



Çocukluk Çağında Akut Myeloid Lösemi Acute Myeloid Leukemia in Childhood

Ahmet Yöntem¹, İbrahim Bayram²

¹İslihiye Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Gaziantep, Turkey

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Acute leukemia is basically divided into acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia (AML). About 15-20% of childhood leukemia is caused by AML. AML is classified according to morphological, cytochemical and immunophenotypic characteristics. AML patients may present with various clinical signs and symptoms due to leukemic cell infiltration. Age, gender, race, structural features of the patient and cytogenetic abnormalities are important factors affecting prognosis in AML. The goal in the treatment of AML is to provide complete remission with the least toxicity given to the patient and to maintain this remission. In this study, etiology, classification, clinical features, prognosis and treatment strategies of childhood AML were investigated.

Key words: Leukemia, myeloid, acute prognosis.

ÖZ

Akut lösemiler, akut lenfoblastik lösemi ve akut myeloid lösemi (AML) olarak temelde ikiye ayrılmaktadır. Çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %15-20'sini AML oluşturmaktadır. AML morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özelliklere göre sınıflandırılabilir. AML hastaları lösemik hücrelerin tuttuğu organ ve dokulara göre çeşitli klinik bulgu ve semptomlarla başvurabilirler. Yaş, cinsiyet, ırk, hastanın yapısal özellikleri ve sitogenetik anormallikler AML'de prognozu etkileyen önemli faktörlerdir. AML tedavisinde amaç hastaya verilen en az toksisite ile tam remisyon ve bu remisyonun devamını sağlamaktır. Bu çalışmada, çocukluk çağı AML etiyojisi, sınıflama, klinik özellikler, prognoz ve tedavi stratejileri incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Lösemi, myeloid, akut prognoz.



Giriş

Çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %15-20'sini akut myeloid lösemiler (AML) oluşturmaktadır. AML, normal miyeloid hücrelerin hematopoetik farklılaşmanın özgün bir evresinde duraksaması, klonal çoğalması ve genellikle normal fonksiyonunu yapamayan lösemik hücrelerin öncelikle kemik iliği ve sonra periferik dolaşıma yayılmasıyla bulgu verirler¹. AML morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özelliklere göre sınıflandırılabilir. AML hastaları lösemik hücrelerin tuttuğu organ ve dokulara göre çeşitli klinik bulgu ve semptomlarla başvurabilirler. Yaş, cinsiyet, ırk, hastanın yapısal özellikleri ve sitogenetik anormallikler AML'de prognozu etkileyen önemli faktörlerdir. Akut miyeloid lösemi tedavisinde amaç hastaya verilen en az toksisite ile tam remisyon ve bu remisyonun devamını sağlamaktır. Bu çalışmada, çocukluk çağı AML'de etiyoloji, sınıflama, klinik özellikler, prognoz ve tedavi stratejileri incelenmiştir.

Epidemiyoloji

Çocukluk çağı AML'sinin yıllık insidansı tahmini olarak milyonda 8'dir². AML sıklığı hayatın ilk bir yaşında en üst noktaya ulaşır ve dört yaşa kadar giderek azalır. AML vakalarında kritik ayırım birincil ile ikincil AML vakalarının ayırımıdır. Birincil AML'de hastalar daha gençtir ve tedaviye yanıt daha iyidir. İkincil AML vakaları ise daha önceden myelodisplastik sendrom veya kronik myeloproliferatif hastalık gibi hematolojik hastalıkları olan vakalar ya da başka bir hastalık için kemoterapi almış vakalardır. İkincil AML vakaları daha ileri yaşta görülür, tedaviye yanıtı ve prognozu kötüdür¹. Down Sendromu (DS) myeloid lösemi riskini arttıran (10-20 kat) en önemli kalıtsal hastalık olarak görülmektedir³. DS ayrıca bir diğer myeloid hastalık olan geçici myeloproliferatif hastalık ile ilişkilidir. DS'li yenidoğanların yaklaşık %10'unda görülür ve bu hastaların %20-30'unda 4 yaşına kadar akut megakaryoblastik lösemi gelişir^{4,5}. AML gelişimindeki en önemli çevresel etmenlerden biri iyonize radyasyondur. İkinci dünya savaşında atom bombasına maruz kalan bireylerde AML riskinin 10 kat arttığı saptanmıştır¹.

