



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE,
BFM KEMOTERAPİSİ REMİSYON-İNDÜKSİYONU-
KONSOLİDASYON SÜRECİNDE TAM KAN VE
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİM**

Dr. Mehmet ARI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet Fayik ÖNER

VAN - 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin artması için bana sabırla emek gösteren, yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm ve yanlarında çalışmaktan gurur duyduğum başta tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Fayik Öner hocama ve değerli hocalarım Prof. Dr. Oğuz Tuncer'e Doç. Dr. Mecnun Çetin'e, Doç. Dr Kamuran Karaman'a, Dr. Öğr. Üyesi Dr. Murat Başaranoğlu'na saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistan olarak çalışma fırsatı bulduğum ve tecrübelerinden yararlandığım tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bütün yaşamım süresince daima benden desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan maddi ve manevi her zaman sürekli yanımda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Mehmet ARI

VAN 2020

ÖZET

Çocukluk çağı akut lösemilerinde, BFM kemoterapisi remisyon-indüksiyonu-konsolidasyon sürecinde tam kan ve biyokimyasal parametrelerdeki değişim, Dr. Mehmet Arı, Uzmanlık Tezi, Van, 2020.

Amaç: Bu çalışmada çocukluk çağı akut lösemi hastalarının klinik özelliklerinin ve BFM kemoterapisi remisyon-indüksiyonu-konsolidasyon sürecinde serum elektrolit seviyelerindeki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma Van Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2014- 31 Aralık 2018 tarihleri arasında akut lösemi tanısı alan hastaların dosyalarının hastane kayıtlarından retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. p değerinin 0,05'in altında olması sınır kabul edilmiştir.

Bulgular: İmmün fenotip değerlendirildiğinde kişilerin %81,2'si (n=69) ALL, %18,8'i (n=16) AML'dir. ALL hastalarının %56,5'i erkek, %43,5'i kız, yaş ortalaması 7,4±5,2'dir. AML hastalarının %68,8'i (n=11) erkek, %31,3'ü (n=5) kız, yaş ortalaması 8,2±5,5'tir. ALL hastalarının %14,5'inde (n=10) relaps gelişmiştir, %11,6'sı (n=11,6) ex olmuştur. AML hastalarının %6,3'ünde (n=1) relaps gelişmiş, 1'i araç içi trafik kazası olmak üzere %12,5'i (n=2) ex olmuştur. ALL hastalarının %94,2'sinde (n=65) hipokalemi, %100,0'ında (n=69) hiponatremi, %95,7'sinde (n=66) hipokalsemi, %60,9'unda (n=42) hipomagnezemi, %97,1'inde (n=67) hipofosfatemi görülmüştür. AML hastalarının %75,0'ında (n=12) hipokalemi, %81,3'ünde (n=13) hiponatremi, %81,3'ünde (n=13) hipokalsemi, %43,8'inde (n=7) hipomagnezemi, %87,5'inde (n=14) hipofosfatemi görülmüştür. Ex relaps gelişmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında, ex-relaps gelişen hastalarda, P1A'da hipofosfatemi, 1.HR1 ve 2.HR3'te hipokalemi, 2.HR2'de hiponatremi ve 2.HR3'te hipomagnezemi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görülmüştür. PM'de hipokalemi, PII'de hiponatremi ex relaps olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az sıklıkta belirlenmiştir.

Sonuç: Akut lösemi tanısıyla kemoterapi alan hastalarda birçok nedenle çeşitli elektrolit bozuklukları ve buna bağlı morbidite hatta mortalite gelişebileceği bilinmektedir. Bu çalışmanın sonuçları uygulanan kemoterapi rejimine göre değişmekle beraber, bütün tedavi protokollerinde çeşitli serum elektrolitlerin plazma konsantrasyonlarında, normal referans değerlerle karşılaştırıldığında, anlamlı değişiklikler oluştuğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler. Çocuk Hastalıkları, Hematoloji, Akut Lösemi Tedavisi, Elektrolit Bozuklukları

ABSTRACT

Changes in the complete blood count and biochemical parameters during remission-induction-consolidation of BFM chemotherapy in childhood acute leukemia, Mehmet Arı, MD., Dissertation, Van, 2020.

Aim. In this study, it was aimed to investigate the clinical features of childhood acute leukemia patients and the change in serum electrolyte levels during BFM chemotherapy remission-induction-consolidation process.

Method. The study was carried out at the Van Dursun Odabaşı Medical Center Hospital Pediatric Hematology Outpatient Clinic between 1 January 2014 and 31 December 2018 by retrospectively examining the files of patients diagnosed with acute leukemia from the hospital records. For statistical significance, $p < 0.05$ is accepted.

Results. When immune phenotype is evaluated, 81.2% ($n = 69$) of the patients are ALL, 18.8% ($n = 16$) of them are AML. 56.5% of ALL patients are male, 43.5% are female and the average age is 7.4 ± 5.2 . 68.8% ($n = 11$) of AML patients are boys, 31.3% ($n = 5$) are girls and the average age is 8.2 ± 5.5 . In 14.5% ($n = 10$) of ALL patients relapse developed, 11.6% ($n = 11.6$) were ex. In AML patients, 6.3% ($n = 1$) relapse developed and 12.5% ($n = 2$) became ex. Hypokalaemia in 94.2% ($n = 65$), hyponatremia in 100.0% ($n = 69$), hypocalcaemia in 95.7% ($n = 66$), hypomagnesemia in 60.9% ($n = 42$), hypophosphatemia in 97.1% ($n = 67$) was observed of patients with ALL, Hypokalaemia in 75.0% ($n = 12$), hyponatremia in 81.3% ($n = 13$), hypocalcaemia in 81.3% ($n = 13$), hypomagnesemia in 43.8% ($n = 7$), hypophosphatemia in 87.5% ($n = 14$) was observed of AML patients. Compared to patients who did not develop ex-relapses, in patients with ex-relapse hypophosphatemia in P1A, hypokatemia in 1.HR1 and 2.HR3, hyponatremia in 2.HR2, and hypomagnesaemia in 2.HR3 were statistically significantly higher. hypophosphatemia in P1A, hypokatemia in 1.HR1 and 2.HR3, hyponatremia in 2.HR2, and hypomagnesaemia in 2.HR3 were statistically significantly higher. Hypokalaemia in PM and hyponatremia in PII were statistically significantly less frequent in patients with ex-relapse.

Conclusion. It is known that patients receiving chemotherapy with the diagnosis of acute leukemia may develop various electrolyte disorders and related morbidity and even mortality for many reasons. Although the results of this study vary according to the chemotherapy regimen applied, the plasma concentrations of various serum electrolytes in all treatment protocols revealed significant changes when compared to normal reference values.

Keywords. Child Diseases, Hematology, Acute Leukemia Treatment, Electrolyte Disorders

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İ
ÖZET.....	İİ
ABSTRACT	İİ
İÇİNDEKİLER	İV
TABLolar	V
ŞEKİLLER	Vİİİ
KISALTMALAR VE SİMGELER	İX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. Tanım	12
2.2. Tarihçe	12
2.3. Epidemiyoloji.....	13
2.4. Etyoloji.....	14
2.5. Patogenez	16
2.6. Klinik Bulgular	16
2.7. Tanı	18
2.8. İmmunfenotip.....	19
2.9. Sitogenetik	27
2.10. Tedavi	32
2.11. Sıvı elektrolit bozuklukları.....	43
2.12. Lösemilerde görülen elektrotlit bozuklukları	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı	56
3.2. Araştırmanın evreni.....	56
3.3. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı	56
3.4. Etik Kurul ve Kurum İzinleri	57
3.5. İstatistiksel Analiz.....	57
4. BULGULAR.....	58
5. TARTIŞMA	90
6. SONUÇ.....	101
7. KAYNAKLAR	104

TABLULAR

Tablo 1. Akut lenfoblastik lösemi etiyolojisinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörler.....	15
Tablo 2. Monoklonal antikörlerin lösemi sınıflandırmasında kullanılması	20
Tablo 3. WHO-2016 Hematopoetik ve Lenfoid Neoplazmları Sınıflaması	23
Tablo 4. AML’ de WHO 2008 sınıflaması.....	24
Tablo 5. AML hastalarında immunolojik sınıflandırma	26
Tablo 6. AML’de tanımlanmış sitogenetik ve moleküler genetik değişiklikler ve prognostik özellikler	29
Tablo 7. Yeni tanı AML hastalarında risk faktörleri.....	31
Tablo 8. Sık görülen kemoterapötik ajanlara ait toksisiteler.....	42
Tablo 9. Kanserli hastalarda hiponatremi mekanizmaları.....	45
Tablo 10. Kanserli hastalarda hipokalemi mekanizmaları	48
Tablo 11. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarının cinsiyet ve immün fenotiplerinin dağılımı (Van, 2020).....	58
Tablo 12. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedavi protokollerin dağılımı (Van, 2020).....	59
Tablo 13. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında lösemi tipine göre cinsiyet, yaş, risk grubu, hepatomegali ve splenomegali saptanma durumunun dağılımı (Van, 2020)	60
Tablo 14. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında lösemi tipine göre moleküler genetik inceleme sonuçlarının dağılımı (Van, 2020).....	61
Tablo 15. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında lösemi tipine relaps ve ex görülme sıklığının dağılımı (Van, 2020).....	62
Tablo 16. Çocukluk çağı akut lösemilerin immün tipine göre risk grubunun dağılımı (Van, 2020)	63
Tablo 17. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında lösemi tipine göre başlangıç laboratuvar bulgularının dağılımı (Van, 2020)	64
Tablo 18. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında lösemi tipine göre başlangıç laboratuvar bulgularının referans aralıklara göre dağılımı (Van, 2020)	66
Tablo 19. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedavi sürelerinin dağılımı (Van, 2020).....	67

