2 IT. MTX x 3		

MSS;merkezi sinir sistemi, **VAC**;vinkristin(1.5mg/m²/hafta), **PRD**; prednisolon(40mg/m²/gün), **G1**;düşük risk gurubu, **G2**;orta risk gurubu, **G3**;yüksek risk gurubu, **L.ASP**;asparaginaz(6000ü/m²/günaşırı), **CTX**;siklofosfamid(1.2gö_m), **DAU**;daunomisin(60mg/m²), **IT.MTX**;intratekal metotreksat(yaş₂ göre 6,8,10,12m), **RT**;radyoterapi, **GMP**;6 merkaptopurin(75mg/m²/gün), **ARA.C**;sitarabin(75mg/m²), **ADR**;adriamisin(20mg/m²), **MTX**; oral metotreksat(20mg/m²/hafta).

Olgularda AFT, en az bir ay öncesinde herhangi bir akciğer sorunu olmadığı veya antibiyoterapi uygulanmadığı dönemde, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında Godart sulu spirometre kullanılarak yapıldı. Testlerle volüm ve yüzde olarak akciğer vital kapasitesi (VK), birinci ve üçüncü saniyedeki zorlu vital kapasite (ZVK₁ ve ZVK₃) ve maksimal solunum kapasitesi (MSK; l/dk) ölçüldü. Bulunan değerler aynı yaş, cins ve boydaki normal çocukların değerleriyle kıyaslanarak yorumlandı. Bulunan değerlerin; geçirilmiş olan ASYE sıklığıyla(1), CTX tedavisi almış olup-olmamasıyla(2) ve kemoterapiye başlanılan tanı anındaki yaşla(3) ilişkisi değerlendirildi. Veriler "Frame work" tablo analiz programı yardımıyla bilgisayara aktarıldı, birinci ve ikinci değerlerin, değer farklarının gruplar arasındaki karşılaştırılmasında "Student t testi" kullanıldı.

BULGULAR; Tedavileri tamamlanmış onyediy akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgusunun tedavilerinin sonlandırıldığı dönemde yapılan I. AFT'de vital kapasite (VK) ve birinci saniyedeki zorlu vital kapasitenin (ZVK₁) değerlendirilmesi sonucunda 9 olguda (%53) test sonuçları normalden farklı ve azalmış olarak bulundu. Bunlardan üçü hafif, dördü orta derecede, ikisi ağır restriktif tipte ventilasyon güçlüğü göstermek-

teydi. Aynı hastalarda ortalama 2.7 yıl sonra yapılan II. AFT örneğinde bunların üçünün düzeldiği 6 olguda ise (%35.3) bozukluğun devam ettiği bulundu. Bu kalıcı hasarların döndü hafif, biri orta derecede, biri de ağır restriktif tipte ventilasyon arazi idi. Yapılan AFT'nde bulunan değerler Tablo III'de görülmektedir.

Tablo 3. Olgularda yapılan akciğer fonksiyon testlerinin (AFT) sonuçları

Vaka	VK		ZVK ₁	
	I.	II.	I.	II.
1	1550 - 2420		1300 - 1600	
2	2200 - 3500		1600 - 2800	
3	2750 - 4620		2100 - 3800	
4	1920 - 3300		1500 - 2800	
5	1550 - 1980		1300 - 1400	
6	1550 - 2970		1200 - 2400	
7	990 - 2200		900 - 1600	
8	1460 - 3010		1500 - 2470	
9	3850 - 4180		3100 - 3400	
10	930 - 1870		900 - 1470	
11	1430 - 1870		1100 - 1300	
12	1500 - 1760		1250 - 1400	
13	1590 - 2340		1920 - 2140	
14	790 - 1540		600 - 1400	
15	2650 - 2910		2200 - 3450	
16	1450 - 1760		1280 - 1200	
17	1100 - 2530		800 - 1900	
X	1668 - 2565		1450 - 2144	
SS	772 - 837		613 - 848	
X	2101 - 2669			
N.farkı				
SS	753 - 878			
t	2.09		5.46	
P	0.01 p 0.05		p < 0.001	

VK;vital kapasite, ZVK;zorlu vital kapasite
I. saniye I;birinci AFT değerleri, II;ikinci
AFT değerleri, X;aritmetik ortalama, SS;standart
sapma.