WHO 2008 Sınıflaması

AML morfolojik, sitokimyasal ve immünofenotipik özelliklere göre sınıflandırılabilir. AML'de tanı ve risk sınıflandırması için kromozom sayısı, delesyon, translokasyon ve inversiyon gibi yapısal amplifikasyonların belirlenmesi önemlidir. Bu sebeple tüm hastalarda tanı anında kemik iliği örneğinden sitogenetik inceleme yapılmalıdır¹. Myeloid malignansilerin WHO sınıflaması ilk olarak 2002 yılında önerilmiştir ve FAB sınıflamasının yerini almıştır. Bu iki sınıflama arasında

bazı önemli farklılıklar da bulunmaktadır. WHO sınıflamasıyla lösemi tanısı koyabilmek için blast oranı %30'dan %20'ye düşürülmüştür. Yapılan çalışmalar WHO sınıflamasının sonuçlarla daha ilişkili olduğunu da göstermiştir. Yapılan güncellemeyle CEPBA (CCAAT/enhancer-binding protein alpha) ve NPM1 (Nucleophosmin) gibi spesifik gen mutasyonları ilk kez sınıflamaya dahil edilmiştir.[6] 2008 yılında güncellenen WHO sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. AML' de WHO 2008 sınıflaması⁶

Karakteristik genetik anormallikler ile ilişkili AML
t(8;21)(q22;q22) RUNX1-RUNX1T1 ile AML
inv(16)(p13q22) ya da t(16;16)(p13;q22) CBFβ/MYH11 ile AML
t(15;17)(q22;q12) PML/RARA ile APL (akut promyelositik lösemi) M3
t(9;11)(p22;q23) MLLT3-MLL ile AML
t(6;9)(p23;q34) DEK-NUP214 ile AML
inv(3)(q21q26.2) ya da t(3;3)(q21;q26.2) RPN1-EVI1 ile AML
t(1;22)(p13;q13) RBM15-MKL1 ile AML
Gen mutasyonları ile ilişkili AML
NPM1 mutasyonu ile AML
CEBPA mutasyonu ile AML
Myelodisplaziye ilişkili değişiklikler ile AML
Periferik kan ya da kemik iliğinde \geq %20 blast
Ve aşağıdakilerden herhangi biri;
MDS hikayesi
MDS ilişkili sitogenetik anormallik
Multizincirde displazi
Ve aşağıdakilerde ikisinin olmaması
Daha önce sitotoksik tedavi almış olmak
AML için tanımlanmış tekrarlayan sitogenetik anormallikler
Sınıflandırılmayan
Minimal diferansiye (FAB M0)
Maturasyon olmadan (FAB M1)
Maturasyon ile birlikte (FAB M2)
Akut myelomonositik lösemi (FAB M4)
Akut monoblastik lösemi (FAB M5)
Akut eritroid lösemi (FAB M6)
Akut megakaryoblastik lösemi (FAB M7)
Akut bazofilik lösemi

Akut panmyelozis, myelofibrozis ile birlikte
Myeloid sarkom
Down Sendromu ilişkili myeloid proliferasyon
Geçici anormal myelopoezis
Down sendromu ilişkili myeloid lösemi
Belirsiz serinin akut lösemisi

Klinik, Laboratuvar ve Patogenez

AML hastaları lösemik hücrelerin tuttuğu organ ve dokulara göre çeşitli klinik bulgu ve semptomlarla başvurabilirler. Ancak, bazı AML alt tiplerinde karakteristik olarak farklı klinik bulgular saptanabilir. Ateş, solukluk, istahsızlık, zayıflama gibi spesifik olmayan bulgular sık görülür. ALL'den farklı olarak ekstramedüller tutulum en sık deri, dişeti, SSS, baş ve boyun bölgesinde olmaktadır. Kemik iliği tutulumuna bağlı olarak hastaların yaklaşık %20'sinde kemik ağrıları olmaktadır¹. Sitopeni ile ilişkili belirti ve bulgularla başvurular olabilir. Hastaların çoğunluğunda hemoglobin 9gr/dL'nin altındayken normokrom normositer anemi görülür. Hastaların %75'inde trombosit sayısı 100.000/mm³ az olarak görülürken, bu durum kimi zaman gastrointestinal, pulmoner ve SSS kanamalarıyla bulgu verebilir. Morarma, peteşi, burun kanaması, dişeti kanaması, ya da menoraji hastalarda sıklıkla gözlenmektedir. Bu komplikasyonlar özellikle AML M3, M4 ve M5'te görülmektedir⁷.

