

Akut Lösemi Hastalarının Demografik Özellikleri ve Tedavi Sırasında Görülen Komplikasyonları: Tek Merkez Deneyimi

The Demographic Features and Treatment Complications of Acute Leukemia Patients: A Single Center Experience

Adem KARBUZ¹, Neşe YARALI², Pamir IŞIK², Ali BAY³, Abdurrahman KARA², Bahattin TUNÇ³

¹Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Çocuk Hematoloji Uzmanı, Gaziantep, Türkiye

⁴Çocuk Hematoloji Uzmanı, Ankara, Türkiye



ÖZET

Amaç: Bu retrospektif çalışmada beş yıllık bir süreçte akut lösemi tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri ile ortaya çıkan komplikasyonların değerlendirilmesi planlanmış ve bu şekilde hastaların tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda, Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniğinde 01.01.2004-31.12.2008 tarihleri arasında akut lösemi tanısıyla takip edilen 97 hastanın tanı sırasındaki demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik ve ekokardiyografik özellikleri incelendi. Ayrıca 94 hastada, kemoterapi aldıkları süre içerisinde gelişen tüm sistemik komplikasyonlar değerlendirildi.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 6.0±4.1 yıl (2 ay-17 yaş)'di (en küçük - en büyük). Olguların %64.9'u erkek, %35.1'i kız; %84.5'i ALL, %15.5'i AML'di. Hastalar en sık ateş (%63.9) ve halsizlik (%57.7) yakınması ile başvurmuşlardı. Fizik muayenede en sık %77.3 ile hepatomegali ve %68 ile solukluk tespit edilmişti. Olgularda kemoterapi süresince görülen başlıca komplikasyonlar incelendiğinde %90 olguda en az bir kez febril nötropenik atak, %82.9 olguda karaciğer enzimlerinde en az beş kat artış, %43.6 olguda mukozit, %28.7 olguda L-asparaginaz alerjisi, %9.5 olguda ise hastalığa uyum sorunu görüldü.

Sonuç: Çocukluk çağı lösemileri hem hastalığın doğal seyri, hem de kullanılan kemoterapi ilaçlarına bağlı olarak birçok sistemi ilgilendiren komplikasyonlara yol açabilme potansiyeline sahip olan ve multidisipliner yaklaşımla takip ve tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.

Anahtar Sözcükler: Akut lösemi, Çocuk, Kemoterapi, Komplikasyonlar

ABSTRACT

Objective: Our aim was to retrospectively analyze the epidemiological, clinical and laboratory features of patients who were diagnosed as acute leukemia and received chemotherapy in our hospital in a five-year period. All the systemic complications of these patients were also reviewed in order to contribute to the therapeutic approaches to such patients.

Material and Methods: A total of 97 patients who were followed by the pediatric hematology department between January 2004 and December 2008 were included in our study. The patients' demographic, clinical, laboratory, radiological and echocardiographic characteristics at the time of diagnosis were documented. Finally, 94 of these patients were evaluated in terms of their systemic complications.

Results: The mean age was 6.0±4.1 (2 months -17 years) (min - max). Males made up 64.9% and females 35.1% of all cases. The diagnoses were acute lymphoblastic leukemia in 84.5% and acute myeloid leukemia in 15.5% of the patients. While the most common complaints were fever (63.9%) and fatigue (57.7%), the most common findings on physical examination were hepatomegaly (77.3%) and pallor (68%) at the time of diagnosis. The complications observed during chemotherapy in the patients were at least one episode of febrile neutropenic attack in 90%, five-fold increase in hepatic enzymes in 82.9%, mucositis in 43.6%, allergy to L-asparaginase in 28.7%, and compliance problems in 9.5%.

Conclusion: Childhood leukemia has a potential to cause complications in many organ systems due to both the disease itself and the chemotherapeutics used for the treatment. Multidisciplinary management and follow-up are required in the follow-up of children with acute leukemia.

Key Words: Acute leukemia, Children, Chemotherapy, Complications

GİRİŞ

Akut lösemiler çocukluk çağı kanserleri içerisinde %25-30'nu oluşturan ve en sık görülen kanser türüdür. Yıllık insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Batı Avrupa ülkelerinin çoğunda 3,5-4/100.000'tür (1). Ülkemizdeki veriler de benzer doğrultudadır. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin 2005 yılında açıkladığı kayıtlarında çocukluk çağı kanserlerinin %27.2'sini lösemiler oluşturmaktadır (2).

Çocukluk çağı akut lösemilerinde son yıllarda uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri ve destek tedavileri ile erken ölümler azalmış, sağ kalım oranı %80'lere kadar yükselmiştir. Bununla birlikte, tedaviye bağlı erken ve geç komplikasyonların görülme oranı da artmakta ve hastalar lösemiden ziyade tedavi süresince gelişen komplikasyonlardan dolayı kaybedilmektedir. Akut lösemilerin tedavisi süresince sık olarak enfeksiyöz, gastrointestinal (GİS), renal, nörolojik ve endokrinolojik sistemlere ait komplikasyonlar görülmektedir (3,4). Bunların içinde enfeksiyöz komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır (5).