Olguların tanı tarihinde 0-5 yaş veya 6 yaş ve üstünde oluşlarına, tanı tarihinden itibaren akciğer enfeksiyonu geçirmiş olup, olmadıklarına ve başlangıç lökosit sayısı, hücre morfolojisi ve yaşa göre belirlenen risk grubuna göre yapılan değerlendirmeler sonucunda AFT değerleri I. Örnekte 6 yaşından küçük yedi olgunun üçünde, 6 yaşından büyük on olgunun ise altısında anormal iken, II. örnekte yaşı

kuşakların ikisinde, büyüklerin ise dönünde anormal olarak devam etti. Enfeksiyon geçirilmiş yedi olgusunun altısında, geçirilmemiş on olgusunun üçünde, I. AFT değeri düştü. İkinci, III. grupta ise ilk grubun durumunda, ikincilerin ise ikisinde anormal bulundu. Ayrıca I. AFT değeri, düşük riskli (G.1+G.2) on olguda beşinde, yüksek riskli (G.3) yedi olgusunun üçünde, II. AFT değeri I. grubun ikisinde, II. grubun ise üçünde anormal düzeylerde kaldı.

Çalışma grubunda bulunan AFT değerlerinin analizi Tablo IV'de verilmiştir. Gözlemlenen çalışma grubuna alınan tedavisi sonlandırılmış onyedeki ALL olgusunun hem I. ve hemde II. ortalama VK değerleri normal çocukların I. ve II. ortalama değerlerine oranla anlamlı olarak ($p < 0.001$) düşük bulundu. Ayrıca bulunan değerlerle, referans değerlerinin farkı kıyaslandığında tedavi gören lösemili hastaların AFT'nin anlamlı olarak ($p < 0.01$) düşük olduğu görüldü.

Çalışmamızda lösemili hastaların 5 yaşından önce başlanan olgularca AFT'nin anlamlı olarak düşük olduğu bulundu. Yaşı büyük olgularda ise anlamlı değildi. Yaşından geçirilmiş olan ASYE'nun, gerekçe yüksek başlangıç lökosit sayısı (blast) ve CTX olma olmasının geç dönemde AFT'ni anlamlı olarak düşürmediği bulundu. Tüm grupların II. AFT'lerinde bulunan ZVK değerleri I. AFT'de bulunan değerlere göre anlamlı olarak ($p < 0.01$ ve $p < 0.05$) arttığı bulundu. Bu iyileşme bulgusu olarak alındı. Tüm olguların ZVK'lerinde ise anlamlı olarak ($p < 0.001$) artma saptandı.

Tablo 4. Gruplara göre akciğer fonksiyon testleri (AFT) sonuçlarının karşılaştırılması.

		Normal	Bulunan	t	P	Bulunan	F
		VK ₁ /II	VK ₁ /II			ZVK ₁ /II	
		farkı	farkı			farkı	
Başlangıç yaşı:							
<5 yıl	7	7.69	6.19	2.99	0.05	4.11	
≥6 yıl	10	4.47	3.75	1.18	0.05	4.24	0.01
Akciğer enteksiyon anamnezi:							
olanlar	7	6.78	4	14.9	0.05	3.23	0.01
olmayanlar	10	6.01	3.76	0.68	0.05	2.91	0.05
T O P L A M	17	12.46	5	2.62	0.05	5.46	0.001

VK: vital kapasite, ZVK₁: zorlu vital kapasite 1. saniye 1. birinci AFT değeri, II: ikinci AFT değeri, G.1: düşük risk grubu, G.2: orta risk grubu, G.3: yüksek risk grubu.

çocukluk çağı lösemilerinde hastalığın ve uygulanan tedavinin organ ve sistemi bozduğu bilinmektedir. Son yıllarda akciğerin akciği, hastaların %80'inde morbidite ve mortalitenin akciğer neden kaynaklandığı(8,16), bunun özellikle çalışma ve sosyal kuruluşacağı ileri yaşlarda daha önemli sorunlara neden olacağı düşünülmektedir(7,14,21).

çocukluk çağı lösemilerinde tedavisi tamamlanmış ve remisyonunda olan 17 çocukluk çağı lösemili hastasının 9'unda (%53) tedavi kesilirken, 6'sında (%35) ise geç dönemde (ortalama: 2.7yıl sonra) AFT'nde bozukluk saptandı. Shaw ve ark.(21) olarak gerek olan 26 lösemili olguda tedavi tamamlandıktan sonra 11'i yıl sonra akciğer fonksiyonlarını belirlemek amacıyla çalışmada 17 olguda (%65), Makonnen ve ark.(13) izledikleri çocukluk çağı malignitelerinde (lösemi dahil) uzun yıllar sonra 14'ü (81%) olgunun 13'sünde (%40) akciğer fonksiyonlarının bozukluk gösterdiler. Öte yandan Miller ve ark.(21) ise yaşları 29 yaşına kadar kanseri olgusunda ortalama 2.3 yıl sonra yaptıkları çalışmada bu oranı %48 (41 olgu) olarak bildirdiler. Aynı çalışmada 15'i çocukluk çağı lösemisi idi ve bunların 12'sinde geç dönemde AFT'nde bozukluk tespit etmişlerdir.