Tablo 20. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında lösemi tipine göre elektrolit bozukluğu görülme sıklığının dağılımı (Van, 2020).....	68
Tablo 21. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında elektrolit düşüklüğü görülme sıklığının dağılımı (Van, 2020).....	69
Tablo 22. Çocukluk çağı ALL hastalarına uygulanan tedaviler arasında elektrolit düşüklüğü görülme sıklığının karşılaştırması (p değerleri) (Van, 2020)	71
Tablo 23. Çocukluk çağı AML hastalarına uygulanan tedaviler arasında elektrolit düşüklüğü görülme sıklığının karşılaştırması (p değerleri) (Van, 2020)	74
Tablo 24. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında elektrolit yüksekliği görülme sıklığının dağılımı (Van, 2020).....	75
Tablo 25. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında hiponatremi görülme sayısının dağılımı (Van, 2020)	77
Tablo 26. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında hipokalemi görülme sayısının dağılımı (Van, 2020)	78
Tablo 27. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında hipokalsemi görülme sayısının dağılımı (Van, 2020).....	79
Tablo 28. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında hipomagnezemi görülme sayısının dağılımı (Van, 2020).....	80
Tablo 29. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında hipofosfatemide görülme sayısının dağılımı (Van, 2020)	82
Tablo 30. Çocukluk çağı ALL hastalarında P1A tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020).....	83
Tablo 31. Çocukluk çağı ALL hastalarında P1B tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020).....	83
Tablo 32. Çocukluk çağı ALL hastalarında Protokol M tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020).....	84
Tablo 33. Çocukluk çağı ALL hastalarında PII tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020).....	84
Tablo 34. Çocukluk çağı ALL hastalarında 1.HR1 tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020).....	85
Tablo 35. Çocukluk çağı ALL hastalarında 1.HR2 tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020).....	86
Tablo 36. Çocukluk çağı ALL hastalarında 1.HR3 tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020).....	86
Tablo 37. Çocukluk çağı ALL hastalarında 2.HR1 tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020).....	87

Tablo 38. Çocukluk çağı ALL hastalarında 2.HR2 tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020)..... 87

Tablo 39. Çocukluk çağı ALL hastalarında 2.HR2 tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020)..... 88



ŞEKİLLER

Şekil 1. Çocukluk çağı ALL hastalarında tedavide görülen ve surveyi etkileyen elektrolit bozukluklarının grafiksel dağılımı (Van, 2020) 89



KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADH	: Anti Diüretik Hormon
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ANLL	: Akut Nonlenfositik Lösemi
AT	: Ataksi Telenjektazi
Ca	: Kalsiyum
EGIL	: European Group For The İmmunologic Characterization Leukemias
HRG	: Yüksek Risk Grubu
K	: Potasyum
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Myeloid Lösemi
Mg	: Magnezyum
MRG	: Orta Risk Grubu
Na	: Sodyum
P	: Fosfor
PTH	: Paratiroid Hormon
PTHRP	: Paratiroid Hormon İlişkili Peptid
SRG	: Standart Risk Grubu

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağı kanserlerinin insidansı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 15 yaş ve altındaki çocuklarda oldukça az sayıda bildirilmekte ve nadir hastalıklardan kabul edilmektedir. Solid tümörlerin daha sık görüldüğü erişkin popülasyonun aksine, çocukluk çağı kanserlerinin çoğunu hematolojik maligniteler (lösemi, lenfoma) oluşturur (1). Akut lösemi, çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %30'unu oluşturur ve çocuklarda en sık görülen malignite türüdür (2). Akut lösemiler arasında akut lenfoblastik lösemi (ALL) yaklaşık %70-80 oranla en sık görülür (1,3). Çocuklarda akut miyeloid lösemi (AML), lösemi vakalarının yaklaşık %10-20'sini ve 15-19 yaş arasında %30'unu oluşturur ve ALL'den daha az görülür (4).

Hematolojik malignitelerde uygulanacak tedavi hastalığın tanısına göre belirlenmektedir. Bu nedenle tedavi öncesinde kesin tanının belirlenmesi ve ona uygun tedavinin başlanması önemlidir (5,6). Kanser hastalarının hem hastalıklarının kendi doğası nedeniyle, hem de alınan kemoterapötik ajanlara bağlı olarak serum elektrolit seviyelerinde değişimler ve dengesizlikler ortaya çıkabilmektedir. Vücut asit-baz dengesi ve homeostazının sürdürülebilmesi için tehlike yaratan bu elektrolit dengesizliği uygun şekilde tanı almalı ve düzeltilmelidir (7,8). Kanserli hastalarda elektrolit dengesinde meydana gelen değişimler genel olarak incelendiğinde bazı durumlarda kanser tanısı ve tedavisine spesifik olmadığı ve genel hasta popülasyonunda görülebilecek etiyolojilere sekonder geliştiği, ancak bazı durumlarda ise tanıya, hastalığın yayılmasına ve spesifik kemoterapi rejimlerine bağlı olarak geliştiği görülmektedir. Bu malignite-spesifik elektrolit bozuklukları belirgin hale geldiklerinde ise hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir ve acil tedavi edilmeleri gereklidir (7).

Hematolojik malignitelerin yönetim sürecinde oldukça önemli klinik bir durum olan elektrolit dengesinin idamesi hastaların kısa ve uzun dönem sağ kalımları ve aynı zamanda tedavi başarıları için kritik bir süreçtir. Bu çalışmada da çocukluk çağı akut lösemi hastalarının klinik özelliklerinin ve BFM kemoterapisi remisyon-

indüksiyonu-konsolidasyon sürecinde serum elektrolit seviyelerindeki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Lösemi, normal myeloid ve lenfoid hücre serilerinin farklılaşmasının bir evrede duraklaması, aşırı çoğalarak kemik iliği, çevre kanı ve diğer sistemlerde birikmesi sonucu oluşan malign bir neoplazidir (9). Hücre serilerindeki artmış proliferasyon ve apoptozisin azalmasının sonucu olarak normal kemik iliği fonksiyonları bozulur ve sonunda kemik iliği yetersizliği gelişir (3).

2.2. Tarihçe

Fransız hekim Alfred Velpeau 1827 yılında ateş, halsizlik, ağrı şikayetleri olan bir hastanın otopsisinde kanının püyle dolu olduğunu fark etmiştir. 1845 yılında İskoçya’da Bennett ve Almanya’da Virchow tarafından ilk kez lösemi hastalık olarak bildirilmiştir. Virchow 1847 yılında bu hastalığa lösemi (Yunanca leukos beyaz, heima kan) tanımlamasını yapmış, lösemiye splenik ve lenfatik olarak ikiye ayırmıştır. 1870 yılında Neumann lösemi hücrelerinin kemik iliğinden kaynaklandığına dikkati çekmiştir. 1881’de Ehrlic’in boyama yöntemlerini keşfetmesiyle birlikte lösemi hücrelerinin morfolojik özellikleri tanımlanabilmiştir (10,11). 1897’de Emmett Holt yazdığı pediatri kitabında ilk kez malign çocuk hastalıklarından bahsetmiş, nadir görülen hastalıklar olarak nitelendirmiştir. 1940’da Dr. Harold W. Dargeon ilk “Çocuk Kanseri” kitabını yazmıştır (12).

1940’da Dr. H. Dargeon ALL’de ortalama sağ kalım süresini 3 ay olarak verirken 1965’te Dr. Joseph Burchenal ve Dr. Louis Murphy tüm dünyada 5 yıldan uzun süredir yaşayan 71 çocuk tespit etmişlerdir (13). Lösemide kemoterapi çağı 1948’de Dr. Sidney Farber’in folik asitin lösemi hücrelerinin çoğalmasını hızlandırdığını tespit etmesi ve bir folat antagonisti olan aminopterin ile geçici remisyonlar sağlaması ile başlamıştır. 1953’te pürin antagonisti olan “6-merkaptopurine”, 1961’de “1-asparaginase”, 1962’de “vincristine” ve takip eden yıllarda kortikosteroidler kullanıma girmiştir. 1965’te St. Jude Hastanesi’nde ilk kombinasyon tedavisinin başarılı sonuçları yayınlamış olup remisyon indüksiyonu, intensifikasyon (konsolidasyon), subklinik merkezi sinir sistemi lösemisi için tedavi ve uzatılmış idame tedavilerinden oluşan dört fazlı tam tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. Kemoterapi öncesi yalnızca destekleyici tedavi ile yaşam süresi 2-3

ay iken, kombinasyon tedavisinin ortaya konmasından sonra akut lösemide tedavi başarısı hızla artmıştır. Çocukluk çağında ALL, kemoterapi ile tedavi edilebilir olduğu gösterilen ilk kanser türüdür ve diğer neoplastik hastalıkların tedavisi için bir rol model olmuştur (14,15).