Bu çalışmada, akut lösemi tanısı almış hastaların tanı anındaki demografik özellikleri ile tedavileri sırasında ortaya çıkan hastalık ya da tedavi ilişkili komplikasyonlarının değerlendirilmesi ve bu şekilde hematoloji kliniklerinde tedavi verilecek ve takip edilecek lösemili hastalara yaklaşımda katkıda bulunulması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniğine 01 Ocak 2004-31 Aralık 2008 tarihleri arasında başvuran ve akut lösemi tanısı alan 97 hastanın dosyaları tanı anındaki demografik özellikler ve takipte gelişen hastalık veya tedaviye bağlı komplikasyonlar açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Üç hasta indüksiyon sırasında başka merkezlere devir olduğundan komplikasyonlar açısından değerlendirilemedi. Hastalar kemik iliği aspirasyon incelemesi, immün fenotiplendirme ve genetik çalışmalar ile akut lenfoblastik lösemi (ALL) veya akut myeloid lösemi (AML) tanısı almışlardı. Akut lenfoblastik lösemi tanısıyla takip edilen hastalara kemoterapi protokolü olarak St. Jude Total XIII tedavi protokolü, AML tanısı alan hastalara ise AML-BFM 93 protokolü uygulanmıştı (6,7). Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından yaş ve cinsiyetleri, başvuru anındaki yakınmaları ve fizik muayene bulguları, tam kan sayımları, biyokimyasal parametreleri, tam idrar tetkikleri, viral hepatit serolojileri, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi, postero-anterior akciğer ve tüm kemik grafileri, abdominal ultrasonografi ve ekokardiyografi bulguları geriye dönük olarak araştırıldı. Hastaların kemoterapi aldıkları süreçte gelişen gastrointestinal, enfeksiyöz, renal, nörolojik, kardiyolojik, endokrinolojik, kas-iskelet sistemi ve diğer komplikasyonları değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

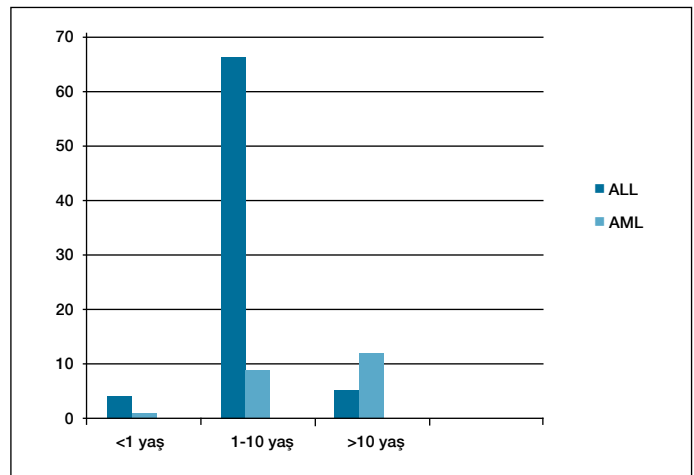
Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma (en küçük-en büyük) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 82'si ALL (%84.5) ve 15'i AML (%15.5) tanısı aldı. ALL ve AML vakalarında yıllar içinde görülme insidansında belirgin bir farklılık yoktu ($p > 0,05$). Olguların %64.9'u erkek, erkek / kız oranı: 1.7'di. Olguların yaş ortalaması 6.0 ± 4.1 yıl (2 ay -17 yaş)'di. ALL ve AML gruplarının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı benzerdi ($p > 0,05$). Şekil 1'de olguların yaş dağılımı görülmektedir.

Başvuru sırasında en sık görülen yakınma ateş ve halsizlikti. ALL olgularında bunları sırasıyla kemik ağrısı (%40.2), kilo kaybı (%30.4), iştahsızlık (%30.4) ve kanama (%12.1) yakınmaları izlerken, AML olgularında bunları sırasıyla kilo kaybı (%53.3), kanama (%46.6) ve iştahsızlık (%33.3) yakınmaları izledi. AML grubunda, ALL grubuna göre halsizlik ve kanama daha sık görülmekteydi ($p < 0.05$). Hastaların başvuru sırasındaki yakınmaları Tablo 1'de görülmektedir. Lösemi tanısı ile ilk belirtilerin ortaya çıkma zamanı arasındaki ilişki incelendiğinde; olgularımızın %49.4'ü şikâyetlerinin başladığı ilk ay içinde, %50.6'sı ise bir aydan sonra tanı almışlardı. ALL ve AML hastaları arasında şikâyetlerin başlama zamanı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Olgularda en sık rastlanılan fizik muayene bulgusu hepatomegali (%75), solukluk (%66), splenomegali (%60) ve lenfadenopati (LAP) (%54)'di. AML'de en sık solukluk (%73) ve ALL'de ise



Şekil 1: Olguların yaş aralıklarına göre dağılımı.

hepatomegali (%81) mevcuttu. Peteşi (%33.3) ve ekimoz (%26.6) AML'de daha sık görülmekteydi. ALL grubunda AML grubuna göre hepatomegali görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). ALL grubunda AML grubuna göre splenomegali ve LAP görülme sıklığı daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Tablo II'de olguların başvuru sırasında saptanan fizik muayene bulguları görülmektedir.

