

# Çocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinin Erken ve Geç Yan Etkileri

## Early and Late Side Effects of Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Children

Arzu AKYAY<sup>1</sup>, Lale OLCAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZET

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağı kanserleri içinde en sık görülenidir ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu oluşturur. 1980'lerden bu yana ALL'de sağkalım oranları belirgin şekilde artmış, beş yıllık genel sağkalım oranları %80'nin üzerine çıkmıştır. Sağkalımdaki en büyük başarı standardize edilmiş tedavi protokolleri ile ilişkilidir. Sağkalım oranlarındaki bu başarı oranları ile birlikte hastalığın seyri ve tedavi protokollerinin ağır olması, erken ve geç dönemde tedavi ilişkili ciddi yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Bu yan etkilerin çoğu tedavinin ilk bir yılı içinde, indüksiyon döneminde veya hemen sonrasında ortaya çıkmaktadır. Birçok hastada geç dönemde de kanserin kendisine veya tedavisine bağlı kronik fiziksel ve psikolojik problemler de tespit edilebilmektedir. Bu derlemenin amacı ALL tedavisine bağlı erken ve geç dönemde ortaya çıkabilecek yan etkilerin gözden geçirilmesidir.

**Anahtar Sözcükler:** Akut lenfoblastik lösemi, Tedavi, Yan etkiler

### ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common form of cancer in children, comprising approximately 30 percent of all childhood malignancies. Survival rates for ALL have improved dramatically since the 1980s, with current five-year overall survival rates estimated at greater than 80 percent. This improvement in survival is due to treatment of a large number of children on sequential standardized research protocols. While the vast majority of children with ALL enjoy long-term survival/cure, the serious nature of the disease, as well as the aggressiveness of the treatment protocols have resulted in significant early and late treatment-related mortality. Much of the treatment-related mortality occurs during the first year of ALL treatment, often during induction or shortly thereafter. Many long-term survivors of childhood cancer will also develop chronic physical or psychosocial problems as a result of their cancer or its therapy. The purpose of this paper is to review the early and late effects of ALL therapy.

**Key Words:** Acute lymphoblastic leukemia, Treatment, Side effect

### GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağında en sık görülen kanser türüdür. Onbeş yaş altı tüm çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu oluşturmaktadır. Çocukluk çağı ALL etiyojisi ve risk faktörleri hakkında net olan çok az veri vardır. Çevresel ve immünolojik faktörler, genetik özellikler ALL'nin etiyojisinde rol oynamakla birlikte %1'inden daha az bir oranda bilinen bir neden bulunabilmektedir (1-3). Çevresel faktörlerden en fazla üzerinde durulan faktör radyasyon etkisidir (4-6). Kimyasal ajanlardan benzen ve pestisidler ile temasın da lösemiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (7,8).

ALL'li hastalar en sık ateş, solukluk, halsizlik, kemik ağrısı, lenfadenopati, hepatosplenomegali, ekimoz ve peteşilerle başvururlar (1,3). Anemi, anormal lökosit sayısı ve trombositopeni tanıda genellikle mevcuttur. Tanı için kemik iliğindeki blastların morfolojik, sitokimyasal, immünofenotipik ve genetik çalışmaları yapılmalıdır (3).

ALL'de tedavi yaklaşımı 4 ana bölüm içermektedir: Remisyon indüksiyonu, konsolidasyon, intensifikasyon/reindüksiyon ve idame tedavisi. Remisyon indüksiyon tedavisi kemik iliğindeki blast oranını %5'in altına indirmek ve normal hematopoezi sağlamak için hızlıca hastalığı remisyona sokmayı amaçlamaktadır. Bu tedavide steroidler (prednizolon ya da deksametazon), vinkristin, L-asparaginaz ve antrasiklinler kullanılmaktadır (1-3,9).

İntensifikasyon, konsolidasyon ve reindüksiyon tedavileri, tedaviyi güçlendirmek amacıyla uygulanır. Bu dönemde uygulanan yüksek doz metotreksat (MTX) hem testis hem de santral sinir sistemi (SSS) relapsı riskini azaltmaktadır. ALL'de SSS profilaksisi için yüksek doz MTX, intratekal kemoterapi ve 1 yaş üstünde kranial radyoterapi (KRT) kullanılmaktadır. Reindüksiyondan sonra idame tedavisine geçilmektedir (9). Son 30 yılda gelişen kombine tedavi yöntemleri, SSS koruyucu tedaviler ve destekleyici bakımdaki ilerlemeler ile ALL'de sağkalım oranı 1965'den önce %5'lerde iken, 2000'li yıllarda % 80'lere ulaşmıştır. Sağkalım oran ve süresi uzadıkça lösemi tedavisinde kullanılan kemoterapötikler ve radyoterapi sonucu gelişen erken ve geç yan etkiler giderek önem kazanmaktadır (1-3).

## ERKEN YAN ETKİLER

Erken yan etkilerin ortaya çıkmasında hasta ve hastalığa bağlı özellikler önemlidir. Bunlar arasında yaş, klinik bulguların başlamasından tanıya kadar geçen süre, hastalığın yayılımı, lösemnin tipi, organ disfonksiyonlarının varlığı, hastanın kemoterapi hassasiyetini arttırabilen genetik polimorfizmlerin varlığı ve hastanın beslenme durumu sayılabilir (9).

Tümör lizis sendromu, kanama, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, enfeksiyon, bulantı, kusma, tromboz, alerjik reaksiyonlar, cilt döküntüleri, mukozit, saç dökülmesi, tiflit, hipertansiyon, hiperglisemi, konvülsiyonlar, nöropatiler, kardiomyopati, pankreatit, ensefalopati, psikişik bozukluklar, ALL tedavisinde görülebilecek erken komplikasyonlardır.

### Tümör Lizis Sendromu (TLS)

Artmış sayıda bulunan lösemik hücrelerin kemoterapi sonrası veya kendiliğinden parçalanarak hücre içi elemanların dolaşıma salınması ve takiben organ fonksiyon bozukluklarının gelişmesi ile kendini gösteren, ürik asit ve kalsiyum fosfat tuzlarının böbrek tübüllerine çökmesi sonucunda akut böbrek yetmezliğine ilerleyebilen akut bir tablodur. Tümör yükü fazla olan hiperlökositozlu, yüksek serum LDH düzeyi ve masif organomegalisi olan hastalar TLS gelişimi için daha büyük risk altındadırlar. TLS'nin önlem ve tedavisinde yoğun hidrasyon, diürez, sodyum bikarbonat, allopürinol, urat oksidaz tedavileri, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalemi ile etkili mücadele önemlidir (1-3,9,10). Bütün bunlara rağmen akut böbrek yetmezliği gelişirse hemodiyaliz yapılmalıdır ve diyalize yanıt alınıncaya kadar her 12 saatte bir devam edilmelidir. Hemodiyaliz endikasyonları şöyle özetlenebilir: Glomerüler filtrasyon hızının %50'den az olması, konjestif kalp yetmezliği, anüri, yüksek kreatinin, hiperfosfatemi ile birlikte semptomatik hipokalsemi, potasyum düzeyinin 6 mEq/L'nin üzerinde olması ve EKG'de QRS genişlemesi, kan basıncının 150/90 mmHg ve üzerinde olması ve bunların beraberinde yeterli hidrasyona rağmen idrar çıkımının yetersiz olmasıdır (11).