2.3. Epidemiyoloji

Solid tümörlerin daha yaygın görüldüğü erişkin popülasyonun aksine, çocukluk çağı kanserlerinin %40'ından fazlasını hematopoetik maligniteler oluşturur (16). Lösemi çocukluk çağının en yaygın malignitesi olup, tüm kanserlerin %30'unu oluşturur. Tarihsel olarak lösemi klinik prezentasyonu ve malign hücrelerin görünümüne göre 4 sınıfa ayrılmıştır: akut lenfoblastik lösemi (ALL) , akut nonlenfositik lösemi (ANLL), kronik myeloid lösemi (KML) ve kronik lenfositik lösemi (KLL). ANLL'nin büyük çoğunluğunu akut myeloblastik lösemi (AML) oluşturur. Zaman içerisinde yapılan çalışmalarda lösemi hücrelerinin morfolojik, immünolojik, sitogenetik ve moleküler özellikleri ortaya kondukça lösemilerin bu dört gruptan çok daha fazla türü olduğu ortaya çıkmıştır (1).

Çocukluk çağı lösemilerinin çoğunluğunu ALL olguları oluştururken AML daha az sıklıkta görülmektedir. Geri kalan olguları klasik tanımlamalara uymayan akut ve kronik lösemilerin farklı alt tipleri oluşturur (3). Ülkemizde 2002-2008 yılları arasında yapılan ulusal kayıt çalışmasında çocukluk çağı kanserleri içinde akut lösemi sıklığı %31,3 olarak bildirilmektedir (17).

Çocukluk çağı ALL'nin görülme sıklığı 2-5 yaş arasında en fazladır. Irklar arasında da görülme sıklığı farklılık göstermektedir; Beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla sıklıkta görüldüğü bilinmektedir (18). Beyaz ırkta İspanyollar'da biraz daha sık görülür ancak bu farklılık beyazlar ile Afrikalı Amerikalılar arasındaki kadar belirgin değildir (1). Cinsiyete göre dağılım gelişmiş ülkelerde 1,2 oranında erkeklerde fazladır; fakat bu durum immunfenotipe göre farklılık göstermektedir. T-ALL'de erkek/kız oranı 4'e çıkmaktadır (19). Ülkemizde Türk BFM Çalışma Grubu protokolü TR-ALL BFM 2000'de median yaş 5,2 ve erkek/kız oranı 1,4 bulunmuştur (20).

2.4. Etyoloji

Lösemi, genetik yatkınlık zemininde çevresel etmenlerin de etkisiyle oluştuğu düşünülen multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğunda herhangi bir neden bulunamaz. Çevresel faktörler genel olarak enfeksiyonlar (çoğunlukla viral), radyasyon (iyonize ve noniyonize), hava kirliliği, pestisitler, ilaçlar ve yiyeceklerdir (21).

2.4.1. İyonize Radyasyon

Atomların çarpışması sonucunda ortaya çıkan serbest radikallerin genler ve kromozomlara zarar vermesiyle etki gösterir. İlk olarak 1945 yılında Hiroshima ve Nagasaki'ye atılan atom bombasına genç yaşlarda maruz kalınmasının lösemi için artmış risk faktörü olduğu gösterilmiştir (22,23). İn utero maruz kalanlar ve hayatta kalanların çocuklarında ise lösemi için artmış risk görülmemiştir (24,25). Fetal radyasyon maruziyetinin çocukluk çağı kanser riskini her Gy için %6 oranında arttırdığı düşünülmektedir (24).

2.4.2. Enfeksiyonlar

Onkojenik virüsler maligniteler ile ilişkilidir. Lösemnin patogeneğinde viral enfeksiyonların da rol aldıklarına dair kuvvetli kanı vardır (26). İnsanda lösemi etyolojisinde rol oynayan C tipi bir virüs olan HTLV-1 virüsü bazı T hücreli lenfoblastik lösemili ve T hücreli lenfomalı hastalarda izole edilmiş ve hastaların serumlarında bu virüse karşı antikorlar gösterilmiştir (27).

2.4.3. Hava Kirliliği

İngiltere'de yapılan çalışmalarda nitrojen oksitler, benzen, benzopiren, dioksinler gibi uçucu bileşiklere maruziyetin kanser için artmış risk faktörü olduğu gösterilmiş ve oturlan yerin de benzen kaynağı olabilecek yerlere yakınlığı ile ilişkisi bildirilmiştir (28).

2.4.4. Pestisitler

Doğumdan önce ve erken çocukluk yıllarında pestisitlere maruziyet ile ALL arasında paralellik saptanmıştır (29).

2.4.5. Genetik

ALL etyolojisinde genetik önemli bir rol oynamaktadır. Çocukluk çağı ALL'lerinde karyotip anormallikleri, kromozom anormallikleri, ailesel lösemi oluşumu, tek yumurta ikizi olmak ve belirli genlerin allellerinin bulunmasının önemi çalışmalarla gösterilmiştir (30).

Down sendromlu (Trizomi 21, DS) çocuklarda, 10 ila 20 kat daha sık gözlenmektedir (30,31). Kromozomal hastalıklar ve belirli sendromlar lösemi ile ilişkili olsa da tüm vakaların %5'inden azını oluşturmaktadırlar (30). Ataksi telanjiyektazi (AT) hastaları kromozom fragilitesi ile karakterize ve otozomal resesif bir hastalık olup, özellikle T- ALL olmak üzere lenfoid malignitelerin görülme insidansı yüksektir (32) ALL etyolojisinde rol oynayan genetik faktörler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Akut lenfoblastik lösemi etyolojisinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörler

Genetik Faktörler	Çevresel Faktörler
Down sendromu	İlerlemiş maternal yaş
Fankoni anemisi	Kimyasal maddeler
Bloom sendromu	İlaçlar
Diamond Blackfan anemisi	Elektromanyetik alan
Schwachman sendromu	İyonize radyasyon
Klinefelter sendromu	Virale enfeksiyonlar
Turner sendromu	
Ataksi telanjiyektazi	
Nörofibromatozis	
Li Fraumeni sendromu	
Poland sendromu	
Ciddi kombine immün yetersizlik	
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	
Wiskott Aldrich sendromu	
Kostmann sendromu	

2.5. Patogenez

Lenfoid öncül hücrelerde hücre farklılaşmasının belirli bir safhasında meydana gelen çok basamaklı somatik mutasyonlar B ve T hücrelerinin proliferasyonunun bozulmasına, klonal olarak hücre popülasyonunda artışa ve lösemiye neden olur. Lösemi patogenezinde esas sorun MYC, TAL1, LYL1, LMO2, HOX11 gibi onkoproteinlerin aşırı ekspresyonu sonucu farklılaşmamış hematopoetik öncüllerin kontrolsüz çoğalması ve blastik transformasyondur. Füzyon genlerinin oluşumu, kromozomal translokasyonlar, aktif kinazların kodlanmasında artış, kromozomal yeniden düzenlenme (rearrangement), onkojenlerin aktivasyonuna ve tirozin kinaz aktivasyonunda yapısal bozukluğa neden olarak lösemi oluşturan mekanizmalardır. FLT3, p53, RB, p130, p107 proteinlerinin sekonder mutasyonlarının hematopoetik öncüllerin yaşamını artırdığı düşünülmektedir (33,34). (Bu kısmı yeni bilgilerle daha genişçe yazman gerekir)

2.6. Klinik Bulgular

Lösemide klinik bulgular lösemi hücrelerinin kemik iliğine ve diğer organlara yayılması sonucu oluşur. Karaciğer, dalak ve lenf nodları en sık tutulan kemik iliği dışı organlar olmakla birlikte vücuttaki herhangi bir organda (deri, böbrek, akciğer, plevra, perikardiyum, over, gastrointestinal sistem, göz gibi) lösemik tutulum oluşabilir. Merkezi sinir sistemi ve testis lösemik tutulum potansiyeli olan önemli bölgelerdir (1,3,35).

Klinik bulgular hastadan hastaya ve tutulum olan organa göre değişir. Hiçbir belirti olmaksızın muayene sırasında tanı alan olgular da mevcuttur. En sık bulgu ateştir; hastalığın kendisine veya enfeksiyonlara ikincil oluşabilir. Periost ve eklem infiltrasyonuna bağlı kemik ağrıları, yürüyememe, topallama gibi belirtiler olabilir. Nadiren kemikte patolojik çatlaklar görülebilir (1,3,35).