Olguların başvuru sırasındaki hemoglobin değerleri üç grup altında incelendi (Tablo III). Olguların %53.6'sında tanı anındaki hemoglobin değeri <8 gr/dl saptandı. ALL'li olguların %51.2'sinde, AML'li olguların %66.6'sında hemoglobin değeri 8 gr/dl'nin altındaydı. Akut myeloblastik lösemili olguların tümünde hemoglobin değeri 11.5 gr/dl'nin altında iken ALL'li olguların %12.4'ü tanı anında anemik yoktu. Akut lenfoblastik lösemili olgularda ortalama hemoglobin değeri 8.0 ± 2.5 (3.1-13.6) gr/dl; AML olgularda ortalama hemoglobin değeri 7.2 ± 2.4 (3.8-11) gr/dl'di. Tanı anındaki ortalama hemoglobin değerleri açısından

AML ve ALL'li olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Olguların başvuru sırasındaki beyaz küre sayı değerleri beş grup altında incelendi (Tablo III). ALL'li olguların %32'sinde tanı sırasında beyaz küre sayısı (BK) $<10.000/mm^3$ ve %24'ünde beyaz küre sayısı $>50.000/mm^3$ bulundu. ALL'li olguların yaklaşık %10'unda hiperlökositoz (BK $>100.000/mm^3$) varken, hiçbir AML hastasında hiperlökositoz saptanmadı. Akut myeloblastik lösemili olguların %46.6'sında beyaz küre sayısı $<10.000/mm^3$, %20'sinde ise beyaz küre sayısı $>50.000/mm^3$ bulundu.

Olguların başvuru sırasındaki trombosit sayı değerleri dört grup altında incelendi. Olguların %82.4'ü trombositopenikti. ALL'li olguların %45'inde, AML'li olguların %73'ünde trombosit değeri $<50.000/mm^3$ altında olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tablo III'de hastaların başvuru sırasındaki tam kan sayımı bulguları görülmektedir.

Tablo I: Olguların başvuru yakınmaları.

Yakınma	ALL n (%)	AML n (%)	Toplam n (%)
Ateş	53 (64.6)	9 (60.0)	62 (63.9)
Halsizlik	43 (52.4)	13 (86.6)	56 (57.7)
Kemik Ağrısı	33 (40.2)	3 (20.0)	36 (37.1)
Kilo Kaybı	25 (30.4)	8 (53.3)	33 (34)
İştahsızlık	25 (30.4)	5 (33.3)	30 (30.9)
Morarma	14 (17.0)	4 (26.6)	18 (18.5)
Kanama	10 (12.1)	7 (46.6)	17 (17.5)
Gece Terlemesi	13 (15.8)	1 (6.7)	14 (14.4)
Karın Ağrısı	9 (10.9)	3 (20)	12 (12.3)
Eklem Ağrısı	12 (14.6)	-	12 (12.3)
Boyunda Şişlik	10 (12.1)	1 (6.7)	11 (11.3)
Yürüyememe	8 (9.7)	-	8 (8.2)
Karında Şişlik	6 (7.3)	1 (6.7)	7 (7.2)
Öksürük	5 (6.0)	-	5 (5.1)
Baş Ağrısı	2 (2.4)	2 (13.3)	4 (4.1)
Nefes Darlığı	3 (3.6)	1 (6.7)	4 (4.1)
Döküntü	4 (4.8)	-	4 (4.1)
Topallama	3 (3.6)	-	3 (3.1)
Çabuk Yorulma	3 (3.6)	-	3 (3.1)
Vücudunda Beze	2 (2.4)	1 (6.7)	3 (3.1)
Boğaz Ağrısı	3 (3.6)	-	3 (3.1)
Bel Ağrısı	2 (2.4)	-	2 (2)
Göz Çevresi Kitle	-	2 (13.3)	2 (2)
Ağız-Dilde Yara	2 (2.4)	-	2 (2)
Yüzde Şişlik	1 (1.2)	-	1 (1)
Parmaklarda Şişlik	1 (1.2)	-	1 (1)
Sık Enfeksiyon	1 (1.2)	-	1 (1)
Sararma	1 (1.2)	-	1 (1)

Olgular kemik bulguları açısından başvuru anında çekilen ve radyoloji bölümünce raporlanan tüm kemik grafileri ile değerlendirildi. Yirmi üç olguda çeşitli nedenlerden dolayı kemik grafilerinin sonuçlarına ulaşamadı. Kemik grafisi rapor sonuçlarına ulaşılabilen 74 olgunun %67.5'i normal olarak değerlendirildi. En sık osteopeni (%20) rapor edildi. Bunu %17.6 ile metafizyel band izledi. ALL ve AML arasında radyolojik kemik bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Olguların kemik ve eklem klinik belirdi ve bulguları ile kemik radyografik bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde; kemik ağrısı ile başvuran olguların %19.4'ünde, eklem ağrısı ve yürüyememe nedeniyle başvuran olguların %25'inde anormal radyografik bulgu tespit edildi. Fizik muayenesinde kemik hassasiyeti olan olguların ise % 8.3'ünde anormal bulgu vardı.