## Enfeksiyonlar

Akut lösemili hastalarda tanı anında veya tedavi sırasında nötropeniye bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Nötropenik ateş tablosu olan hastalarda sıklıkla enfeksiyon etkeni tespit edilememektedir, bu nedenle nötropenik ateşi olan ve kemoterapi (KT) alan lösemili hastalara, tüm kültürler alındıktan sonra vakit kaybetmeden geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır (12). Yoğun KT rejimlerinin kullanılmasına bağlı olarak candida ve aspergillus gibi mantar enfeksiyonlarının sıklığında artış olur. Yine bu hastalarda viral enfeksiyonlara bağlı olarak pnömoni, hepatit, ensefalit gelişebilmekte ve önemli komplikasyonlar oluşturabilmektedir. Nötropeni derinleştikçe ve tedavi süresi uzadıkça Pneumocystis carinii gibi fırsatçı enfeksiyon insidansı da artmaktadır (1-3,9,10). Kemoterapi sonrası gelişen nötropeni yanında kullanılan kortikosteroidler de enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Remisyon indüksiyonunda prednizolon yerine dekzametazon kullanılan tedavi rejimlerinde, ağır sepsis insidansının ve toksik ölümlerin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (13).

### Tiflitis

Tiflitis, sağ alt kadranda ağrı, hassasiyet, karında distansiyon, bulantı ve kusma ile bulgu veren, genellikle ileoçekal bölgenin etkilendiği akut nekrotizan enterokolit tablosudur. Genellikle nötropenik hastalarda ve remisyon-indüksiyonu döneminde görülür. Barsak duvar ve mukozasında sitotoksik kemoterapötik ilaçların oluşturduğu hasar ve bu bölgeye bakteri veya fungusların yerleşmesi sonucu tablo ortaya çıkar (14). Tanıda abdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide etkilenen bölgedeki barsak duvarında kalınlaşma ve mukozal ödem dikkati çeker. İleri evre hastalıkta pnömotozis intestinalis ve karında serbest hava görünümüne de rastlanabilir. Tedaviye erken başlanmazsa barsak duvarı enfarktı, perforasyon, peritonit ve septik şok tablosu gelişebilir (15). Tedavisinde oral alım kesilir, intravenöz hidrasyon ve geniş spektrumlu anaerob mikroorganizmaları da kapsayacak şekilde antimikrobiyal tedavi başlanır. Nadir olgular da cerrahi gerekebilir (3,16).

### Koagülasyon Bozuklukları

Koagülasyon bozuklukları genellikle lösemi tedavisinin ilk birkaç haftasında önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Tedavi ilişkili kanama genellikle kemik iliğinin KT ile baskılanması sonucunda olan trombositopeni nedeniyle olmaktadır. Kanama daha çok peteşi, ekimoz ve mukoza kanamaları şeklinde olur, ciddi organ kanamaları nadirdir. Kanamayı önlemek için lösemi tedavisi gören hastalarda trombosit sayısı 10 000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde tutulmalıdır. Enfeksiyon, ateş durumlarında bu değer 20 000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde tutulması önerilmektedir (2). Sepsis varlığında daha yüksek trombosit sayılarında bile kanama riskini azaltmak için trombosit süspansiyonu verilebileceği unutulmamalıdır. Trombosit süspansiyonları mutlaka ışınlanmış ve filtrelenmiş olmalıdır (9).

Hematolojik malignansilerde tromboza eğilim artmıştır. Bunda lösemik hücrelerin sistein proteaz salgılayarak faktör X'u aktive

etmesi ve lösemik hücrelerin transmembran proteini eksprese ederek koagülasyon kaskadını başlatması önem taşır. Ayrıca endotel bütünlüğünün lösemik hücreler veya KT'e bağlı olarak bozulması, TNF-alfa ve intelökin-1 salınmasının artması da akut lösemili hastalarda tromboz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Ek olarak, lösemi tedavisinde kullanılan L-asparajinaz gibi ilaçlar koagülasyon proteinlerinin sentezini bozarak tromboz ve kanamaya neden olabilmektedir (17,18). Trombotik komplikasyonlar tedavinin remisyon indüksiyon evresinde ortaya çıkma eğilimindedir. Bunda genetik yatkınlık ve santral katater varlığı da önemli rol oynar. Tromboz genellikle SSS'de, subklavyen venlerde veya alt ekstremitelerde gözlenir (19). Tedavide klasik heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, antitrombin III eksikliği olanlarda antitrombin III uygulanması, antikoagülan protein eksikliklerinde taze donmuş plazma, seçilmiş olgularda trombolitik tedavi kullanılabilir (15).

### Akut Nörolojik Yan Etkiler

Çocukluk çağı ALL'lerinin yaklaşık %20'sinde konvülsiyon ve diğer akut nörolojik toksisiteler görülebilir. Nörolojik komplikasyonların ağırlığı uygulanan tedavi rejimine ve hasta duyarlılığına göre farklılıklar arz edebilir. Konvülsiyondan genellikle, yüksek doz MTX, yüksek doz ARA-C tedavisi ve L-asparajinaz tedavileri sonrası gelişen SSS trombozu, lökoensefalopati, kanama veya uygunsuz antidiüretik hormonu salınımı sonrası gelişen hiponatremi sorumludur. Bu tür konvülsiyonların tedavisinde gabapentin gibi karaciğer enzimlerini indüklemeyen antikonvülzanların kullanılması KT metabolizmasının etkilenmemesi açısından önemlidir (18). Kranial RT'den 6-8 hafta sonra somnolans, anoreksi, letarji ve ateş ile kendini gösteren "somnolans sendromu" ortaya çıkabilir ve çoğunda kendiliğinden düzelir (20). Diğer bir nörolojik toksisite etkeni vinkristindir. Vinkristine bağlı pitozis, kabızlık, derin tendon reflekslerinde azalma, distal kas güçsüzlüğü, parestezi, gayta inkontinansı, kranial sinir paralizilerini de içeren periferik veya otonomik nöropatiler, nadiren postüral hipotansiyon, mesane atonisi, uygunsuz antidiüretik hormonu salınımı görülebilir ve tedavi kesildikten bir süre sonra bulgular genellikle düzelir (21). Benzer şekilde steroidlere bağlı olarak insomnia, davranış değişiklikleri, psikotik değişiklikler, tremor gelişebilir. Kranial RT, intratekal KT ve yüksek doz sistemik MTX, parestezi, ataksi, ciddi baş ağrısı, zihinsel bozukluklar ve lökoensefalopatiye yol açabilir. Lökoensefalopati bulguları ani veya yavaş seyirli olarak başlayabilir; bilinç ve kişilik değişiklikleri, konuşmada bozukluklar, mental değişiklikler, konvülsiyon, nörolojik defisitler, spastisite ve koma izlenebilen nörolojik değişikliklerdendir (22). Lökoensefalopatının "reversible posterior lökoensefalopati-den" ayrımı önemlidir. Bu sendroma genellikle hipertansiyon eşlik eder, beyin damarlarının otoregülatuar kapasitesindeki bozukluğa bağlı olarak baş ağrısı, konfüzyon, konvülsiyon ve görme bozuklukları olur (23). Kemoterapi, intratekal tedaviler ve löseminin kendisi suçlanan nedenler arasındadır. Görüntüleme yöntemleri ile beyin posterior bölümünde anormallikler tespit edilir. Tedavisi destekleyicidir, antikonvülzanlar, antihipertansifler, rehabilitasyon ve uyarıcı faktörlerden kaçınma tedavide yapılacaklar arasındadır (18).