Kemik iliğinin tutulumu sonucu normal kan hücrelerinin azalması çoğunlukla ilk belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Nötropeniye bağlı gelişen enfeksiyonlar, sıklıkla sepsis veya ciddi pnömoniler hayatı tehdit edebilir. Trombositopeni ve pıhtılaşma faktörlerinin eksikliğine bağlı olarak cilt ve mukoza kanamalarından ciddi organ içine kanamalara kadar geniş bir yelpazede kanamaya eğilim söz konusudur. Aneminin derecesine bağlı olarak solukluk, halsizlik, iştahta azalma ve konjestif kalp yetmezliği görülebilir (1,3,35).

Masif mediastinal lenfadenopatiye bağlı ciddi solunum yolu obstrüksiyonu, hiperlökostazise bağlı damarlarda staz ve organ infarktüsleri, lösemi hücrelerinin aniden yıkılmasına bağlı hiperürisemi ve hipokalsemi, hiperkalemi gibi elektrolit bozuklukları, bunlara bağlı klinik semptomlar gelişebilir (1,3,35).

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 olmaktadır (36). Sitopeni ile ilişkili belirti ve bulgularla başvurular olabilir. Hastaların çoğunluğunda hemoblogin 9g/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 görülmektedir (37).

ALL'li hastalarda belirti ve bulgular; lösemik hücrelerin kemik iliğini infiltrate derecesi ve hastalığın ekstramedüller yayılımı ile direk ilişkilidir. Bu bulgular teşhisten önceki birkaç gün ile birkaç ay arasında bir zaman diliminde başlar. Olgular yaşamı tehdit edici kanama, enfeksiyon ya da solunum sıkıntısı ile gelebildiği gibi, asemptomatik bir olgu rutin kan sayımında da ortaya çıkabilir. İlk şikayetler genelde özgül olmayan halsizlik, yorgunluk, kemik ağrısı ve istahsızlıktır. Ateş en sık bulgudur ve indüksiyon tedavisinin başlamasından sonra ilk 72 saatte kaybolur (38). Kemik ağrısı, özellikle uzun kemiklerde ve sternumda olmakla birlikte, lösemik hücrelerin kemiği ve periostu infiltrasyonuna bağlıdır. Lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali ekstramedüller lösemik tutulumunu göstermektedir. Hepatomegali hastaların %60-70'inde görülür ve semptomsuzdur. Lenfadenopatiler genellikle ağrısız, lokalize veya yaygın olabilir. Kemik iliğinin yetersizliğine bağlı solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı, enfeksiyona yatkınlık, peteşi, purpura ve kanama olabilir (39).

Tanı anında SSS tutulumu olan çocuklarda artmış intrakraniyal basınca bağlı halsizlik, baş ağrısı, sabah kusmaları, pupil ödemi görülebilir. En sık yedinci, üçüncü, dördüncü ve altıncı kranial sinirleri içeren kranial sinir tutulumuna rastlanır. Optik sinir infiltrasyonu görme kaybıyla; sekizincikranial sinir infiltrasyonu ise hiperakuzi, kulak çınlaması, baş dönmesi ve hattasağırlık ile kendini gösterebilmektedir (39).

T hücreli ALL, ALL vakalarının yaklaşık % 15'ini oluşturur ve sıklıkla büyük erkek çocuklarında, yüksek lökosit sayısı ve lenf bezleri ya da timusun büyümesine bağlı mediastinal kitle ile birliktelik gösterir. Tanı anında SSS tutulumu insidansı %10-15'idir (39). Hastalar nadiren göz, mesane, göğüs, pankreas gibi ekstramedüller tutulum ya da nadir endokrinolojik belirti ve bulgularla da başvurabilirler (40). Bu bulgular genellikle relaps hastalarında olmakla birlikte, tanı anında da saptanabilir (16).

2.7. Tanı

Lökosit yüksekliği ($>10000/\text{mm}^3$), ALL vakalarının yaklaşık yarısında gözlenmektedir. Hastaların yaklaşık %20'sinde lökosit sayısı $50000/\text{mm}^3$ 'ten fazladır. Lökosit yüksekliği ALL'de en önemli prognoz belirteçlerinden biridir. Nötropeni (granülosit sayısı $<500/\text{mm}^3$) yaygındır ve ciddi enfeksiyonlara sebep olabilir. Anemi (hemoglobin <10 g/dl) tanı anında hastaların yaklaşık % 80'inde vardır ve genellikle normokrom normositer olup, retikülosit sayısı düşüktür. Trombositopeni, sıklıkla görülmekte olup %75'inde $100000/\text{mm}^3$ 'den azdır. Trombositopeninin derinliği ile kanamanın derecesi ve şiddeti korelasyon göstermektedir. ALL nadiren pansitopeni ile ortaya çıkabilir ve aplastik anemi ile ayırımı iyi yapılmalıdır (40).

Bulgular genellikle lösemik hücre yükünü ve ekstramedüller tutulumu yansıtmaktadır. Hiperürisemi lenfoblastların parçalanması ile ortaya çıkan pürinlerin artmış anabolizma ve katabolizmasını göstermektedir. Ürikasit nefropatisi ve böbrek yetmezliği önemli komplikasyonlarıdır ve sıklıkla tedaviye başladıktan sonra hücre yıkımına bağlı görülmektedir. Tabloya azotemi, hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipomagnezemi eklenmesiyle tümör lizis sendromu gelişebilir. Bu komplikasyonların tedavisinde hidrasyon ve alkalizasyon uygulanmakla birlikte

alkalizasyon nedeniyle böbrekte ksantin ve kalsiyum fosfat kristallerine sebep olabilmektedir. Güncel öneriler bu hastalar günlük ihtiyacının iki katı miktarında normal salın ve dekstroz ile hidrasyonudur (40). Allopurinol ve rekombinant urat oksidaz (rasburikaz) tedavileri verilmektedir.

Lösemik hücre parçalanması, etkisiz hematopoez ve karaciğer tutulumu, serum LDH yüksekliği ile ilişkilidir. Pıhtılaşma bozuklukları görülebilir, ancak; hastalığın genel bir özelliği olmayıp, nadiren başvuruda yaygın damar içi pıhtılaşmada görülebilmektedir (40).

ALL'de kesin tanı koyabilmek için kemik iliği aspirasyonu, bazen de kemik iliği biyopsisi yapmak gerekir. Kemik iliğindeki blast sayısının %5'den yüksek olması lösemi düşündürmesine rağmen, patognomonik sitogenetik lezyonlar olmadığı takdirde tanı koyulabilmesi için blast sayısının %25'den fazla olması gerekmektedir (40). Löseminin tipi (AML-ALL) ve AML'nin alt grup tayini, akım sitometrisi yardımıyla ve özel boyalarla boyanan kemik iliği biyopsisinin mikroskopik incelenmesi sonucu tespit edilir (41).

2.8. İmmunfenotip

İmmünfenotiplendirme çalışmaları ALL tanısında yer alan en önemli yöntemlerden biridir. Bu yöntemle lösemik hücrelerin kemik iliğinin hangi dizisinden farklılaştığı, hangi evresinden köken aldığı belirlenmekte ve B-lenfosit veya T-lenfosit hücre dizisi ayrımı sağlanmaktadır.

2.8.1. B hücreli ALL

ALL'de immünfenotip sınıflandırma, lenfoblastların yüzeyinde ve sitoplazmasında bulunan spesifik antijenlere göre yapılmaktadır. Prekürsör B (pro-B, erken pre-B, pre-B, transizyonel B), matür B ve T ALL olarak sınıflandırılır (42–44).

- ✓ Pro-B ALL: Çok immatür B hücre öncüllerinden oluşur ve CD10 negatif olarak saptanmaktadır. Sitoplazmik immuglobülin (Cylg) yoktur. 1 yaşın altında en sık görülen ALL tipidir ve özellikle kromozom 11q23 ile ilgili anomalilerle birlikte görülür.
- ✓ Erken pre-B ALL: En sık görülen tiptir. Pro-B ALL öncüllerinden daha matür, CD10 ve CD19 pozitif, cylg negatiftir. CALLA pozitif lösemi olarakta isimlendirilmektedir.

- ✓ Pre-B ALL: Cylg varlığı ile karakterize fakat yüzey immunglobulini(sIg) bulunmadığı için matür B hücreli ALL olarak sınıflandırılmamaktadır. Erken preB hücrelerine benzer şekilde CD10 ve HLA-DR eksprese ederler. CD19, CD22 pozitifdir. Hastaların dörtte birinde kromozom (1;19) (q23p13) translokasyonu mevcuttur.
- ✓ Transizyonel (geç) pre-B ALL: TümALL'lerin sadece %1'i bu tiptedir, CD10 pozitif, genellikle TdT, bazen de CD34 pozitifliği mevcuttur.
- ✓ Matür B hücreli ALL: Membran yüzey immunglobulini bulunur. CD19, CD20 ve HLA-DR pozitifler. Blastlar FAB -L3'ün morfolojik özelliklerini gösterir. Burkittlenfomasına özgü tiptir. Hastaların çoğunda t(8;14) (q24;q32) veya daha az oranda t(2;8) (p12;q24) ve t(4;8) bulunur. Merkezi sinir sistemi tutulum insidansı daha yüksek, tedaviye yanıt ve prognozu iyi değildir.