Olgularda tedavi süresince ortaya çıkan komplikasyonlar Tablo IV'te gösterilmiştir. Gastrointestinal sistemi ilgilendiren komplikasyonlar içinde en sık hepatotoksisite (%82.9) tespit edildi. Bunu 41 olgu (%43.6) ile mukozit izledi. Yirmi beş olguda safra taşı, kolesistit gibi safra kesesi ile ilgili komplikasyonlar görüldü. Gastrointestinal sistem kanaması, pankreatit, peritonit, asit, konstipasyon ve anal fissür GIS'i ilgilendiren diğer komplikasyonlar idi. Olguların %90.4'ünde en az bir febril nötropenik atak, %26.6'sında en az 4 kez febril nötropenik atak, %7.4 olguda ise yedi ve üzerinde febril nötropeni atağı saptandı. Altmış olguda (%63.8) alt solunum yolu enfeksiyonu, 35 olguda fungal enfeksiyon, 28 olguda herpes labialis ve 27 olguda idrar yolu enfeksiyonu görüldü. Tiflitis, cilt-yumuşak doku enfeksiyonları, sepsis- bakteriyemi, suçiçeği, hepatit A, hepatit

Tablo II: Olguların başvuru anındaki fizik muayene bulguları.

Fizik Muayene	ALL n (%)	AML n (%)	Toplam n (%)
Hepatomegali	67 (81.0)	8 (53.0)	75 (77.3)
Solukluk	55 (67.0)	11 (73.0)	66 (68.0)
Splenomegali	54 (65.0)	6 (40.0)	60 (61.8)
LAP	49 (60.0)	5 (33.3)	54 (55.6)
Kemik Hassasiyeti	22 (27.0)	2 (13.3)	24 (24.7)
Üfürüm	18 (22.0)	3 (20.0)	21 (21.6)
Ekimoz	16 (19.5)	4 (26.6)	20 (20.6)
Peteşi	14 (17.0)	5 (33.3)	19 (19.5)
Gözde Şişlik	1 (1.0)	2 (13.3)	3 (3.1)
Artrit	2 (2.0)	0	2 (2.0)
Diş Eti Hipertrofisi	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Farenks hiperemi	1 (1.0)	0	1 (1.0)
Hidrosetel	1 (1.0)	0	1 (1.0)

Tablo III: Olguların başvuru sırasındaki tam kan sayımı değerleri.

	ALL n (%)	AML n (%)	Toplam n (%)
Hemoglobin (gr/dl)			
3.1-7.9	42 (51.2)	10 (66.6)	52 (53.6)
8.0-11.4	33 (40.2)	5 (33.3)	38 (39.1)
>11.5	7 (8.5)	0 (0)	7 (7.2)
Lökosit Sayısı (/mm³)			
<4.000	10 (12.1)	3 (20.0)	13 (13.4)
4.000-9.999	17 (20.7)	4 (26.6)	21 (21.6)
10.000-49.999	35 (42.6)	5 (33.3)	40 (41.2)
50.000-99.999	12 (14.6)	3 (20.0)	15 (15.4)
>100.000	8 (9.7)	0 (0)	8 (8.2)
Trombosit Sayısı (/mm³)			
<20.000	12 (14.6)	6 (40.0)	18 (18.5)
20.000-49.999	25 (30.4)	5 (33.3)	30 (30.9)
50.000-150.000	29 (35.3)	3 (20.0)	32 (32.9)
>150.000	16 (19.5)	1 (6.6)	17 (17.5)

Tablo IV: Sık görülen komplikasyonlar.

Komplikasyon	n (%)
Gastrointestinal	
Hepatotoksisite	78 (82.9)
Mukozit	41 (43.6)
GIS Kanama	19 (20.2)
Safra taşı	14 (14.8)
Safra kesesi hidropsu	7 (7.4)
Kolesistit-kolanjit	4 (4.2)
Özofajit	7 (7.4)
Diğer	25 (26.5)
Nörolojik	
Periferik nöropati	15 (15.9)
Nörojenik mesane	6 (6.3)
Konvulsiyon	6 (6.3)
Kranial sinir felci	4 (4.2)
Araknoidit	3 (3.1)
Vertigo	3 (3.1)
İntrakranial kanama	2 (2.1)
Diğer	29 (30.8)
Renal	
Hidronefroz	21 (22.3)
Hipertansiyon	8 (8.5)
Tubulointerstisyel nefrit	6 (6.3)
Ürolitiasis	2 (2.1)
Diğer	23 (24.4)
Enfeksiyöz	
Alt solunum yolu enfeksiyonu	60 (63.8)
Fungal enfeksiyon	35 (37.2)
Herpes labialis	28 (29.7)
Üriner enfeksiyon	27 (28.7)
Cilt- yumuşak doku enfeksiyonu	26 (27.6)
Tiflitis	19 (20.2)
Bakteriyemi	12 (12.7)
Sepsis	6 (6.3)
Suçiçeği	11 (12.7)
Zona	6 (6.3)
Diğer	28 (29.7)

B enfeksiyonları, kabakulak, parotitis ve orşit diğer enfeksiyöz hastalıklar olarak dikkati çekti. Tedavi süresince en sık görülen renal komplikasyon 21 olgu ile hidronefroz (%21.6)'ıdır. Yüzde 8.5 olguda hipertansiyon, %6.3 olguda tubulointerstisyel nefrit, %6.3 olguda akut böbrek yetmezliği izlendi. Renal parankimal hastalık, tümör lizis sendromu, ürolitiazis, renal tutulum ve renal skar diğer saptanan komplikasyonlardı.