### Diğer Erken Yan Etkiler

ALL'li hastaların yaklaşık %5-10'unda L-asparajinaz tedavisine bağlı olarak pankreatit, 1/3'de ise allerjik reaksiyonlar görülmektedir (24). Kortikosteroidlere bağlı olarak ise hipertansiyon, gastrit-ülser, gastrik kanama, hiperglisemi, diabetes mellitus, myopati, osteoporoz (25,26), erken başlangıçlı osteonekroz, adrenokortikal yetmezlik ve davranış problemleri gözlenebilmektedir (27). Nadiren doksorubisin tedavisi sonrası tedavinin ilk bir yılı içinde, ileride kardiyak transplantasyona kadar götürebilecek konjestif kalp yetmezliği tablosu gelişebilmektedir (28). Yüksek doz MTX, ARA-C ve antrasiklin tedavilerinden sonra ciddi mukozit ve özefajit oluşabilir. Mukozitlerin tedavisi; ağız hijyenini sağlayacak gargaralar, buz çiğnenmesi, yeterli sıvı alınmasını sağlanması, sekonder enfeksiyon varlığında (herpes veya candida) uygun tedavinin başlanması şeklindedir (29). Benzer şekilde perirektal apse de uzamış nötropenik hastalarda sıklıkla görülebilir. L-asparajinaz tedavisine bağlı allerjik reaksiyonlar ve pankreatit, yüksek doz MTX'e bağlı hepatit, glukokortikosteroid ve L-asparajinaz tedavisi sonrası tromboz görülebilecek diğer erken ALL tedavi komplikasyonlarıdır (18). Fazla antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasına bağlı uygunsuz ADH sendromu görülebilecek diğer bir ALL tedavisi komplikasyonudur. Serum sodyum konsantrasyonu ve osmolalitesi azalırken, idrar osmolalitesi ve sodyum konsantrasyonu artar. Hiponatremi ve sıvı retansiyonu sonucunda halsizlik, güçsüzlük, baş ağrısı, oligüri ile başlayıp tedavi edilmediği takdirde konvülsiyon, koma ve ölüme kadar ilerleyebilir (22). Özellikle vinkristin uygulanmasından bir hafta sonra gelişir, ancak diğer KT ilaçları sonrası da gelişebilir. Vinkristin dozunda ve uygulama planında değişiklik yapılmazsa diğer uygulamalardan sonra da gözlenebilir. Özellikle azol grubu antifungaller vinkristin metabolizmasını etkilediklerinden tablonun daha da ağırlaşmasına neden olurlar (18). ALL tedavi komplikasyonu olarak bazı hastalarda demir yüklenme bulguları (30), ayrıca transfüzyonlara bağlı olarak gelişebilecek metabolik alkaloz da görülebilecek komplikasyonlardandır (31).

### GEÇ YAN ETKİLER

Hastanın yaşına, kanser tipine, takip süresine, genetik yatkınlığa ve kullanılan tedavi protokollerine göre geç yan etkiler de değişiklik gösterebilmektedir. Bunlar arasında endokrin sisteme ait sorunlar (büyüme geriliği, gonadal yetmezlik, tiroide ait bozukluklar), karaciğere ait sorunlar (karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hepatit B ve C enfeksiyonu olanlarda kronik karaciğer hastalığı), kardiyak problemler, böbrek problemleri (tübülopati, elektrolit bozuklukları), kemik problemleri (osteoporoz ve osteonekroz), metabolik problemler, santral sinir sistemine ait problemler (öğrenme güçlükleri, IQ'da azalma, psikomotor yeteneklerde azalma, psikolojik sorunlar) ve sekonder malignite gelişmesi sayılabilir (Tablo I). ALL tedavisinde kullanılan birçok kemoterapötikten ancak birkaçı geç yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır. Bunlar, antrasiklinler (örn. doksorubisin, daunorubicin), alkilleyici ajanlar (örn.

**Tablo I:** Lösemi tedavisinin geç yan etkileri.

Organ	Etken
<b>Gonadlar (infertilite)</b>	Alkilleyici ajanlar, Radyoterapi
<b>Karaciğer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ı Fibrosis/siroz</li> <li>ı Hepatosellüler karsinoma</li> <li>ı Venooklüzif Hastalık</li> </ul>	Mtx, 6-MP, Hepatit B/C virüsü Hepatit B virus Busulfan, Kemik iliği nakli
<b>Akciğerler (fibrozis, pnömoni)</b>	Busulfan, Radyoterapi
<b>Böbrek (tübülopati/Fanconi sendromu)</b>	Siklofosamid
<b>Tiroid (hipotiroidizm, tümör)</b>	Radyoterapi
<b>Kemik (osteonekroz)</b>	Steroidler
<b>Kalp (kardiyomyopati)</b>	Antrasiklinler, Radyoterapi
<b>Santral sinir sistemi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ı Lökoensefalopati</li> <li>ı IQ düşüklüğü</li> <li>ı Büyüme geriliği</li> <li>ı Psikomotor gerilik</li> </ul>	Radyoterapi, İntra tekal KT Radyoterapi, İntra tekal KT Radyoterapi, İntra tekal KT Radyoterapi, İntra tekal KT
<b>İkincil malignansiler</b>	Genetik yatkınlık, RT, Alkilleyici ajanlar, Epipodofillotoksinler

*Mtx, metotreksat; 6-MP, 6-merkaptopürin; KT, kemoterapi; RT, radyoterapi.*

siklofosamid), kortikosteroidler (örn. prednizon, deksametazon) ve yüksek doz MTX'dir (28, 32-34). Kemoterapi metabolizması ile ilgili bazı genlerdeki polimorfizmler de (örn. tiopürin metiltransferaz) kemoterapi ilaçlarının (örn. 6-merkaptopürinin) oluşturduğu yan etki duyarlılığında önemlidir (35-38).