Tablo 2. Monoklonal antikorların lösemi sınıflandırmasında kullanılması

CD GRUP	Pozitif boyanma
T hücreler	
CD1a	Timositler/ Langerhans hücreleri
CD2	T lenfositler
CD3	T lenfositler
CD4	T helper hücreler
CD5	T lenfositler/ B lenfositlerin bir kısmı
CD7	T lenfositler
CD8	T sitotoksik/süpresör hücreler
B hücreler	
CD19	B lenfositler
CD20	B lenfositler
CD21	C3dR/ Folliküler dentitik hücreler
CD22	B lenfositler
CD24	B lenfositler/ Plazma hücreleri
CD79a	B lenfositler
PAX-5	B lenfositler
Miyeloid	
CD11b	Granüositler/ Monositler
CD11c	Monositler/ Tüysü hücreli
CD13	Myeloid hücreler
CD14	Monositler
CD15	Monositler/ Granüositler
CD33	Myeloid hücreler

CD64	Monositler/ Aktive nötrofiller
CD117	İmmatür myeloid hücreler/ Mast hücreleri
Karışık	
CD9	Hematopoetik progenitör/ Lösemik blastlar
CD10	ALL/Burkitt/foliküler lenfoma
CD34	Hematopoetik hücreler/ insan lenfotropik bulaşı olmuş
CD41a	hücreler Trombositler/ Megakaryositler
CD61	Trombositler/ Megakaryositler
CD45	Lökosit hücreleri. Transferrin reseptör/Proliferasyon Hücreleri
TdT	Lenfoid progenitörler (T/B)

2.8.2. T hücreli ALL

Hücrelerin morfolojisi B-ALL'den farklı değildir ancak mitoz oranları yüksektir. Sitoplazmalarında vakuoller bulunabilir. T-ALL'de blastlar CD2,CD3,CD5 ve CD7 pozitifdir. Bunların dışında CD1a, CD4 ve CD8 de T hücre belirteçidir. TdT, CD34 ve Cd1a pozitifliği T lenfoblastların öncül niteliğini gösterir. CD10 genellikle negatiftir. T-ALL'de lenfoblastlar immünolojik özelliklerine göre 4 gruba ayrılır: pro-T, pre-T, kortikal T ve medüller T. Tüm evrelerde CD3 ve CD7 pozitifliği vardır. Pro-T ve pre-T'de CD34 +/- iken daha ileri evrelerde negatiftir. CD2 pro-T'de negatif iken daha ileri evrelerde pozitif olur. CD1a ise pro-T ve pre-T'de negatif iken kortikal ve medullar T'de pozitif olur. Çocukluk çağı lösemilerinin %15'ini T-ALL oluşturur. Yüksek beyaz küre sayısı, erkek cinsinde daha sık olması, büyük yaş, ekstramedullar hastalık ve santral sinir sistem tutulumu gibi kötü prognoz kriterlerini taşır ve yoğun tedavi protokollerini gerektirir (42–44).

ALL her ne kadar B serisinde ve T serisinde alt gruplara ayrılmış olsa da, T hücreli, olgun B hücreli ve prekürsör B hücreli immunfenotiplerin tedavileri farklıdır (45).

2.8.3. Hücre Dizisi Belirsiz Akut Lösemiler

Hiç bir hücre dizisine ait antijen taşımayan farklılaşmamış akut lösemiler ile birden fazla hücre tipine ait antijen taşıması nedeniyle tek bir hücre dizisi ile net bağlantısı kurulamayan mikst fenotipik akut lösemiler (MFAL) bu tanıma dahildir (42).

MFAL birden fazla hücre dizisine ait antijenler taşıması nedeni ile tek bir hücre dizisi ile kesin bağlantısı kurulamayan lösemilerdir. İki ayrı hücre dizisine ait farklı blast toplulukları (eski tanıma göre bilineage veya bilineal), tek bir blast topluluğunda farklı hücre dizilerine ait çok sayıda antijen taşıyan lösemiler (eski

tanıma göre bifenotipik) ya da her ikisinin karışımı olabilir (46). Miyeloid, T-lenfoid ve B-lenfoid komponentleri tanımlamak için kullanılacak kriterler önemli derecede değiştirilmiştir: CD13, CD33 ve CD117 MFAL tanısı için miyeloid seriye özgü kabul edilmemektedir. İmmüfenotipik özelliklerine göre birden fazla hücre dizisine özgü antijenleri taşıyan bazı miyeloid lösemiler eğer genetik veya klinik olarak tekrarlayan t(8;21), t(15;17) gibi başka bir kategoriye giriyorsa MFAL kabul edilmez. Kronik miyeloid lösemisinin blastik fazı da MFAL'ye dahil edilmez (46).

2.8.4. WHO ALL Sınıflaması

Sitogenetik ve moleküler anomalilerin akut lösemiler içinde netlik kazanması ve hastalığın seyri açısından önem taşıması nedeni ile yeni bir sınıflama ihtiyacı meydana gelmiştir. İlk olarak 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tüm hematopoetik ve lenfoid neoplazmları içeren bir sınıflama yapmıştır. WHO sınıflamasında morfoloji, immüfenotipleme, sitogenetik ve moleküler biyolojik özellikler dikkate alınmış ve nadir lösemi tipleri de dahil edilmiştir (47).

Ortaya çıkan yeni bilgiler, gelişen teknikler WHO sınıflamasında güncelleme gerektirmiştir ve bu güncelleme en son 2016 yılında yapılmıştır. WHO'nun 2016'daki sınıflaması sitogenetik ve moleküler genetik analizlerine dayanmaktadır. Tablo 3'te WHO 2016 sınıflaması gösterilmiştir (47).

Tablo 3. WHO-2016 Hematopoetik ve Lenfoid Neoplazmları Sınıflaması (47)

B-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma	B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, aksi belirtilmemiş
	Tekrarlayan Genetik Anomaliler ile birlikte B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
	t(9;22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1 translokasyonu gözlenen B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
	t(v;11q23.3); KMT2A yeniden düzenlenimi gözlenen B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
	t(12;21) (p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 translokasyonu gözlenen B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
	Hiperdiploidi gözlenen B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
	Hipodiploidi gözlenen B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
	t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH translokasyonu gözlenen B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
	t(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1 translokasyonu gözlenen B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
	BCR-ABL1–benzeri B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
	iAMP21 gözlenen B-lenfoblastik lösemi/lenfoma
	B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, aksi belirtilmemiş
T-Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma	Erken T-hüce öncülü lenfoblastik lenfoma
	NK (Naturel killer) hücreli lenfoblastik lösemi

2.8.5. AML hastalarında sınıflandırma

AML’de FAB sınıflaması ilk olarak 1976 yılında tanımlanmış ve sonrasında 1985 ve 2003 yıllarında revize edilmiştir.90-91 Bu sınıflama AML’nin gruplandırılmasında öneme sahip olsada sitogenetik ve moleküler belirteçler gibi anahtar prognostik faktörleri kapsamaz. Myeloid malignansilerin WHO sınıflaması ilk olarak 2002 yılında önerilmiştir ve FAB sınıflamasının yerini almıştır (48,49).

Bu iki sınıflama arasında bazı önemli farklılıklarda 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 ve NPM gibi spesifik gen mutasyonları ilk kez sınıflamaya dahil edilmişti (47,49):

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması AML'yi 6 ana kategoriye ayırır (47,49).

Tablo 4. AML' de WHO 2008 sınıflaması (47,49)

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
Myelodisplaziyle 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

İmmunolojik Sınıflama

Akut miyeloid lösemi sınıflandırmasının hücre yüzey belirteçlerine göre yapılmasıdır. İmmunofenotipleme, flow sitometri yardımıyla %90'dan daha fazla olguda ALL, AML ayrımı yapılabilmektedir. AML hastalarında %10-20'sinde B-lenfosit seri ilişkili CD10, CD19, CD20 ve CD22 saptanabilir. %20-40'ında ise T-lenfosit seri ilişkili CD2, CD3, CD5, CD7 antijenleri eksprese edilmektedir (50,51). Myeloid seri ilişkili markerların belirlenmesi AML'nin FAB subtiplerinin ayrımının yapılmasında yararlı ve kullanışlıdır. Tablo 5'te AML'nin yüzey antijenlerine göre fenotiplendirmesi gösterilmiştir (36).