Olgularda tedavi süresince en sık tespit edilen nörolojik komplikasyon 15 (%15.9) olgu ile periferik nöropatıydı. Altı olguda nörojenik mesane (%6.3) ve altı olguda konvülsiyon

(%6.3) görüldü. Ayrıca kranial sinir tutulumu, hidrosefali, ensefalopati, araknoidit, hidrosefali, intrakranial kanama, vertigo gibi diğer nörolojik komplikasyonlar da izlendi.

Olgularda tedavi süresince %7.4 olguda tromboz, % 4.3 olguda tromboflebit izlendi. On dört olguda (%14.8) kardiyak komplikasyon görüldü. En sık saptanan durum %4.2 sol ventrikül disfonksiyonu. Perikardiyal efüzyon, aritmi, sol ventrikül hipertrofisi ve kardiyomyopati nadir görülen kardiyak komplikasyonlardı.

Olgularda endokrin komplikasyon olarak en sık 22 olgu (%23.4) ile hiperglisemi saptandı. Dislipidemi ve osteoporoz diğer endokrin komplikasyonlardı. Olgularda tedavi süresince osteoskleroz, kemik kırığı, sakroileit, tendinit, sinovit ve osteonekroz gibi kas-iskelet sistemi ile ilgili komplikasyonlar da izlendi.

Kırk üç olguda (%45.7) alerjik reaksiyonlar gelişti. En sık görülen alerjik reaksiyon 27 olgu ile L-asparaginaz alerjisi (%28.7)'di. Bunu 9 olgu ile metotreksat (% 9.5) ve %8.5 olgu ile muhtelif ilaç erupsiyonları izledi. Hastaların 16'sında (%17) cilt altı nekrozu, Sweet sendromu, eritema nodosum ve toksik epidermal nekrozis gibi dermatolojik komplikasyonlar görüldü.

Olgularda tedavi süresince saptanan diğer komplikasyonlar arasında hastalığa uyum sorunu % 9.5 olgu ile en sık görülürken, bunu %7.4 olgu ile depresyon izledi.

TARTIŞMA

Çocukluk çağında akut lösemilerin %75-80'ini ALL, %11-15'ini AML olguları oluşturmaktadır. ALL 2-5 yaş arasında daha sık görülürken, AML yaşamın ilk yılı içerisinde ve ergenlik dönemine doğru daha sık saptanmaktadır. ALL, özellikle T hücreli ALL başta olmak üzere, erkeklerde daha sık rastlanmaktadır. Akut myeloblastik lösemi de ise kız ve erkek cinsiyet arasında belirgin bir farklılık yoktur (1,8,9). Çalışmamızda her iki grup için de erkek cinsiyet üstünlüğü saptandı. Çalışmamızda ALL olgularının %51.2'si 2-5 yaş arasında, AML olgularının ise yarısından fazlası 9 yaşından büyüktü.

Akut lösemi hastalarında, hastalığın başlangıç belirtisi ve bulguları çeşitlidir. Ancak çoğu hastada başlangıç akutur ve başlangıç semptomları genelde kemik iliği yetmezlik derecesine veya ekstramedüller yayılımının genişliğine bağlı olarak değişmektedir (9). Klinik semptomlar rutin tam kan sayımında saptanan asemptomatik olgulardan, hayatı tehdit eden kanama ve enfeksiyonlara kadar geniş bir aralıkta karşımıza çıkmaktadır. Sık görülen semptomlar arasında ateş, halsizlik, kemik ağrısı ve kilo kaybı yer almaktadır (10,11). Yapılan çalışmalarda kanama semptomlarının AML'de daha sık görüldüğü bildirilmektedir (12). Çalışmamızda da AML grubunda halsizlik ve kanama semptomları daha sık saptandı. Bu durum AML'li hastalarımızın daha ciddi oranda trombositopenik olmaları ile açıklanabilir.

Akut lösemilerde fizik muayene bulguları arasında normal hematopoezin baskılanmasına bağlı solukluk, peteşi, ekimoz, kemik

tutuluma bağlı kemik hassasiyeti ve ekstremiteler tutulumuna bağlı hepatomegali, splenomegali ve LAP yer almaktadır. Kemik iliği çeşitli oranlarda blastik hücrelerle infiltratedir ve hastalar değişik derecelerde anemi, trombositopeni ve lökosit sayıları ile karşımıza çıkmaktadır (1,10-13). Çalışmamızda ortalama hemoglobin değerleri açısından AML ve ALL'li hastalarda anlamlı bir fark saptanmadı. Akut lösemi hastalarında beyaz küre sayısı 0-1.500.000/mm³ arasında değişmekte idi. ALL'li hastaların %10-15'inde, AML'li hastaların ise %15-20'sinde hiperlökositoz (>100.000/mm³) olabilir (13). Çalışmamızda, hiçbir AML olgusunda hiperlökositoz saptanmaması, AML olgularının sayıca az olması ile açıklanabilir.