### Endokrin Yan Etkiler

Çocuklarda ALL tedavisi büyüme geriliği, tiroid disfonksiyonları, obezite, üreme disfonksiyonları ve gebelikte problemlere neden olabilmektedir. Büyüme hormonu eksikliği ve püberte prekoks en sık görülen endokrin komplikasyonlardır. Tedavide kullanılan kemoterapi ilaçları, radyoterapi, kortikosteroid tedavisinin süresi ve dozu, enfeksiyonlar ve kötü beslenme büyüme olumsuz etkileyen diğer nedenlerdir (39). Kortikosteroidlere bağlı büyüme duraksaması geçici olup belli bir süre sonra büyüme yakalanarak bu açık genellikle kapatılır. RT'e bağlı büyüme geriliği ise, büyüme hormonu ve iskelet sistemini etkilediği için kalıcıdır. Radyasyonun büyüme üzerine etkisi küçük yaşta ve kız çocuklarda daha fazladır. Bu hastalarda büyüme hormonu kullanımı sekonder malignansilere neden olabileceği için tartışmalıdır. Primer hipotiroidizm özellikle baş-boyun bölgesine 20 Gy'den fazla dozda RT alan hastalarda görülen önemli bir geç komplikasyondur (40).

ALL tedavisinin geç yan etkileri arasında en sık gözlenenlerden biri de obezitedir; özellikle kranial RT alanlarda bu komplikasyon daha fazladır (33). Remisyonadaki ALL hastalarının uzun dönem izlemlerinde bu hastaların %35-57'de, özellikle tedavi bitimini takiben ilk 1 yıl içinde obezite geliştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca kortikosteroid kullanımı da obezite riskini arttırmaktadır (39). 20 Gy'den daha fazla kranial RT alanlar ile 4 yaş altında ALL tedavisi almış olan kız hastalar obezite açısından özellikle

risk altındadırlar. Büyüme hormonu eksikliği, leptine karşı du-yarsızlaşma, leptin reseptör gen polimorfizmi, hipotalamus üzerindeki RT etkisi, kortikosteroidlere bağlı myopati ve osteopati sonucu fiziksel inaktivite obezite etyolojisinde suçlanan nedenlerdendir (41).

Obeziteye ek olarak, kranial RT alan ALL hastalarında metabolik sendrom da gelişebilir. Bu sendromda obezite, hipertansiyon, bozulmuş glukoz metabolizması ve dislipidemiden 3 veya daha fazlası bulunur. Esas başlatıcı faktör santral obezitedir ve diğerleri bunu takip eder (42). Bu sendroma sahip olan hastaların %64-85'inde büyüme hormonu eksikliği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu hastalar erişkin dönemde koroner arter hastalığına ve tip 2 diabete yatkın hale gelirler. Metabolik sendromdan korunmak için hastaların diet, egzersiz ve aktif hayat tarzına özendirilerek desteklenmeleri gerekmektedir (42).

Testislere uygulanan RT, ayrıca siklofosamid ve antimetabolitler testislerde fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. 18-20 Gy kranial RT almış olan ALL hastalarında geç yan etki olarak özellikle kız çocuklarında daha çok olmak üzere puberte prekoks görülebilmektedir. Buna rağmen bu çocuklarda menarj genellikle normal zamanında olmaktadır (43). Bütün bu nedenlerle ALL tedavisi bitmiş hastaların büyüme ve püberte durumları yakından takip edilmeli ve herhangi bir problem tespit edildiğinde takip ve tedavi açısından bir pediatrik endokrinoloji uzmanından yardım alınmalıdır.

### Nörolojik Yan Etkiler

Periferik nöropati ve inme başta olmak üzere ALL tedavisi görmüş olan hastalar nörolojik geç yan etkilerle karşı karşıyadır (44). L-Asparajinaz, koagülasyon faktörlerinin dengesini bozarak tromboza, daha nadir olarak da kanamaya eğilimi artırarak

inmeye neden olabilir. Bu hastaların birçoğunda inme bulguları düzülürken bir kısmında da tam düzelleme sağlanamayabilir (44). Vinkristin kullanımı sonrası ALL hastalarında akut ve kronik dönemde periferik nöropati gelişebilir. Birçok tedavisi bitmiş hastada herhangi bir bulgu gözlenmezken, bazı hastalarda kalıcı ince ve kaba motor fonksiyonlarda bozukluklar tespit edilebilir (45). Ayrıca ARA-C kullanımına bağlı akut serebellar disfonksiyon ve bunun geç etkileri de diğer nörolojik komplikasyonlar arasında sayılabilir (34). Yüksek doz kranial RT alanlarda motor ve duyuşsal nörofizyolojik bozukluklar ve subaraknoid aralıkta genişleme tespit edilebilmektedir, ancak bu bozuklukların bir kısmı zaman içinde kendiliğinden düzülür (46).

### **Nörokognitif Yan Etkiler**

Çocukluk çağında ALL tedavisi gören hastalarda uzun dönemde okul başarısı düşüklüğü, dikkat eksikliği, hafıza zayıflığı, okuma zorluğu, aritmetik yeteneklerde azalma, görsel algılama bozukluğu, mesleki ve sosyal sorunlar görülebilmektedir (47). Bunlara rağmen bu çocukların genellikle konuşma ve dil becerileri korunmuştur. Özellikle kranial RT alanların büyük bölümünde zihinsel fonksiyonlarda azalma dikkat çekmektedir, bu da genel yaşam kalitesinde azalmayı birlikte getirmektedir. Zihinsel fonksiyonlardaki bu azalma RT dozu ile doğrudan ilişkilidir. 12-18 Gy'lik dozlar daha az toksik iken, 24 Gy'lik doz daha toksiktir. 24 Gy'lik bir dozla IQ'da 10 puanlık bir düşüş olurken, 18 Gy'lik RT dozuyla 6 yıllık izlem boyunca yılda 4 IQ puanı düşüş izlenmiştir (48,49). Zihinsel performans düşüklüğü genellikle tedaviden yıllar sonra ortaya çıkar ve ilerleyici olma eğilimindedir. Cinsiyetin kız olması ve küçük yaşta RT almış olmak, riski daha da arttırmaktadır (34). Bütün bu nedenlerle yeni ALL protokollerinden kranial RT çıkarılmaya başlanmıştır, ancak yine de hastaların yaklaşık %20-30'da zihinsel sorunlar görülebilmektedir. Bu daha çok, yüksek doz sistemik MTX'a veya intratekal MTX, ARA-C ve kortikosteroid uygulamalarına bağlanmıştır. İnfant döneminde ALL tedavisi alanlarla, SSS tutulumu olan hastalarda nörokognitif yan etkilere daha çok rastlanmaktadır (50). Bu yüzden yüksek doz kranial RT'den sakınılmalı ve bu hastalar nörokognitif açıdan aralıklı değerlendirilmelere tabi tutularak gerekli iyileştirme programlarına alınmalıdır. Bazı hastalarda dikkat eksikliklerini düzeltmek amacıyla uygulanan metilfenidat'dan ümit verici sonuçlar alınmıştır (51,52).