Tablo 5. AML hastalarında immunolojik sınıflandırma (36)

Belirteç	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Myeloid								
CD11b	-	+/-	+/-	+/-	++	++	-	-
CD13	++	++	+	+	++	++	+	+
CD14	-	-	-	-	++	++	-	-
CD15	-	+/-	+	+/-	++	+	-	-
CD33	+/-	++	++	++	++	+++	+	+
CD64	-	-	-	+/-	++	++	-	-
Eritroid								
GlikoproteinA	-	-	-	-	-	-	+	-
Megakaryosit								
CD41/61	-	-	-	-	-	-	-	+
CD42	-	-	-	-	-	-	-	+
CD36	-	-	-	-	-	-	+/-	+
B-hücre ailesi								
CD10	-	-	-	-	-	-	-	-
CD19	-	+/-	+/-	-	-	-	-	-
CD20	-	-	-	-	-	-	-	-
CD22	-	-	-	-	-	-	-	-
T hücre ailesi								
CD2	-	-/+	-/+	+/-	-	-	-	-
CD3	-	-	-	-	-	-	-	-
CD4	-	-/+	-/+	-	+	+	-	-
CD7	+/-	+/-	-/+	-	+/-	+/-	+/-	+/-
CD56	-	-/+	-/+	-/+	-	+/-	-	-
Diğerleri								
HLA-DR	++	+	+	+/-	++	++	-	-
CD117	+	++	+	+	+	+	+/-	+

2.9. Sitogenetik

Lösemi hücrelerinin biyolojik özelliklerini ve tedaviye duyarlılıklarını etkileyen en önemli faktör hücrelerin genetik karakterleridir. Yüzyılın başında Boveri'nin tümör gelişiminden kromozom anomalilerinin sorumlu olduğu hipotezi, 1960'da KML'de Philadelphia kromozomunun tarif edilmesi, 1978'de Secker-Walker ve arkadaşlarının kromozom sayılarının çocukluk çağı lösemilerinin tedaviye verecekleri cevap açısından önemini ortaya koyması tanıta sitogenetiği de devreye sokmuştur (52–54).

Yıllar içerisinde genetik biliminin hızla ilerlemesi lösemi sınıflamasına büyük katkı sağlamıştır. Lösemiler kromozomlarına göre çeşitli gruplara ayrılmış, bazı karyotiplerin remisyon sağlanması ve sağaltım açısından bağımsız prognostik faktörler olduğu ortaya konmuştur. Füzyonlar (translokasyon), kromozom sayısında ve yapısında anormallikler (gen yeniden düzenlenmeleri) lösemi risk sınıflamasında kullanılan önemli sitogenetik özelliklerdir. Yapılan çalışmalarda ALL olgularının %90'ında karyotip anomalilerine rastlanılmıştır. En sık gözlenen kromozomal değişiklik translokasyonlardır. Prekürsör B-ALL olan 1725 hastanın sitogenetik verilerini analiz eden bir çalışmada; ETV6-RUNX1 yani t(12;21) translokasyonu, eski adıyla TEL-AML1 ve yüksek hiperdiploidi iyi prognozla ilişkili iki önemli kromozom bozukluğu olarak tanımlanırken, beş bozukluk artmış relaps riski ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar iAMP21, BCR-ABL1 ilişkili t(9;22) (Philadelphia kromozomu), KMT2A translokasyonu, anormal 17p ve 13q eksikliğidir (55).

Sitogenetik çalışmalarda ilk yapılması gereken tetkiklerden biri kromozom analizidir. Reverse transkriptaz PCR(Polymerase Chain Reaction) tekniği lösemi spesifik translokasyon tespitinde, FISH (floresan in situ hibridizasyon) veya MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) teknikleri submikroskopik kromozomal anomalilerin saptanmasında kullanılır. Genom düzeyindeki çalışmalar, gen ekspresyon profili kullanımının uygulanabilir hale gelmesi ile lösemi tanı ve risk gruplamasında kullanılacak diğer yöntemleri oluşturabilir (56).

Akut myeloid lösemisinin tanı aşamasında yapılan sitogenetik inceleme genellikle en değerli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Standart metafaz analizi, akut myeloid lösemi hastalarında başlangıç cevabı, remisyon süreci, sağ

kalım tahmini için en önemli araçlardan biridir (49,57) AML'de tanı ve risk sınıflandırması için kromozom sayısı ve delesyon, translokasyon, inversiyon gibi yapısal amplifikasyonların belirlenmesi önemlidir. Bu sebeple tüm hastalarda tanı anında kemik iliği örneğinden sitogenetik incelemesi yapılmalıdır (36).

Standart karyotipleme pediatrik AML hastalarının %75-80'inde kromozomal anormallik saptayabilmektedir (58). Sentromerik ya da telomerik kromozomal bölgelerdeki genomik değişiklikler karyotipleme ile saptanamayabilir. Günümüzde FISH değerlendirmesinde bu yetersizlikten dolayı tanı anında yapılması önerilmektedir (36).

Çocukluk çağı AML olgularında tanı anında FISH yöntemi ile kesin bakılması önerilen kromozomal değişiklikler t(8;21), inv (16), t(15;17) ve MLL gen yeniden düzenlemeleridir (59). FISH analizi ile gösterilemeyen nokta mutasyonları için moleküler genetik incelemeler gereklidir. Özellikle normal karyotipli AML'lerde görülen NPM1, WT1 ve biallelik CEPBA mutasyonları; CBF-AML'lerde sık görülen (%25) c-KIT mutasyonu rutin bakılması önerilen moleküler genetik incelemelerdir (59).

Ayrıca FLT3 mutasyonunun da çocukluk çağı akut myeloid lösemilerinde kötü prognoz ile ilişkisi kanıtlanmış olup, rutin incelenmesi önerilir. Bu mutasyon genellikle t(15;17) ve t(5;11) ile birliktelik gösterse de normal karyotiplerde de saptanabilir. Özellikle WT1 mutasyonu ile birliktelik gösterir. Çocuklarda sıklığı %2-8 civarındır ve genellikle FLT3-ITD formu saptanır (60).

Tablo 6. AML’de tanımlanmış sitogenetik ve moleküler genetik değişiklikler ve prognostik özellikler (61)

Olumlu prognoz ile ilişkili genetik değişiklikler	t(8;21), t(15;17), t(1;11), inv(16) CEBPA çift mutasyonu, NPM1 mutasyonu GATA1 mutasyonu
Orta riskli genetik değişiklikler	Normal karyotip, olumlu ve olumsuz prognoz ile kesin ilişkisi kurulmamış tüm genetik değişiklikler
Olumsuz prognoz ile ilişkili genetik değişiklikler	Mozozomi 5, del(5q) Monozomi 7, del (7q) İnv(3), t(6;9), t(7;12), t(9;22) t(4;11), t(5;11), t(6;11), t(10;11) FLT3-ITD mutasyonu WT1 mutasyonu (FLT3-ITD ile birlikte) Kompleks karyotip (>3 kromozomal anomali) 17p değişiklikleri, 12p değişiklikleri

2.9.1. Prognostik Önemi Olan Sayısal Kromozom Anomalileri

Hiperdiploidi (47-50 kromozom) : En uzun remisyonda kalma süresine sahip olan gruptur. Hiperdiploidi (blastlarda DNA içeriğinin fazlalığı) varlığında blastlarda metotreksat metabolitlerinin daha yüksek oranda biriktiği, iyi prognoz bunla ilişkili olduğu bildirilmektedir (62).

Hipodiploidi: Kromozom sayısının 45 ve altında olmasıdır. Kötü prognozla ilişkilidir. Kromozom sayısı ne kadar düşükse prognoz o kadar kötüdür (62).

DNA indeksi: Akım sitometrisi ile normal hücre ve blastik hücrelerin DNA içeriklerinin ölçülüp oranlanmasıyla elde edilir. Bu oranın >1.16 olması hiperdiploidi, <1.16 olması hipodiploidi lehinedir (9,62,63)

2.9.2. Prognostik Önemi Olan Yapısal Kromozom Anomalileri

t(12;21) (p13;q22) /TEL-AML1 (ETV6 RUNX1): Bu yapısal değişiklik iyi prognozla ilişkilidir. Standart sitogenetikle vakaların %1’inden azında saptanırken, moleküler teknikler kullanılarak pre-B ALL’nin %25’inde saptanır (45). Bu hastalarda şifa oranı %90’dır, geç relaps siktir ancak relaps sonrası kemoterapi yanıtı

çok iyidir (35,64). Trizomi 4,10 ve 17 saptanan çocuk ALL hastalarında prognoz iyidir.

t(9;22) (q34; q23) / BCR-ABL geni: Philedelphia (Ph) kromozomunun önceleri sadece kronik myeloid lösemi (KML)'de görüldüğü sanılırken daha sonraları çocuk ve erişkinlerin akut lösemilerinde de saptanmıştır (65). Sitogenetik yöntemlerle ALL ve KML'lerde saptanan Ph kromozomlarının birbirinden farklı gösterilemezken, moleküler yöntemlerle farklı kırılma noktalarının olduğu gösterilmiştir (66). Kronik myeloid lösemi olgularında p210 füzyon proteini oluşurken ALL olgularında p190 füzyon proteini oluşmaktadır. Oluşan genler trozin kinaz aktivitesi ile ilişkilidir ancak farklı transformasyon özelliği gösterirler (67). Ph (+) ALL'de indüksiyon tedavisi başarılı olduğunda Ph (-) hematopoez başlar, oysa KML'de akut fazda indüksiyon tedavisini takiben hasta kronik faza döner ve Ph (+)'liği devam eder (67).