Akut lösemilerde AML'de daha az oranda olmakla birlikte iskelet sistemi tutulumunun klinik ve radyolojik bulgularına sık rastlanılmaktadır. ALL'li hastaların 1/3'ünde özellikle de küçük çocuklarda kemik tutulumu ile ilgili olarak kemik ağrısı, eklem ağrısına bağlı olarak topallama ya da yürümeyi reddetme olabilmektedir (13). Kemik değişiklikleri kemik iliğinin aktivitesi ve çoğalan lösemik hücrelerin kemik dokusuna doğru ilerlemesine bağlanmaktadır (13,14). Genel olarak, akut lösemilerde kemik ağrısı %13.9-34.4, ilgili radyolojik kemik bulguları ise %18.4-43.9 olarak bildirilmektedir. Lösemik hastalarda osteolitik lezyonlar, metafiziyel bandlar, periost reaksiyonu, diffüz osteoporoz ve osteoskleroz gibi anormal radyolojik görüntülere rastlanabilmektedir (15-17). Radyolojik kemik değişikliklerinin tedaviyi değiştirecek prognostik bir önemi olmadığı bildirilmekte ve kemik grafilerinin rutin olarak çekilmesi önerilmemektedir. Ancak kliniğimizde kemik grafileri rutin olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda da kemik grafisi sonuçlarına ulaşılabilen 74 olgunun %67.5'i normal, %20 olguda osteopeni, %17.6 olguda metafiziyel band rapor edilmişti. Kemik ve eklem yakınması ile başvuran hastaların sırasıyla %20 ve %25'inin kemik grafilerinde patolojik bulgu saptanmıştı. Kemik mineral dansitometrik analizler ile kemik mineral yoğunluğunun azalması lösemi hastalarında sık tespit edilmektedir. Azalmış kemik mineral dansitesi (KMD) akut morbiditeye yol açmamakla birlikte, erişkin dönemde beklenenden daha erken yaşta fraktür oluşma riskini artırmaktadır. Günümüz tedavi rehberleri methorexate, steroid tedavisi alan veya kemik iliği nakli yapılan hastalarda KMD değerlendirilmesi yapılmasını önermektedir (3). Kemik mineral dansitesi ile kemik yoğunluğunun değerlendirilmesi ise bu çalışma sonrası bizim lösemi rutin tetkikleri içerisine dahil edilmiştir.

Akut lösemi olgularının büyük bir kısmı 40-50 yıl önce kaybedilirken, bugün çok sayıda kemoterapötik ilaç ile oluşturulan modern kemoterapi protokolleri sayesinde 5 yıllık sağkalım oranı ALL için %80-85'lere çıkmıştır. Ancak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk kanserlerinin yaşam süreleri arasında belirgin farklılıklar bildirilmektedir. Bunun başlıca nedeni tedavide yeni gelişmelerin uygulanamaması ve daha da önemlisi tedavi sırasında gelişen komplikasyonların zamanında tanınıp uygun tedavi edilememesi veya komplikasyonların yeterince önlenememesidir (1,4).

Febril nötropeni lösemi tedavisi sırasında sık görülen acil ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir klinik tablodur. Çalışmamızda

olguların %90.4'ünde en az bir febril nötropenik atak tespit edildi. Fungal enfeksiyon sıklığı %37.2 olarak saptandı. Yoğun kemoterapi, mukozal bariyerlere zarar vererek sıklıkla Herpes simplex ve Candida ilişkili mukozit ve gingiviti içeren ciddi oral inflamasyon ve enfeksiyona zemin hazırlamaktadır. Çalışmamızda mukozit prevalansı %2-52 arasında rapor edilmiştir (4,18). Çalışmamızda en sık görülen komplikasyonlardan biri de mukozit idi. Akut lösemi hastalarında yoğun kemoterapinin yaşamı tehdit eden en ciddi komplikasyonlarından biri olan nötropenik enterokolitis de çalışmamızda %20 olguda görüldü. Tam bilinmemekle birlikte, nötropenik enterokolitisin sıklığı %1-26 oranlarında rapor edilmiştir (19,20).

Çocukluk çağı ALL'lerinin yaklaşık %20'sinde konvülsiyon, periferik nöropati ve serebrovasküler olaylar gibi diğer akut nörolojik toksisiteler gelişebilmektedir (4,21). Canbolat ve ark. (22) ALL tanılı çocuklarda konvülsiyon sıklığını %14.8 olarak tespit etmiş, periferik nöropati, ellerde tremor ve pitozisi ise yaygın görülen diğer nörolojik bulgular olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda en sık saptanan nörolojik komplikasyon periferik nöropati olup, konvülsiyon hastaların sadece %6.3'ünde tespit edilmiştir. Lösemili hastalarda gelişen akut nörolojik toksisiteden kranial radyoterapi, intratekal kemoterapi ve yüksek doz metotreksat tedavisi ve vinkristin gibi ilaçlar sorumlu tutulmaktadır (4).