### **Kardiyak Yan Etkiler**

Antrasiklinler birçok ALL protokolünde bulunan ilaçlardır ve doza bağımlı kardiyotoksikite etkileri vardır. Akut ve subakut etkileri ise doza bağımlı olmayıp, tedaviden hemen sonra görülür. Bunlar özgül olmayan EKG değişiklikleri, her türlü taşikardi ve atriyo-ventriküler bloklardır (53). Doksorubisin veya daunorubisinin kümülatif dozlarının >300 mg/m<sup>2</sup>'yi aşması durumunda, sol ventriküler disfonksiyonu başta olmak üzere kardiyotoksikite artmaktadır. Antrasiklinlerin kardiyotoksik etkileri doğrudan miyosit kaybı veya hasarı oluşturmaya bağlanmıştır (28). Hipertansiyon, obezite, aktif olmayan yaşam, metabolik

sendrom, 24 Gy veya daha fazla dozda kranial RT almış olmak kardiyomyopati riskini daha da arttırır (34). Antrasiklinlere bağlı geç dönemde semptomatik aritmi, konjestif kalp yetmezliği ve ani ölüm gelişme riski mevcuttur (53). ALL tedavisi almış olan hastaların %75'inde, tedavi bitiminden itibaren 1 ila 15 yıllık izlemleri süresince sol ventriküler afterload'unda ilerleyici artış, veya kontraktilitede azalma tespit edilmiştir. Bunun da en önemli belirleyicilerinin kümülatif antrasiklin dozu ve küçük yaş (<4 yaş) olduğu gösterilmiştir (28). Bu hastaların kardiyak açıdan yıllık takipleri önerilir (34).

### **Sekonder İmmün Yetmezlik**

Kemoterapi ilaçlarının etkisi ile ALL tedavisi bitiminden 6 ay ile 1 yıla kadar uzayabilen hümmoral ve hümmresel immün sistem bozuklukları meydana gelmektedir. Ancak bazı hastalarda daha uzun süren immün sistem baskılanması görülebilir (54). Yaş küçüldükçe, özellikle 5 yaş altında, bu baskılanma daha da belirgin olmaktadır. İmmün sistemdeki bu değişiklikler, KT'nin "B memory" ve plazma hümmrelerinde sayı ve fonksiyon bozukluğu yapması ile açıklanmaktadır. Hümmoral bozuklukta aralıklı immünglobülin düzeylerine bakılarak düşüklük saptanması durumunda intravenöz immün globülin uygulanması yararlı olmaktadır. Ayrıca tedavi kesiminden 2 ay sonraya kadar trimetoprim-sulfometaksazol profilaksisine devam edilmesi, 6 ay sonra da daha önce yapılmış olan aşılardan antikor titreri ölçülerek koruyucu düzeyin altında antikor titresi bulunan enfeksiyon ajanlarına karşı tekrar aşılama başlatılmalıdır (55,56).

### **Kasa Ait Yan Etkiler**

Kasa ait yan etkiler ALL tedavisi sırasında veya uzun dönem geç yan etkiler olarak ortaya çıkabilmektedir. Tedaviden yıllar sonra bile normalin altında kas gücü bulguları saptanabilir. Güç kaybı değişik kas gruplarında görülebilmektedir. RT almamış hastalarda kas etkilenmesi daha az olurken, kök hümmre nakli için total vümmümm irradasyonu alanlarda etkilenme daha fazla olmaktadır. ALL tedavisi sonrası büyüme hormonu eksikliği gelişmesi de muhtemelen kas gücü azalmasına katkıda bulunmaktadır. Hastaların kas gücü kaybı, aldıkları KT'e göre değerlendirildiğinde kortikosteroidlerden sonra, en fazla güç kaybını L-asparaginazın yaptığı gösterilmiştir (57). Steroidlere bağlı miyopati distal el-ayak kaslarını etkiler ve genellikle orta ağırlıkta olur. Ağır steroid miyopatisi ise yüksek doz kortikosteroid kullananların %3'ünde görülür (58). ALL tedavisi almış hastaların güç kaybının ortaya çıkmasında kemikteki yapısal değişiklikler ve nörotoksik etkiler de son derece önemlidir. Bu hastalarda aynı zamanda kas gruplarında dorsifleksiyon kısıtlanmalarına da rastlanabilmekte, hatta bu durum zaman zaman cerrahi yaklaşım gerektirmektedir. Çalışmalar, ALL tedavisi almış olan hastaların uzun dönemde temel motor fonksiyonların büyük bölümünü gerçekleştirebildiklerini, ancak normal sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldıklarında motor yeterlilik ve mobilite açısından performans puanlarının daha düşük olduğunu göstermiştir (59). Kendi hastalarımızda yaptığımız bir çalışmada, lösemi tedavisi

alan hastaların el kavrama güçlerinin ve alt ekstremite motor performanslarının sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu tesbit edildi (60).

ALL tedavisi sırasında, nötropenik dönemde *Stafilococcus aureus*, *Streptokok*, *E.Coli*, *Klebsiella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Yersinia enterocolitica*, *Candida*, *Fusarium*, *Criptococ* ve *Mycobacterium Tuberculosis* gibi etkenlerle, iskelet kaslarında abse oluşumu ile giden piyomyozit tablosu gelişebilir (61-64). Genellikle indüksiyon tedavisi sırasında veya hemen sonrasında ortaya çıkar ve oldukça nadir bir komplikasyon olduğu için tanı konulmasında da zorluklar yaşanabilir. Genellikle nötropenik hastada ateş ve kas ağrısı şeklinde başlar. Tanı ve tedavi gecikirse hastalık osteomyelit, artrit, kompartman sendromu, vücudun başka bölgelerinde abse oluşumu ve ölümlerle sonuçlanabilir. Tedavisinde *stafilococcus aureus* da kapsayan geniş spektrumlu antibiyotikler, gerekirse antifungaller ve abse drenajı yapılmalıdır (63,64). Lösemi tedavisi esnasında görülebilecek bir başka nadir kasa ait komplikasyon da rabdomyolizdir. Kas hücrelerinin yıkımı ve içeriğinin plazmaya salımı ile böbrek ve multiorgan yetmezliğine neden olabilen, ağır formları hayatı tehdit edebilen bir durumdur. Özellikle yüksek doz ARA-C, siklofosamid, 5-azacitidin'in rabdomyoliz yapıcı etkileri bildirilmiştir. Myalji, kas hassasiyeti veya şişliği ya da asemptomatik hastada kreatin yüksekliği tespit edildiğinde KT'e ara verilmeli hasta rabdomyoliz açısından değerlendirilmelidir (65). İki yıllık bir dönemde rabdomyolizi araştırdığımız bir çalışmamızda, ALL hastalarında kemoterapi aldıkları dönemde myoglobinde hafif artış tespit etmemize rağmen belirgin rabdomyoliz geliştiren hiçbir hastamız olmadı (25).