çocukluk çağı lösemisi gelişmesini erken yaşlarda henüz tamamlamadığından dolayı AFT, infiltiratif ve toksik etkilerden daha fazla etkilenebilir(18,22,23). Lösemili hastalarda yüksek lökosit (blast) sayıları akciğerlerde lösemik pnömoni yaparak solunum yetmezliğine neden olabilir(17). Olguların gerek hastalığa bağlı immün yetmezlik nedeniyle tedavi protokollerinde yer alan kortikosteroidlerin (dexametazon) immünesupresif etkisi, hastaların enfeksiyona eğilimlerinden dolayı araya giren enfeksiyonlar da akciğer dokusuna zarar verebilir(5,22). Çalışmamızda 17 olgunun 7'sininin (%41) tedavide oldukları dönemde ASYE gördükleri kaydedildi. Bu 7 olgunun 6'sında tedavi kesildi. 4'ünde(4/7) ise geç dönemde AFT bozukluk bulundu. Oysa ASYE gören 10 olgunun sadece 2'sinde (2/10) geç dönemde bozukluk saptandı. Olgu sayısının azlığı nedeniyle bu farklılık her ne kadar kesin olarak anlaşılabilmese de ASYE'nun lösemilerde AFT'ni etkilediğini göstermektedir. Miller ve ark.(21) pnömoni nedeniyle çocukluk çağı kanserlerinde 4/8 olguda geç dönemde AFT bozukluğu bildirdi.

çocukluk çağı lösemili hastalarda radyoterapi ve bleomisin başta olmak üzere bir dizi kimyasal ilaç pnömoni ve fibroz yaparak akciğerlerde ağır hasara neden olur(8,13,22,23). Bizim tedavi protokolümüzde yer alan bleomisin metotreksatında tüm dozlarda ve tüm kullanım şekillerinde hastalar sonra kronik pnömoni ve fibroz yaparak akciğer hasarına uğrayabiliyor bilinmektedir. Öte yandan yüksek riskli olgularda (guruh 3) plazma siklofosfamidte (CTX) pulmoner fibroz ve ağır restriktif

tipte akciğer hasarına neden olmaktadır(8,15,22). Çalışmamızda tüm hastalara metotreksat ve prednizolon. gurup 3 olgularına (n=7) ise ilaveten CTX verildi. Gurup 3 olgularının 4'ünde (4/7) uzun dönemde AFT bozukluğu saptanırken, CTX alınmayanlarda ise bu oran 2/10 (%20) idi. Shaw ve ark.(14) CTX kullanımının AFT'ni anlamlı olarak etkilemediğini bildirirken, Miller ve ark.(21) ise CTX kullanılan 9 olgunun 5'inde AFT bozukluğu tespit etmişlerdir.

Küçük yaşta lösemi gelişen hastalarda akciğerler daha fazla hasar görmekte. Özellikle doku gelişmesinin maksimum olduğu altı yaşından önce akciğerlerin daha fazla etkilendiği bilinmektedir(8,13,14,20,21). Çalışmaya alınan olgulardan beş yaş ve altındaki 7'sinin erken dönemde 3'ünde, geç dönemde ise 2'sinde (2/7) AFT'nde ileri derecede bozukluk vardı. Bu gurup olguların tümünün AFT değerlerinin altı yaş ve üstündeki olgulara göre anlamlı olarak normal olduğu saptandı. Bu etkilenmede gelişen akciğer dokusu üzerine lösemik hücrelerin, araya giren enfeksiyonların ve kullanılan kemoteröpatiklerin ayrı ayrı ve kümülatif etkileri vardır(15,21). Akciğer üzerine olumsuz etkilerin en erken hangi yaşta görüldüğü konusunda fikir birliği yoktur. Biz altı yaşı sınır olarak aldık. Shaw ve ark.(14) etkilenmenin sekiz yaşından küçüklerde, Miller ve ark(21) ise üç yaşından küçüklerde anlamlı olarak fazla olduğunu bildirdiler. Makipernaa ve ark(13) ise üç yaşından küçük 17 olgunun 11'inde (%64) akciğer fonksiyonlarının bozulduğunu gösterdiler.