Ph (+) ALL, pediatrik yaş grubunda büyük yaş ve yüksek beyaz küre sayısı ile ilişkili olup en kötü prognozlu lösemi olarak bilinmektedir (68). Pediatrik ALL vakaları arasında %3 -5 oranında görülmektedir. Geçmişte Ph (+) ALL olgularında ilk tam remisyon sonrası allogenik hematopoetik kök hücre nakli önerilmekteydi (69). Bu hastaların tedavisinde tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) içeren yoğun kemoterapi protokollerinin kullanılması tedavi başarısını arttırmıştır (70).

BCR-ABL1 like (Ph like) genotip: Yüksek risk grubundaki hastaların %15'inde BCRABL1 füzyonu olmaksızın BCR-ABL1 gen ekspresyon profilleri ve benzer etkileri mevcuttur. Bu hastalarda Ph pozitif ALL üç ile dört kat daha fazla görülür ve prognoz diğer yüksek risk grubundaki hastalardan anlamlı derecede kötüdür (71). Ph like ALL sitokin reseptör genleri ve kinaz sinyal yollarını aktive eden çeşitli genetik değişikliklere sahiptir ve genellikle TKİ ile tedaviye uygundur (72). Bu hastaların yarısında CRLF2 (Genomic rearrangements of the cytokine receptor-like factor 2) ekspresyonunda artış vardır ve bunların yarısı JAK (Janus Kinaz) mutasyonları ile ilişkilidir.

t(4;11) (q21; q23) /MLL-AF4 geni: Süt çocukluğu ALL olgularında %50, erişkinlerde ise %5 sıklıkla rastlanır ve kötü prognoz ile ilişkilidir (73). Prenatal dönemde belirebilen bu translokasyon ile lösemi gelişimi arasındaki süre kısadır.

Lösemi tanısı almış çocukların yenidoğan dönemindeki kan örnekleri incelendiğinde bazılarında bu translokasyonlara rastlanmıştır. Bir yaş altında en sık görülen lösemidir. Tanı anında çok yüksek beyaz küre sayıları mevcuttur ve santral sinir sistem tutulumu sıktır. CD10 negatif olup pro-B ALL ile ilişkilidir (35).

t(1;19)(q23; p13) / E2A-PBX1 geni: 19. Kromozom üzerinde 19p 13.3 bandında yer alan EA2 geninin, oluşan translokasyonla 1.kromozomdaki PBX1 genine bağlandığı gösterilmiş ve oluşan yeni gene E2A-PBX1 füzyon geni denmiştir. ALL'de %5 sıklıkla, pre-B ALL'de ise %20-25 oranında görülür. Çocuklarda sık görülen translokasyonlardandır. Klinik, morfolojik ve sitokimyasal bulgular özellik göstermez. Tanı anında sıklıkla yüksek beyaz küre sayısı vardır. Önceleri prognozu olumsuz etkilediği düşünülürken, yoğun tedavi ile bu özellik görülmemektedir (35).

MYC gen bozuklukları: B-ALL vakalarının %80 kadarı t(8;14)(q24;32) taşır, geri kalanlar t(2;8)(p12;q24) veya t(8;22)(q24;q11) içerir. Burkitt lenfoma benzeri özellik gösterir, kötü prognozludur. Yoğun kemoterapi gerektirir (9).

AML olguları için risk faktörleri Tablo 7'de gösterilmiştir

Tablo 7. Yeni tanı AML hastalarında risk faktörleri

İyi risk faktörleri	Kötü risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none">✓ <4 yaş✓ Negatif ölçülebilir rezidüel hastalık t(8;21)(q22;q22)(RUNX1-RUNX1T1)✓ inv(16) (CBFB/MYH11)✓ t(15;17) (PML/RARA)✓ t(1;11) (KMT2A-EPS15)✓ NPM1 gen mutasyonu✓ CEBPA gen mutasyonu	<ul style="list-style-type: none">✓ Lökosit >100 k/µL✓ Pozitif ölçülebilir rezidüel hastalık✓ Monozomi 7✓ Monozomi 5, del(5q)✓ Inv(3), t(3,3)✓ t(4;11) (FRYL-MLL)✓ t(6;11)(q27;q23) (KMT2A/MLLT4)✓ t(10;11)(p12;q23) (AF10-MLL)✓ t(6;9) (DEK-NUP214)✓ t(7;12) (MNX1-ETV6)✓ t(5;11) (NUP98-NSD1)✓ inv(16)(p13.3q24.3) (CBFA2T3-GLIS2)✓ FTL3-ITD gen mutasyonu✓ HAR gen mutasyonu✓ WT1 gen mutasyonu

Akut myeloid lösemide sağkalım açısından en önemli iki prognostik faktör, sitogenetik ve moleküler özellikler ile indüksiyon tedavisine yanıtıdır. Birbirinden

bağımsız bu iki risk faktörü, genellikle hastalığın risk grubunun belirlenmesinde kullanılan iki ana parametredir (74). Çoğu çalışma grubu birinci ve ikinci indüksiyon kürü sonrası kemik iliği değerlendirmesi yapar. Uygulanan protokole göre 15. ve 28. gün olarak ilk değerlendirme zamanı değişebilmektedir. 15. günde kemik iliğinin blastlardan arınmış olması, birinci ve ikinci indüksiyon tedavilerine yanıt, sağkalım ve prognozun önemli bir belirleyicisidir (75). Minimal rezidüel hastalık saptanan hastaların relaps ve hastalığa bağlı ölüm oranlarının arttığı gösterilmiştir (76). Sitogenetik ve moleküler genetik özellikler AML'de prognozun en önemli göstergeleri olarak kabul edilir (74). Normal karyotipte NEPM1 mutasyonu ve CEBPA çift mutasyonu olması, Down sendromu karyotipinde GATA1 gen mutasyonu ve t(15;17), t(8;21), inv(16), t(9;11), t(1;11) translokasyonları iyi prognozla; monozomi 5 ve 7, del5q (5. kromozomun uzun kolunun delesyonu), inv(3), t(6;9), t(7;12), t(4;11), t(6;11), t(5;11), t(10;11), kompleks karyotip, t(9;22) ve FLT3-ITD mutasyonu kötü prognozla ilişkilidir (77).

2.10. Tedavi

2.10.1. AML'de tedavi

Akut myeloid lösemide 5 yıllık genel sağkalım 1960'larda %10'un altında iken, kemoterapi rejimlerinin yoğunlaştırılması, risk gruplarına göre tedavilerin farklılaşması ve destek tedavilerindeki gelişmeler ile dünya çapında %65'e kadar yükselmiştir. Buna rağmen; kür sağlanmasında, tedavi başarısızlığına bağlı nüks ve tedaviye bağlı mortalite nedeniyle AML, ALL'nin gerisinde kalmaktadır (78).

AML için tedavi stratejileri ALL'nin tedavi prensiplerine dayanmaktadır ve yoğun indüksiyon, kranial radyoterapi, yoğun ve uzun idame tedavisinden oluşmaktadır. Remisyon sağlandıktan sonra tedaviye risk grubuna göre kemoterapi veya kemik iliği nakli ile devam edilir (79). Birçok pediatrik merkez günümüzde üçlü ADE (ARA-C, daunorubisin ve etoposide) tedavisini uygulayarak %85-90 remisyon indüksiyonu sağlamıştır. Agresif indüksiyon tedavisi; remisyonu artırması açısından ve genel sağkalım açısından önemlidir. İndüksiyon tedavisinin amacı, kemik iliğinde blast oranı %5'den aza indirmektir. İndüksiyon kemoterapisi sonrasında periferik kan sayımı normal sınırlarda ve kemik iliği blast oranı %5 ile %20 arasında olduğu durumda parsiyel remisyon olarak değerlendirilir. Eğer ilk

indüksiyon tedavisi ile parsiyel remisyon sağlanırsa hastalara ikinci kez aynı tedavi verilebilir (79).

Akut lenfoblastik lösemnin aksine idame tedavisinin sağkalımı artırdığı gösterilememiştir, bu nedenle yeni protokollerin bazılarında önerilmemektedir (80). Risk grubuna göre ve uygun verici varlığında kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılabilir. Hangi alt grup hastalara, ne zaman, hangi donörden KİT yapılacağı tartışması henüz netlik kazanmamıştır. Allojenik KİT'in relaps oranını azalttığı, ancak tedavi ilişkili mortalite nedeniyle sağkalımda etkisi olmadığı gösterilmiştir (81). Otolog KİT ise çocuklarda uygun donörü olmayan yüksek riskli hastalarda bir alternatif olarak önerilmektedir (82). İyi risk faktörlerini taşıyan hastalara kök hücre nakli 2. tam remisyonda önerilmektedir. Kötü risk faktörü olan hastalara ise postremiyon tedavisi olarak önerilmektedir, ancak, hangi hastanın ne kadar fayda göreceği konusunda veri yoktur (83). Bunun dışında AML M3 tedavisinde all trans retinoik asit (ATRA) kullanımı ile yaşam oranları %85 oranlarına ulaşmıştır (84).