ALL hastalarında hipertansiyon (HT) renal tutulumdan çok tedaviye ve özellikle steroid tedavisine bağlanmaktadır (11). Çalışmamızda, %8.5 oranında HT saptanırken, Canbolat ve ark. (22) çocuk ALL olgularını içeren çalışmalarında %13.3 oranında hipertansiyon saptanmış ve bu durum kortikosteroid kullanımı ile ilişkilendirmiştir. Lösemili çocuklarda tromboz sıklığı %1.1-36.7 arasında değişmekte olup, ortalama %3.2'dir. ALL'de kullanılan ilaçlardan özellikle steroidler ve L- asparaginaz artmış trombozdan suçlanan ajanlardır (4,23-25). Canbolat ve ark. (22) %7.03 oranında serebral tromboz, tromboflebit ve pulmoner embolizm gibi trombotik olaylar bildirirken çalışmamızdaki ALL olgularında %7.4 oranında tromboz ve %4.3 oranında tromboflebit saptanmıştır. AML olgularımızda ise hiç trombotik komplikasyona rastlanılmamıştır. ALL hastalarında hastalığın kendisi ve kullanılan kemoterapötikler gibi akiz risk faktörleri yanı sıra %20-30 olguda kalıtsal protrombotik risk faktörü tesbit edilmiştir (26). Çalışmamızda ise tromboz saptanan hastalardaki kalıtsal protrombotik risk faktörleri değerlendirilmemiştir.

Antrasiklinler ve radyoterapi akut ve uzun dönemde kardiyotoksitenin potansiyel sebebi olmaktadır. Kardiyak zedelenme, konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül kontraktile disfonksiyonu, aritmi, uzamış QT intervali, artmış ani ölüm riski ve geç kardiyak ilişkili ölüm şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Doksorubisin ilişkili aritmiler ventriküler, supraventriküler olabilmekte veya nonspesifik elektrokardiografik anormalliklere yol açabilmektedir. Yaşamı tehdit eden aritmi nadirdir. Dilate kardiomyopati, doksorubisin infüzyonu sonrasında genellikle en az bir yıl içerisinde görülen en ciddi komplikasyondur. Subklinik kardiyotoksitenin sıklığının %0-57 olduğu bildirilmektedir (3,4,27-29). Çalışmamızda olguların %9.5'inde kardiyotoksitenin tespit edildi. En sık sol ventrikül disfonksiyonu saptandı. Bir hastada kardiyomyopati gelişti.

ALL'de remisyona-indüksiyon tedavisi sırasında steroid ve L-asparaginaz gibi ilaçlara bağlı olarak, yaklaşık %10 oranında hafif glukoz intoleransından ölümcül diyabetik ketoasidoz durumuna kadar değişebilen geçici hiperglisemiler görülebilmektedir (4,25). Çalışmalarda hiperglisemi insidansı, sadece L-asparaginaz kullanılan hastalarda %1-14, prednizolon ile birlikte kullanılanlarda %2-11 ve sadece prednizolon kullanan hastalarda %0.2 olarak tesbit edilmiştir (30,31). L-asparaginaz içeren kemoterapi protokolleri ile tedavi edilen lösemi hastalarında hiperglisemi risk faktörleri olarak; 10 yaşın üstünde olmak, ailede diyabet öyküsü, Down sendromu, obezite, başlangıç beyaz küre sayısının $20.000/mm^3$ 'nin üzerinde olması bildirilmiştir (32). Çalışmamızda hiperglisemi gelişen olguların %18'i 10 yaşın üzerindeydi. Hiperglisemi gelişen olguların %31'inde ise tanı anında lökosit sayısı $20.000/mm^3$ 'in üzerinde bulundu.

Osteonekroz kanser tedavisinin nadir görülen ancak potansiyel olarak kalıcı sekel bırakan komplikasyonlarından birisidir. Sıklıkla yüksek doz kortikosteroid kullanımı ile ilişkili bir sorun olan osteonekroz, yüksek doz metotreksat ve doxorubicin tedavisi sonrası da nadir olarak bildirilmektedir. Yaş büyüdükçe görülme sıklığı artmakta olup, büyük yaş bilinen önemli bir risk faktörüdür. Osteonekroz oluşumu genel olarak ALL tedavisinin başlamasından 1-2 yıl sonra görülür (3,33,34). Çalışmamızda bir olguda muhtemel risk faktörü yüksek doz kortikosteroid tedavisi olduğu düşünülen femur başı avasküler nekroza rastlanıldı.

Kanser tanısı ve tedavi sürecinin hem hastalar hem de aileleri üzerinde belirgin ruhsal etkileri olmaktadır. Kanser tanısı alan hastaların yaklaşık %50'sinde psikiyatrik belirtiler saptanmaktadır. Genellikle de uyum bozukluğu, depresyon, anksiyete bozukluğu ve deliryum görülmektedir (35,36). Çalışmamızda ise %7.4 oranında depresyon izlenmiş, ancak kaçına ilaç tedavisi başlandığı retrospektif bir çalışma olduğundan tam olarak tespit edilememiştir. Benzer bir çalışmada da hastalarının %5.46'sında antidepresan ilaç kullanımı gerekli olduğu bildirilmiştir (22).

Sonuç olarak, çocukluk çağı lösemileri hem hastalığın doğal seyri hem de kullanılan kemoterapötik ilaçlara bağlı olarak birçok sistemi ilgilendiren komplikasyonlara yol açabilme potansiyeline sahip olan ve multidisipliner yaklaşımla takip ve tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.