Akciğer üzerine hava kirliliği, sigara gibi toksik etkiler, tedavi şifeleri, alleli eğilimler ve altta yatan pnömopatiler (astım..), normal çocuklarda olduğu gibi lösemili hastalarda da akciğer fonksiyonlarını etkiler(17,23). Giderek yaşam kalitesinin önem kazandığı, malign hastalığı olan olgular akciğer fonksiyonları açısından da yakından izlenmelidirler. Her ne kadar bu olgularda AFT'nin ne sıklıkla yapılacağı kesin olmasada(8), en az 2 yıl arayla testler yapılmalı ve arteriyel kan gazlarına da bakılmalıdır. Bunun yanında semptomatik, olgularda kronik öksürük, ateş, dispne) takip süreleri daha kısa tutulmalı, direkt akciğer grafisi ve altı ayda bir AFT ve kan gazları tayini yapılmalıdır.

Sonuç olarak; kronik akciğer hastalığı riskleri taşıyan, kür sağlanan lösemili olgular; sigara gibi ilave toksik etkilerden kaçınmalı, akciğer fonksiyonlarının gelişmesini sağlayacak egzersizler yapmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Adamson, PC., Poplack, DG., Balis, FM: Pharmacology and drug resistance in childhood lymphoblastic leukemia. Hematol-Oncol Clin North Am 1990; 4: 871-94.

- vini, A., Gale, RP.: Chemotherapy versus transplantation; II. Lymphoblastic leukemia. *Br Med J* 1989; 72: 1-8.
- 1, LA., Gelber, RD., Cohen, NJ, et al.: Four-agent induction intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1986; 315: 657-63.
- ord, CA., Matthay, KK. Childhood acute lymphoblastic leukemia. *Surv Ann* 1988; 17: 156-70.
- er, DR., Leikin, SL., Albo, VC, et al.: Three versus five year maintenance therapy are equivalent in childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 316-25.
- na, WK., Baimendi, SC., Hancock, ML, et al.: Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early phase rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991; 337: 103-7.
- J., Mulhern, RK.: Late effects of antileukemic treatment. *Surv Clin North Am* 1988; 4: 815-33.
- J., Bleyer, WA.: Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG(eds), Principles and Practice of Oncology, Philadelphia: J.P Lippincott Co 1989; 1003-25.
- n, AM., Chauveret, AR., Perez, Atayde AR, et al.: Initial severe heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. *J. Pediatr* 1990; 116: 144-7.
- ultz, SE., Colan, SD., Gelber, RD, et al.: Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324: 808-15.
- now, JH.: Doxorubicin-induced cardiac toxicity. *N Engl J Med* 1991; 324: e43-5.
- er, D., Bokos, M., Borsi J, et al.: Neuropsychologic and CT scan changes in leukemic patients surviving 10 or more years. *Med Oncol* 1990; 18: 123-5.
- ernaa, A., Heina, M., Laitinen, LA., Siimes MA.: Lung function following treatment of malignant tumors with surgery, radiotherapy, cyclophosphamide in childhood. A follow-up study after 11 to 15 years. *Cancer* 1989; 63: 825-30.
- NJ., Tweeddale, PM., Eden, DE.: pulmonary function in childhood leukemia survivors. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17: 149-54.
- RP., Walsh, TE., Finner, W., Brock, N.: Pulmonary complications of combination therapy with cyclophosphamide and prednisone. *Chest* 1989; 93: 143-6.
- ski, R., Hansen-Flaschen, J., Lodato, RF., Pietra, GP.: Localized leukemic pulmonary infiltrates: diagnosis by bronchoscopy and resolution with therapy. *Chest* 1990; 97: 874-8.
- erand, FL., Rosenow, EC., Hobermann, TM., Tazelaar, HD.: Pulmonary complications of leukemia. *Chest* 1990; 98: 1233-9.
- glu, K.: Akciğer Hastalıkları. İstanbul: Tek Ofset Matbaası, 1987.

- 1978; 40-75.
19. Zibrok, JD., O'Donnel, CR., Marton, K.: Indications for pulmonary function testing. *Ann Intern Med* 1990; 112: 763-71.
 20. Deershuk, CP.: pulmonary function.: In: Behrman, RE., Vaughan VC., Nelson, WE(eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia-WB Saunder Co, 1987; 857-9.
 21. Miller, RW., Fusner, JE., Fink, RJ, et al.: pulmonary function abnormalities in longterm survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14: 202-7.
 22. Cooper, JAD., White, DA., Matthay, RA.: Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 321-40.
 23. Stern, RC.: Iatrogenic and drug-induced pulmonary disease. In: Behrman, RE., Vaughan, VC., Nelson WE(eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia-WB Saunders Co, 1987; 866-7.