Mutlak nötrofil sayımı 500/mm³'ün altında olması sıklıkla yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarla ilişkilidir¹. AML hastalarında hiperlökositoz (>100.000/mm³) insidansı %20 olarak saptanmıştır, sıklıkla pulmoner ve nörolojik sistem bulgularıyla karşımıza çıkar^{8,9}. Yapılan çalışmalar AML M1, M4, M5, inv¹⁶ ve FLT3-ITD pozitif olan hastalarda hiperlökositoz riskinin arttığını göstermiştir¹⁰. Artmış lökosit metabolizması hiperürisemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemiyle seyreden tümör lizis sendromuna yol açabilir. Hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi ve hipoalbuminemi AML M4/M5 ilişkili olabilir. Hepatosplenomegali hastaların yaklaşık yarısında ve lenfadenopati %10-20'sinde görülmektedir.

Dişeti hipertrofisi, lösemik kutis ve lenfadenopati, AML hastalarında %10-15 oranında görülmektedir. Myeloid sarkom (granulositik sarkom, kloroma, ekstramedüller myeloid tümör) kemik iliği dışındaki bir noktada olgunlaşmamış myeloid hücreler veya myeloblastlar ile oluşur. Myeloid sarkomlar cilt, kemik, retroorbital, testisler, paraspinal, beyin ve leptomeningeal alanlarda yerleşebilir¹¹. Tanı anındaki SSS tutulumu (%5-15) ALL'ye göre daha siktir. SSS tutulumu genellikle AML M4/M5'te sık gözlenmektedir. Bu BOS'da lösemik blastlar veya

kloromaya ilişkin nörolojik bulgularla ortaya çıkabilir. Testiste görülme sıklığı ALL hastaları ile kıyaslandığında çok nadirdir¹.

Prognostik Faktörler

Yaş, cinsiyet, ırk ve hastanın yapısal özellikleri AML'de prognozu etkileyen önemli faktörlerdir. Birçok çalışmada infantların daha büyük çocuklar gibi tedavi edilmesiyle benzer sonuçlar alındığı gösterilmiştir¹². Kızlarda başarı erkeklerden daha fazladır. Kilosu normal olanların prognozu düşük tartılı (≤ 10 persentil) ile yüksek tartılı (≥ 95 persentil) olanlardan daha iyidir¹³. Dört yaşından küçük (özellikle de 2 yaşından küçük) Down sendromlu AML vakalarında sitarabine artmış duyarlılık ve $>90\%$ remisyon oranları sağlanmıştır¹⁴. Fanconi aplastik anemisi, Kostman sendromu gibi hastalıklar, artmış toksisiteye bağlı olarak kötü yönde prognoz göstermektedir¹. Monozomi 7, monozomi 5 ve del(5q) gibi hastalıklar pediatrik AML vakalarının %2-4'ünü oluşturmakla birlikte, 5-10 yıllık sağ kalımları %30-40'tır^{15,16}. Tanı anındaki beyaz küre yüksekliği önemli prognostik göstergedir. Yapılan çalışmalarda beyaz küre değerinin $<100.000/\text{mm}^3$, $100.000-200.000/\text{mm}^3$ ve $\geq 400.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda indüksiyon tedavisi esnasından ölüm oranının sırasıyla %1.3, 3.4 ve 10.5 olduğu saptanmıştır¹⁰. Yeni tanı AML hastalarında SSS tutulumunun olması, prognoz açısından önemli etkide bulunmamaktadır¹⁷. Ancak; SSS ve orbital kloroma varlığı iyi prognozla ilişkiyken kutanöz hastalıkta sağ kalım azalmaktadır¹⁸.