KAYNAKLAR

- Lanzkowsky P. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 5th ed. New York: Elsevier, 2011:518-66.
- Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Klinik Gelişim 2007;2:5-12.
- Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23:1065-82.
- Howard SC, Riberio RC, Pui CH. Acute complications. In: Pui CH (ed). Childhood Leukemias. 3rd ed. Cambridge University Press, 2012;660-700.
- O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: An analysis of infectious deaths on UKALL 2003. Blood 2014;124:1056-61.
- Pui CH, Boyett JM, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, Ribeiro RC, et al. Long-term results of total therapy studies 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St. Jude Children's Hospital. Leukemia 2000;14:2286-94.
- Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Hermann J, Gadner H, Sawatzki DB, et al. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: Results of study AML BFM 93. AML- BFM Study Group. Leukemia 2001;15:348-54.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. CA Cancer J Clin 50:7-34.
- Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. Environ Health Perspect 2007;115:138-45.
- Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. Childhood Leukemias. Pui CH (ed). 3rd ed. Cambridge University Press, 2012;332-66.
- Gutierrez A, Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015;1525-54.
- Kutaniş A. Çocukluk Çağı Akut Lösemi Vakalarının Retrospektif Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: 2005.
- Elmas SA, Yetgin S. Akut lenfoblastik lösemi. Lösemiler. Katk Pediatr Dergisi 2004;26:372-85.
- Heinrich SD, Gallagher D, Warrior R, Phelan K, George VT, MacEwen GD. The prognostic significance of the skeletal manifestations of acute lymphoblastic leukemia of childhood. J Pediatr Orthop 1994;14:105-11.
- Apak H, Celkan T, Yıldız İ, Zeybek C, Özkan A, Yüksel L ve ark. Akut lenfoblastik lösemide iyi prognoz göstergesi: Kemik tutulumu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:275-80.
- Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. J Pediatr Orthop 2008;28:20-8.
- Rogalsky RJ, Black GB, Reed MH. Orthopedic manifestations of leukemia in children. J Bone Joint Surg Am 1986;68:494-501.
- Carrega G, Castagnola E, Canessa A, Argenta P, Haupt R, Dini G, et al. Herpes simplex virus and oral mucositis in children with cancer. Support Care Cancer 1994;2:266-9.
- Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IG, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: Systematic analysis of evidence quality. Eur J Haematol 2005;75:1-13.
- Rolston KVI, Bodey GP, Safdar A. Polymicrobial infection in patients with cancer: An underappreciated and underreported entity. Clin Infect Dis 2007;45:228-33.
- Ochs JJ. Neurotoxicity due to central nervous system therapy for childhood leukemia. Am J Pediatr Hematol Oncol 1989;11:95-105.
- Canbolat Ayhan A, Timur C, Kalaycı O. A retrospective analysis of complications observed in children with acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy. Minerva Pediatr. 2015 Jul 22. [Epub ahead of print]
- Mitchell LG, Andrew M, Hanna K, Abshire T, Anderson R, Cherrick I. A prospective cohort study determining the prevalence of thrombotic events in children with acute lymphoblastic leukemia and a central venous line who are treated with L-asparaginase. Results of the prophylactic antithrombin replacement in kids with acute lymphoblastic leukemia treated with asparaginase (PARKAA) study. Cancer 2003;97:508-16.

24. Nowak-Gottl U, Ahlke E, Fleischhack G, Schwabe D, Schobess R, Schumann C, et al. Thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia (BFM protocols): Prednisone versus dexamethasone administration. *Blood* 2003;101:2529-33.
25. Muller HJ, Boos J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev Oncol/Hematol* 1998;28:97-113.
26. Sivasloglu S. Akut lösemili çocuklarda tromboz sıklığı ve antikoagulan sistemin incelenmesi, uzmanlık tezi. Ankara: 2007.
27. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME Jr, Ruccione K, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: The childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-72.
28. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, Mone SM, Colan SD, Orav EJ, et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16:545-50.
29. Kremer LCM, van der Pal HJH, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: A systematic review. *Annals of Oncology* 2002;13:819-29.
30. Gillette PC, Hill L, Starling KA, Fernbach DJ. Transient diabetes mellitus secondary to L-asparaginase therapy in acute leukemia. *J Pediatr* 1972;81:109-11.
31. Ortega JA, Nesbit ME Jr, Donaldson MH, Hittle RE, Weiner J, Karon M, et al. L-asparaginase, vincristine and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Res* 1977;37:535-40.
32. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJA. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisolone. *J Pediatr* 1981;99:46-50.
33. Bay A, Öner AF, Etlük Ö, Doğan M. High-dose steroid-related osteonecrosis in a four-year-old child with acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Haematol* 2005;22: 209-12.
34. Girard P, Auquier P, Barlogis V, Contet A, Poiree M, Demeocq F, et al. Symptomatic osteonecrosis in childhood leukemia survivors: Prevalence, risk factors and impact on quality of life in adulthood. *Haematologica* 2013;98:1089-97.
35. Akechi T, Nakano T. Psychiatric disorder in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:188-94.
36. Grassi L, Gritti P. Psychosocial problems secondary to cancer: An Italian multicentre survey of consultation liaison psychiatry in oncology. *Eur J Cancer* 2000;36:556-8.