### Kemiğe Ait Yan Etkiler

Kraniyal RT, yüksek doz kortikosteroid, MTX ve siklofosamid kullanımı sonucu kemik demineralizasyonu ve özellikle kortikosteroid kullanımı sonucu avasküler nekroz ALL tedavisinin iki önemli kemik toksisitesidir (66). Değişik çalışmalarda osteonekroz riskinin %1.6 ile 9.3 arasında değiştiği bildirilmektedir. Kortikosteroidlerin osteoblast ve matür osteoklastlarda apoptozisi indükleyerek direk kemik hasarı oluşturduğu, indirek olarak da kemik iliğinin yağ içeriğini artırarak yağ embolisi ve vasküler kompresyona neden oldukları düşünülmektedir (34). Ayrıca KT ve kranial RT sonucu ortaya çıkan büyüme hormonu eksikliği de osteoblast ve kondrositlerin proliferasyon ve fonksiyonunu direk olarak etkileyerek osteopeniye zemin hazırlar (67). Çalışmalar deksametazonun osteonekroz ve kırık oluşturma riskinin prednizolona göre daha fazla olduğunu, bu etkinin özellikle erkek cinsiyette ve 10 yaş ve üstünde daha belirgin olduğunu (kemik kırığı riskinde iki kat artış, osteonekrozda 5 kat artış) göstermiştir (68). Osteonekroz genellikle ağrı ile başlar, nadiren eklem efüzyonu da görülebilir ve %75 hastada birden fazla eklem etkilenir. Çoğunlukla yük taşıyan kalça, diz gibi, eklemlerde bulgular ortaya çıkar. Çoğu hastaya idame tedavisi esnasında tanı konulur. Tanı ve izlemde magnetik rezonans görüntüleme (MRI) en iyi yöntemdir. Osteonekrozun evresine, hastanın yaşına, lösemi tedavisinin evresine göre hastalar fizik tedavi, ağrı palyasyonu

veya cerrahi olarak tedavi edilirler (34). Yeni ALL tanısı alan çocukların yaklaşık %10'da tanı anında osteopeniye rastlanmakla birlikte geçmişinde ALL tedavisi görmüş olan kişilerin genel popülasyonla karşılaştırıldığında nisbeten daha düşük kemik mineral dansitesine sahip oldukları bulunmuştur (69). Kemik mineral dansitesindeki (KMD) azalma, lösemi tedavisinin kemikler üzerindeki diğer bir morbidite nedeni olup, birkaç nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kortikosteroidler bu etkenlerden en önemlisidir. Kortikosteroidler osteoblast aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu artırırlar, barsak ve böbrekteki kalsiyum dengesini bozarlar ve kas gücünde azalmaya neden olarak kemik mineral dansitesindeki azalmaya katkıda bulunurlar (34). Benzer şekilde MTX de kortikosteroidlerle sinerjistik çalışarak osteoblastlara sitotoksik etki eder. ALL hastalarında bu nedenle ilk tanı konulduğu anda ve tedavi bitiminden 2 yıl sonraya kadar KMD takipleri önerilmektedir. KMD düşüklüğü tespit edilen hastalar predispozan faktörlerin değerlendirilmesi ve kalsitonin, D-vitamini, kalsiyum ve bifosfonat kullanımı gerekliliği açısından bir pediatrik endokrinolog tarafından değerlendirilmelidirler (34).

### Diğer Geç Komplikasyonlar

Siklofosamid tedavisine bağlı hemorajik sistit, MTX ve 6-MP'e bağlı karaciğer fonksiyon bozuklukları, özellikle hepatit B ve C'nin tabloya eklenmesi ile birlikte karaciğer fibrozisi, sirotik değişiklikler ve hepatoma komplikasyon olarak gelişebilir (18). Fertilite bozuklukları bu hastalarda görülebilecek diğer bir tedavi komplikasyonudur. Günümüzde uygulanan ALL rejimleri ile infertilite riski oldukça azdır. Alkilyici ajanlardan siklofosamidin özellikle gonodotoksik etkisi vardır ancak günümüzde kullanılan kümülatif siklofosamid dozu (1-2 gr/m<sup>2</sup>) kalıcı gonodal hasar oluşturacak dozdan uzaktır. Kemik iliği nakline gidenlerde ve testis relapsı olup bu bölgeye RT alanlarda infertilite gelişme riski yüksektir (70). Kraniospinal RT, özellikle kız hastalarda over hasarı oluşturabilir. Bu yüzden bütün ALL tedavisi almış hastaların puberte boyunca Tanner evreleri ve FSH, LH, estradiol, testosteron düzeyleri yakın takip edilmelidir (71). Yeni tedavi rejimleri ile gonodotoksitesite riski çok düşük olsa bile bazı merkezler tanı anında bütün pubertedeki erkeklere, herhangi bir relapsla birlikte ikinci bir kemoterapi yüküne veya kök hücre nakli olasılığına karşın, sperm bankalarında spermilerin dondurularak saklanması önermektedir (34).

ALL tedavisi sonrası gelişebilecek diğer bir geç yan etkide dental problemlerdir. Diş enamel ve köklerinde gelişimsel defektler sonucunda diş köklerinde kısalama ve küntleşme, yetersiz kalsifikasyon, apekslerde erken kapanma, diş gelişiminde duraklama, mikrodonti ve enamel displazileri gelişebilir (72). Beş yaştan küçük ALL tedavisi alanlarda ve RT uygulananlarda diş anormalliklerine daha sık rastlanır. Sadece KT diş enamel bozukluklarına neden olurken, kranial RT mandibulada da yapısal bozukluklara neden olur (73).