Sitogenetik anormallikler AML hastalarında önemlidir. Sitogenetik anormallikler %70-80 oranında ve kromozomal anormallikler ise %80 oranında tespit edilmiştir. t(15;17) pozitifliği yüksek nüks riski, ancak, tedaviye iyi yanıtı gösterir. Spesifik MLL alt gruplarından t(10;11) ve t(6;11) çok kötü prognoz göstermektedir¹. Inv (16) ve t(8;21) en yaygın iki translokasyondur. 11q23 MLL gen anomalisi AML hastalarının %20'sinde ve özellikle 2 yaş altında sık görülen gen anomalisidir¹⁵. AML'li hastalarda FLT3/ITD- aktivasyon mutasyonları kötü prognoz ile birliktelik göstermektedir¹⁹. Hem erişkin, hem çocuk için yapılan çalışmalar tedaviye dirençli, relaps oranı yüksek ve sağ kalımların düşük olduğunu göstermiştir. Tedaviye yanıt önemlidir. İndüksiyon tedavisi sonrasında kemik iliğinde %15'ten fazla blast saptanan hastalarda sağ kalım düşüktür. Ölçülebilir rezidüel hastalık saptanan hastalar da relaps oranının 5 kat, hastalığa bağlı ölüm oranının ise 3 kat arttığı gösterilmiştir²⁰.

Tedavi

AML tedavisinde amaç hastaya verilen en az toksisite ile tam remisyon ve bu remisyonun

devamını sağlamaktır. AML tedavisindeki gelişmeler ile tam remisyona oranları %80-90'lara yükselmiş olup, dünya çapında genel sağ kalım %65'tir. Bu gelişme; yapılan klinik çalışmalar, doz yoğunlaştırılması ve destekleyici tedaviler ile sağlanmıştır. Buna rağmen; kür sağlanmasında, tedavi başarısızlığına bağlı nüks ve tedaviye bağlı mortalite nedeniyle AML, ALL'nin gerisinde kalmaktadır. Lösemiye bağlı ölümlerin 1/3'ü AML'ye bağlanabilir¹.

AML için tedavi stratejileri, ALL'nin tedavi prensiplerine dayanmaktadır ve yoğun indüksiyon, kranial radyoterapi, yoğun ve uzun idame tedavisinden oluşmaktadır. Remisyona sağlandıktan sonra tedaviye risk grubuna göre kemoterapi veya kemik iliği nakli ile devam edilir¹. Kuvvetli indüksiyon tedavisi; remisyona arttırması açısından ve genel sağ kalım açısından önemlidir. İndüksiyon tedavisinin amacı, kemik iliğinde blast oranı %5'ten aza indirmektir. İndüksiyon kemoterapisi sonrasında periferik kan sayımı normal sınırlarda ve kemik iliği blast oranı %5 ile %20 arasında olduğu durumda parsiyel remisyona olarak değerlendirilir. Eğer ilk indüksiyon tedavisi ile parsiyel remisyona sağlanırsa hastalara ikinci kez aynı tedavi verilebilir³. Yoğunlaştırılmış doz tedavisine ek olarak, uzun süre indüksiyon kemoterapisi verilmesi ile remisyona oranlarını arttırmaktadır. Postremisyona tedavisinin yapılmaması halinde, nerdeyse, tüm hastalarda nüks görülebileceği saptanmıştır. Remisyona sonrası kaç kür tedavi verileceği tartışılmakta olan asıl sorudur. Birçok merkezde ilk remisyona tedavisi sonrasında 2-4 kürle tedaviye yoğunlaştırılmış tedavi tamamlanmaktadır¹. Remisyona sonrasında yüksek doz sitarabin tedavisi pediatrik AML vakalarında standart yaklaşım olmuştur. Nüks etmiş AML hastaların reindüksiyon tedavisine vereceği yanıtın en önemli göstergeleri; yaş, karyotip, ilk remisyona süresi ve daha önce kök hücre nakli yapılmış olmasıdır. SSS profilaksisinde kranial radyoterapi yerine intratekal sitarabin tedavisi tercih edilmektedir. Tanı anında %5 ila 15 arasında SSS tutulumu rastlanan hastalar için intratekal tedavi BOS lösemik hücrelerden temizlenene kadar haftada iki (4-6 tedavi) gündür. SSS profilaktik tedavisi hakkında yeterli çalışma olmamakla birlikte, her indüksiyon tedavisi öncesinde IT sitarabin önerilmektedir¹. Bu strateji kullanılarak relaps %5'ten aza indirilmiştir²¹. Kranial radyoterapi nörokognitif etkileri ve uzun zamanlı sekeller nedeniyle profilakside artık önerilmemektedir²².

AML tedavisinde kemoterapi esnasında ve sonrasında hastaların destek tedavileri önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalar akut miyeloid lösemi hastalarında şiddetli bakteriyel sepsis riskinin %50-60 ve fungal enfeksiyon riskinin %7-13 olduğunu göstermiştir^{23,24}. Trombosit sayımı 10.000/dL ve altında olanlarda semptomatik anemi ya da ek risk faktörü olmasa bile, destekte bulunulması önerilmektedir¹. Risk sınıflarının belirlenmesi, yoğunlaştırılmış tedavilerden alınan başarılı sonuçlar ile birlikte kök hücre naklinin yeni tanı AML hastalarındaki

rolü değişmektedir. İyi risk faktörlerini taşıyan hastalara kök hücre nakli 2. tam remisyonda önerilmektedir. Kötü risk faktörü olan hastalara ise remisyon sonrası tedavi olarak önerilmektedir, ancak, hangi hastanın ne kadar fayda göreceği konusunda veri yoktur¹.

Sonuç

Çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %15-20'sini akut myeloid lösemiler oluşturmaktadır. Kür sağlanmasında, tedavi başarısızlığına bağlı nükse ve tedaviye bağlı mortalite nedeniyle AML, ALL'nin gerisinde kalmaktadır. AML tedavisindeki gelişmeler ile tam remisyon oranları arttırılsada dünya çapında genel sağ kalım %65'tir. Daha iyi sağ kalım oranları sağlayabilmek için tedavi protokollerini geliştirmeye yönelik daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Arceci RJ, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. In Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. (Eds PA Pizzo PA, DG Poplack): DG, Eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2015:498-544.
2. Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spector LG. Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:728-33.
3. Rabin KR, Whitlock JA. Malignancy in children with trisomy 21. *Oncologist*. 2009;14:164-73.
4. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB, Hilden JM, Sorrel AD, Sharma M et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group study A2971. *Blood*. 2011;118:6752-79.
5. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*. 2006;107:4606-13.
6. Arber DA, Vardiman JW, Brunning RD. Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities. In WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. (Eds SH Swerdlow, E Campo, NH Harris). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2008.
7. Barbui T, Falanga A. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27:593-604.
8. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Gamis AS. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*. 2012;97:1770-3.
9. Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: practice management. *Blood Rev*. 2012;26:117-22.
10. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Gamis AS. Predictors and short-term outcomes of

- hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*. 2012;97:1770–3.
11. Johansson B, Fioretos T, Kullendorff CM, Wiebe T, Bekassy AN, Garwicz S et al. Granulocytic sarcomas in body cavities in childhood acute myeloid leukemias with 11q23/MLL rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000;27:136–42.
 12. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Kremens B, Lehrnbecher T et al. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia*. 2012;26:654–61.
 13. Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, Skolnik J, Sacks N, Smith FO et al. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *JAMA*. 2005;293:203–11.
 14. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008;111:2991–8.
 15. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, Grimwade DJ, Hann I, Webb DK et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol*. 2010;28:2674–81.
 16. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Hirsch B, Heerema NA, Ravindranath Y et al. Outcome of pediatric patients with acute myeloid leukemia (AML) and -5/5q- abnormalities from five pediatric AML treatment protocols: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:2073–8.
 17. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:414–20.
 18. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Woods WG. Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:519–24.
 19. Port M, Böttcher M, Thol F, Ganser A, Schlenk R, Wasem J et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2014;93:1279–86.
 20. Sievers EL, Lange BJ, Alonzo TA, Gerbing RB, Berstein ID, Smith FO et al. Immunophenotypic evidence of leukemia after induction therapy predicts relapse: results from a prospective Children's Cancer Group study of 252 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2003;101:3398–406.
 21. Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, Srivastana DK, Pui CH, Riberio RC et al. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia*. 2003;17:2090–6.
 22. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Fleischhack G, von Neuhoff C et al. CNS

irradiation in pediatric acute myeloid leukemia: equal results by 12 or 18 Gy in studies AML-BFM98 and 2004. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:986–92.

23. Sung L, Gamis A, Alonzo TA, Buxton A, Britton K, Deswarte-Wallace J et al. Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2009;115:1100–8.
24. Kaya Z, Gursel T, Kocak U, Aral YZ, Kalkancı A, Albayrak M. Invasive fungal infections in pediatric leukemia patients receiving fluconazole prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:470–5.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Dr. Ahmet Yöntem
İslahiye Devlet Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Gaziantep, Turkey
e-mail: drayontem@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 04.05.2017**Kabul tarihi/ Accepted:** 27.11.2017