### İkincil Malignansiler

Akut myeloblastik lösemi, myelodisplastik sendrom ve solid tümörler ALL tedavisine ikincil olarak gelişebilir. Diğer birçok geç

yan etkide olduğu gibi, 5 yaş altında ALL tedavisi almış olanlarda sekonder malignite gelişme riski daha fazladır. 10 yıllık toplam insidansa bakıldığında ALL tedavisi sonrası yaşayan hastalarda malignansi gelişme riskinin genel popülasyona göre iki kat daha fazla olduğu görülür. İkincil kanserlerin gelişmesinde RT en büyük riski oluşturmaktadır (74,75). Çocukluk çağında ALL tedavisi görmüş olan hastaların 20 yaşına kadar ikincil malignansi geliştirme riski %2.9'dur (56). Sekonder tümörlerden en çok beyin tümörlerine rastlanır (76-78). Ayrıca RT sonrasında tiroid ve paratiroid tümörlerine de rastlanabilmektedir. Kemoterapi olarak kullanılan epipodofillotoksinlerin özellikle tedavi ilişkili sekonder AML gelişmesine neden olabilecekleri bilinmektedir (79). ALL tedavisinde epipodofillotoksilere ikincil olarak gelişen akut myeloid lösemiler (AML), bazı geç oluşan olgular bidirilse de, genellikle 2-5 yıl (ortalama 33 ay) içinde ortaya çıkar. AML türü olarak çoğu monoblastik veya myelomonoblastik tipte olup, genellikle MLL genini içine alan 11q23 yeniden düzenlenmesi ile birlikte (56). Kranial RT uygulanmasına bağlı gelişenler ise (yüksek evreli glioma, glioblastoma, malign astrositoma, bazal hücreli karsinoma, meningioma, diğer beyin tümörleri ve lenfomalar) genellikle 10-15 yıl sonra oluşurlar. Özellikle RT almış hastalar bu açıdan dikkatli takip edilmelidir (34).

## SONUÇ

Son yıllarda çocukluk çağı ALL tedavisinde başarı oranları arttıkça, ALL tedavisi gören hayatta kalan çocuk sayısında da artış kaydedilmiştir. Sağ-kalım oranları arttıkça tedavinin erken ve geç yan etkilerinin ortaya çıkması yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte, sonuçta tedavi ilişkili yan etkilerin erken tespiti ve sağaltımı giderek önem kazanmaktadır. Kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi çeşitli sistem ve dokuları etkileyerek nörolojik, nörokognitif, endokrin, kardiyak, metabolik, kas-kemik, immünolojik, gastrointestinal sistemle ilgili farklı yan etkiler oluşturabilmektedir. Bütün bunların ışığında ALL tedavisi alan ve tedavisini bitirmiş olan hastalar, tedaviye bağlı yan etkiler açısından periyodik olarak değerlendirilmeli ve yaşamlarının geri kalanını daha sağlıklı yaşayabilmeleri için erken ve gerekli multidisipliner tedavi yaklaşımlarında bulunulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Silverman LB. Acute lymphoblastic leukemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (eds). *Oncology of Infancy and Childhood*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier, 2009:297-330.
2. Smith OP, Hann IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds). *Pediatric Hematology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell, 2006:450-81.
3. Howard SC, Ribeiro RC, Pui CH. Acute complications. In: Pui CH (ed). *Childhood leukemias*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press, 2006:709-49.
4. Moloney W. Leukemia in survivors of atomic bombing. *N Engl J Med* 1955;253:88-90.
5. Macmahon B. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1962;28:1173-91.
6. Harvey EB, Boice JD, Honeyman M, Flannery JT. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N Engl J Med* 1985;312:541-5.
7. Meinert R, Schultz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: Results of a register-based case-control study in German. *Am J Epidemiol* 2000;151:639-46.
8. Leiss JK, Savitz DA. Home pesticide use and childhood cancer: A case-control study. *Am J Pub Health* 1995;85:249-52.
9. Ünal S, Gümrük F. Lösemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004;26:438-52.
10. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 3rd ed. London: Academic Press, 2000:359-411.
11. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-78.
12. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:623-9.
13. Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Clavell LA, Dalton VK, Glick KM, et al. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2000;88:1964-9.
14. Urbach DR, Rotstein OD. Typhlitis. *Can J Surg* 1999;42:415-9.
15. Wagner ML, Rosenberg HS, Fernbach DJ, Singleton EB. Typhlitis: A complication of leukemia in childhood. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970;109:341-50.
16. Mullassery D, Bader A, Battersby AJ, Mohammed Z, Johns EL, Parmar C, et al. Diagnosis, incidence, and outcomes of suspected typhlitis in oncology patients--experience in a tertiary pediatric surgical center in the United Kingdom. *J Pediatr Surg* 2009;44:381-5.
17. Truelove E, Fielding AK, Hunt BJ. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-Asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2013;27:553-9.
18. Ribeiro RC, Pui CH, Hudson M. Acute and late complications after leukemia therapy. In: Pui CH (ed). *Childhood Leukemias*. 1st ed. New York: Cambridge University Press, 1999:443-63.
19. Bhatia R, Rowley HD, Mosher JC, Alsheik NH, Aagaard-Kienitz B, Diamond CD, et al. Extensive sinovenous thrombosis and hemorrhagic infarction during therapy for T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Emerg Care* 2013;29:93-7.
20. Vern TZ, Salvi S. Somnolence syndrome and fever in pediatric patients with cranial irradiation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:118-20.
21. Dixit G, Dhingra A, Kaushal D. Vincristine induced cranial neuropathy. *J Assoc Physicians India* 2012;60:56-8.
22. Parasole R, Petruzzello F, Menna G, Mangione A, Cianciulli E, Buffardi S, et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1063-71.
23. Kim SJ, Im SA, Lee JW, Chung NG, Cho B, Kim HK, et al. Predisposing factors of posterior reversible encephalopathy syndrome in acute childhood leukemia. *Pediatr Neurol* 2012;47:436-42.

24. Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol* 2012;159:18-27.
25. Akyay A, Olcay L, Sezer N, Atay-Sönmez Ç. Muscle strength, motor performance, cardiac and muscle biomarkers in detection of muscle toxicity during and after acute lymphoblastic leukemia treatment in children (yayında).
26. Öztürkmen S. Çocukluk çağı akut lösemilerinde K vitamininin düşük kemik yoğunluğundaki rolü. Yayınlanmamış yan dal tezi, S.B. Ankara Onkoloji Hastanesi, Ankara. 2011.
27. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 2009;155:73.
28. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Eng J Med* 1991;324: 808-15.
29. Soares AF, Aquino AR, Carvalho CH, Nonaka CF, Almeida D, Pinto LP. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. *Braz Dent J* 2011;22:312-6.
30. Olcay L, Hazirolan T, Yıldırım Y, Erdemli E, Terzi YK, Arda K, Öztürkmen S, Akyay A, Kaymak-Cihan M, Bıçakçı Z, Bal C. Biochemical, radiological, ultrastructural and genetic evaluation of iron overload in acute leukemia and iron chelation therapy: Possible role of intracytoplasmic stress (yayında).
31. Bıçakçı Z. Masif olmayan kan transfüzyonlarında sitrat metabolizması ve komplikasyonları: Dekompanze metabolik alkaloz, solunumsal asidoz, serum elektrolit düzeyleri ve mortalite ile ilişkisi. Yayınlanmamış yan dal tezi, S.B. Ankara Onkoloji Hastanesi, Ankara. 2011.
32. Belgaumi AF, Al-Bakrah M, Al-Mahr M, Al-Jefri A, Al-Musa A, Saleh M, et al. Dexamethasone-associated toxicity during induction chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia is augmented by concurrent use of daunomycin. *Cancer* 2003;97:2898-903.
33. Pakakasama S, Veerakul G, Sosothikul D, Chainansamit SO, Laosombat V, Thanarattanakorn P, et al. Late effects of childhood acute lymphoblastic leukemia: A study from Thai Pediatric Oncology Group. *Int J Hematol* 2010;91:850-4.
34. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23:1065-82.
35. Kager L, Evans WE. Pharmacogenomics of acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2006;13:260-5.
36. Relling MV, Hancock ML, Boyett JM, Pui CH, Evans WE. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;93:2817-23.
37. Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, Cario G, Schrauder A, Zimmermann M, et al. Thiopurine methyltransferase genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2005;293:1485-89.
38. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Krynetski EY, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S- methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2001-8.
39. Steffens M, Beauloye V, Brichard B, Robert A, Alexopoulou O, Vermeylen Ch, et al. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Clin Endocrinol* 2008;69: 819-27.
40. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Yasui Y, Whitton JA, Robison LL, et al. 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;53:432-7.
41. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, Mertens AC, Langer EK, Kiffmeyer WR, 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;22:3558-62.
42. Oudin C, Simeoni MC, Sirvent N, Contet A, Begu-Le Coroller A, Bordigoni P, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood* 2011;117:4442-8.
43. Mills JL, Fears TR, Robison LL, Nicholson HS, Sklar CA, Byrne J. Menarche in a cohort of 188 long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1997;131:598-602.
44. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, McNeil E, Stovall M, Gurney JG, et al. Late-occurring stroke among long-term survival of childhood leukemia and brain tumors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2006;24:5277-82.
45. Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, Bowers DC, Yeaton-Massey A, Raber SH, et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010;28: 324-31.
46. Harten G, Stephani U, Henze G, Langermann HJ, Riehm H, Hanefeld F. Slight impairment of psychomotor skills in children after treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 1984;142:189-97.
47. Moore IM, Espy KA, Kaufmann P, Kramer J, Kaemingk K, Miketova P, et al. Cognitive consequences and central nervous system injury following treatment for childhood leukemia. *Semin Oncol Nurs* 2000;16:279-90.
48. Jankovic M, Brouwers P, Valsecchi MG, Van Veldhuizen A, Huisman J, Kamphuis R, 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;344:224-27.
49. Cousens P, Waters B, Said J, Stevens M. Cognitive effect of cranial irradiation in leukaemia: A survey and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29:839-52.
50. Silverman LB, McLean TW, Gelber RD, Donnelly MJ, Gilliland DG, Tarbell NJ, et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: Results from Dana Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997;80:2285-95.
51. Mulhern RK, Fairclough D, Ochs J. A prospective comparison of neuropsychologic performances of children surviving leukemia who received 18-Gy, 24-Gy, or no cranial radiation. *J Clin Oncol* 1991;9:1348-56.
52. Thompson SJ, Leigh L, Christensen R, Xiong X, Kun LE, Heideman RL, et al. Immediate neurocognitive effects of methylphenidate on learning-impaired survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1802-8.
53. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339:900-5.
54. Ek T, Josefson M, Abrahamsson J. Multivariate analysis of the relation between immune dysfunction and treatment intensity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:1078-87.



55. Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and hemophilus influenzae type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:967-72.
56. Hudson MM. Late complications after leukemia therapy. In: Pui CH (ed). *Childhood leukemias*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press 2006:7050-773.
57. Hovi L, Era P, Rautonen J, Siimes MA. Impaired muscle strength in female adolescents and young adults surviving leukemia in childhood. *Cancer* 1993;72:276-81.
58. Lee HJ, Oran B, Saliba RM, Couriel DM, Shin K, Massey P, et al. Steroid myopathy with acute graft-versus host disease treated with high-dose steroid therapy. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:299-303.
59. Wright MJ, Halton JM, Martin RF, Barr RD. Long-term gross motor performance following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:86-90.
60. Akyay A. Çocuklarda Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinin Çizgili Kas Sistemi Üzerine Erken ve Geç Dönem Etkileri. Yayınlanmamış yan dal tezi, S.B. Ankara Onkoloji Hastanesi, Ankara. 2011
61. Corden TE, Morgan ER. Pyomyositis during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia. *J Am Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:323-6.
62. Chiedozi LC. Pyomyositis review of 205 cases in 112 patients. *Am J Surg* 1979;137:255-9.
63. Diggs CH, Eskenasy GM, Sutherland JC, Wiernik PH. Fungal infection of muscle in acute leukemia. *Cancer* 1976;38:1771-2.
64. Hurd DD, Staub DB, Roelofs RI, Dehner LP. Profound muscle weakness as the presenting feature of disseminated cryptococcal infection. *Rev Infect Dis* 1989;11:970-4.
65. Truica CI, Frankel SR. Acute rhabdomyolysis as a complication of cytarabine chemotherapy for acute myeloid leukemia: Case report and review of literature. *Am J Hematol* 2002;70:320-3.
66. Mostoufi-Moab S, Brodsky J, Isaacoff EJ, Tsampalieros A, Ginsberg JP, Zemel B, et al. Longitudinal assessment of bone density and structure in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia without cranial radiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3584-92.
67. Thomas IH, Donohue JE, Ness KK, Dengel DR, Baker KS, Gurney JG. Bone mineral density in young adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2008;113:3248-56.
68. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3066-72.
69. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber C, Gill GJ, Dawson S, et al. Mineral homeostasis and bone mass at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1996;126:557-64.
70. Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, Márky I, Skjeldestad FE, Kristinsson JR, et al. Reproduction following treatment for childhood leukemia: A population-based prospective cohort study of fertility and offspring. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:459-66.
71. Byrne J, Fears TR, Mills JL, Zeltzer LK, Sklar C, Nicholson HS, et al. Fertility in women treated with cranial radiotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:589-97.
72. Pajari U, Lannig M. Developmental defects of teeth in survivors of childhood ALL are related to the therapy and age at diagnosis. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:310-4.
73. Dahllöf G. Craniofacial growth in children treated for malignant diseases. *Acta Odontol Scand* 1998;56:378-82.
74. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Hertz H, Jonmundsson GK, Lanning M, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;325:1330-6.
75. Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G, et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer* 2008;44:257-68.
76. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA, et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999;354:34-9.
77. Fontana M, Stanton C, Pompili A, Amadori S, Mandelli F, Meloni G, et al. Late multifocal gliomas in adolescents previously treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1987;60:1510-8.
78. Banerjee J, Pääkkö E, Harila M, Herva R, Tuominen J, Koivula A, et al. Radiation-induced meningiomas: a shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro Oncol* 2009;11:543-9.
79. Pui CH, Behm FG, Raimondi SC, Dodge RK, George SL, Rivera GK, et al. Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 1989; 321:136-42.