Yapılan çalışmalar akut myeloid lösemi hastalarında şiddetli bakteriyel sepsis riskinin %70 ve fungal enfeksiyon riskinin %20 olduğunu göstermiştir. Febril nütropeni durumunda hızla geniş spektrumlu intravenöz antibiyotikler ve gerekirse antifungal tedavi de başlanmalıdır. Pneumocytis carinii enfeksiyonunu önlemek için tüm hastalara ilk tanıdan itibaren trimetoprim-sülfometoksazol profilaksisi başlanmalıdır. Antifungal profilaksi, AML tedavi sürecinde rutin önerilmektedir. Uzun nütropeni beklentisi olan yüksek riskli hastalara florokinolon grubu antibiyotikler ile antibakteriyel profilaksi önerilir (85). Enfeksiyon profilaksisinde en önem verilen konu el hijyenidir; nütropenik dönemde hastane yatışı, sosyal temasta azalma, ev hayvanları ile temasın engellenmesi ve nütropenik diyetin enfeksiyon sıklığını azaltmadığı kanıtlanmıştır (86).

Tanıda; yüksek beyaz küre, genç yaş, M4 ve M5 tipi olması, 11q23 (MLL), t(8;21) veya inv(16), hiperdiploidi olması SSS tutulumu riskini attırmaktadır (87–90). 115tk3 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 (37). SSS profilaktik tedavisi hakkında yeterli çalışma

olmamakla birlikte, her indüksiyon tedavisin öncesinde IT sitarabin önerilmektedir (91). Bu strateji kullanılarak relaps %5'den aza indirilmiştir (91). Kranial radyoterapi nörokognitif etkileri ve uzun zamanlı sekeller nedeniyle profilakside artık önerilmemektedir (92).

2.10.2. ALL'de tedavi

Çocukluk çağı ALL tedavisindeki gelişmeler, çoklu kemoterapötiklerin kullanıma girmesini takiben tüm dünyada %25'ten %75'e yükselen şifa oranı ile gerçek bir başarı öyküsüdür. Lösemi tedavisinde amaç, klinik ve hematolojik tam iyilik halini sağlamak, hastalığın tekrarını ve artsorunları önlemek ve tedavi etmektir. Birçok başarılı protokol mevcuttur (Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), Children Oncology Group (COG), St Jude). Bu protokollerdeki tedavi kombinasyonları temelde benzer olmakla birlikte randomize çalışmalar sonucunda bazı farklılıklar içermektedir. Remisyon indüksiyonu, konsolidasyon (remisyon yoğunlaştırılması) idame ve MSS profilaksisi olmak üzere 4 temel fazdan oluşan kemoterapinin süresi 2 – 2,5 yılı bulur.

BFM çalışma grubunun 1970'den günümüze kadar yürüttüğü pek çok çalışma ALL tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır. Randomize çalışmalar sonucu elde edilen sonuçlara göre tedavi protokolleri şekillendirilmiş ve araştırmalar uluslararası işbirliği ile sürdürülerek ortak çalışmalar yapılmıştır. BFM protokolleri günümüzde dünyada pek çok merkez tarafından uygulanmaktadır.

ALL-BFM-70

BFM grubu ilk çalışmasına 1970 yılında ampirik olarak başlamıştır. BFM protokollerinin omurgasını oluşturan ve günümüzde hala geçerli olan protokol I, o dönemde 8 ilaçtan oluşan (prednizolon, vinkristin, l-asparajinaz, daunorubisin, siklofosamid, sitozin arabinozid, 6-merkaptopürin, intratekal metotreksat) 8 haftalık yoğun bir indüksiyon tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Protokol I hala geçerli olup, BFM protokollerinin temelini oluşturmaktadır (93,94).

ALL-BFM 76

1976-1979 yılları arasında uygulanan bu protokolde ilk defa risk grupları tanımlanmış, tedavi buna göre planlanmıştır. WBC > 25.000 en önemli kriter olarak

belirlenmiştir. BFM 70'deki protokol I'e ek olarak yüksek risk gruplarında 8 ilaçtan oluşan yoğun bir reindüksiyon (protokol II) eklenmiştir (93).

ALL-BFM 79

1979-1981 yılları arasında uygulanmış olup, standart riskte (SR) idamenin ilk yılında bütün hastalara uygulanan vinkristin-prednizolon reindüksiyon blokları randomize edilmiş ve çalışmalarda blokların ek bir yararının olmadığı görülmüş, sonraki protokollerde tüm risk gruplarından kaldırılmıştır (93).

ALL- BFM 81

Bu protokolde risk faktörleri üzerinde durulmuş ve BFM-95'e kadar risk gruplarının sınıflandırılmasının temelini oluşturacak olan mutlak blast sayısı, karaciğer ve dalak büyüklüğünün logaritmik hesabına dayalı risk faktörü (RF) ilk kez tanımlanmıştır.

$RF = 0,2 \times \log (\text{mutlak blast sayısı}/\mu\text{l} + 1) + 0,06 \times (\text{karaciğer büyüklüğü}) + 0,04 \times (\text{dalak büyüklüğü})$ (organ büyüklükleri kosta kenarına cm cinsinden uzaklığa göre hesaplanır)

Bu protokolde risk grupları RF'ye göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

- ✓ Standart Risk (SR): $RF < 1.2$ (tüm hastaların %60'ı)
- ✓ Orta Risk (MR): $RF 1.2-1.7$ (tüm hastaların %30'u)
- ✓ Yüksek Risk (HR): $RF \geq 1.7$ (tüm hastaların %10'u)

BFM 81'de üzerinde durulan bir diğer konu, SSS profilaksisinde intravenöz (IV) MTX'in RT yerini alıp alamayacağıdır. Randomizasyon çalışmalarında $RF \leq 0,8$ olanlarda IV MTX ve RT'nin koruyuculuğu eşdeğer bulunmuş, bir sonraki protokolde bu gruptan RT kaldırılmıştır (94).

ALL-BFM 83

Tedaviye oral prednizolon ile başlanması ve prednizolona 8.gün yanıtının prognostik değerinin anlaşılması bu protokoldeki önemli gelişmelerdir. Tüm risk gruplarına $0,5 \text{ g/ m}^2$ metotreksat uygulanmış, RF 0,8 ile 1,2 arasında olan yüksek SR'te 18 Gy ile 12 Gy RT randomize edilmiş ve sonuçların eşdeğer bulunması ile

daha az toksisite beklenen 12 Gy'nin minimal koruyucu doz olarak tüm risk gruplarında kullanılabileceği düşünülmüştür (94).

Risk grupları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

- ✓ Düşük SR: $RF < 0.8$ ve SSS tutulumu olmayanlar (tüm hastaların %30'ı)
- ✓ Yüksek SR: $0.8 \leq RF < 1.2$ (tüm hastaların %30'ı)
- ✓ MR: $1.2 \leq RF < 1.7$ (tüm hastaların %30'u)
- ✓ HR: $RF \geq 1.7$ (tüm hastaların %10'u)

ALL-BFM 86

Steroide yanıtı iyi olmayan hastaların yüksek risk grubuna alınması ve tüm hastalarda MTX dozunun 5 g/ m²'ye çıkarılması bu protokoldeki en önemli özelliklerdir. Yüksek doz MTX ile kombine edilen intratekal MTX, koruyucu kranyal RT'nin azaltılmasını gündeme getirmiş ve tedavi yan etkilerini en aza indirme amaçlı SR gruptan RT kaldırılmış, MR grupta doz 12 Gy olarak düşürülmüştür (95).

Risk grupları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

- ✓ SR: $RF < 0.8$ ve SSS tutulumu, mediastinal kitlesi ve yüksek risk kriteri olmayanlar
- ✓ MR: $RF \geq 0.8$ yüksek risk kriteri olmayıp, SSS tutulumu veya mediastinel kitlesi olanlar
- ✓ HR: Prednizolona cevapsızlık veya indüksiyon fazı sonunda (protokol IA, 40.gün) tam remisyona girememe

ALL-BFM 90

Yüksek risk (HR) grubunun olaysız sağ kalım oranlarının düşük olması HR'te yeni yaklaşım ihtiyacını doğurmuştur. Nüks protokollerinde uygulanan yüksek doz, çok ilaçlı, kısa kemoterapi blokları HR'te 9 kez uygulanmıştır. BFM 86'da nükslerin çoğu MR'de çıkmıştır. Bu nedenle BFM-90'da indüksiyon doz yoğunluğu artırılmış ve konsolidasyon güçlendirilmiştir (96). Risk sınıflamasına t(9;22) ve BCR/ABL varlığı da eklenmiştir. Risk grupları aşağıdaki gibidir:

- ✓ SR grubunu RF<0,8, prednizolonun 8. gün yanıtı iyi, 33. gün kemik iliği M1 olup Timmünolojisi, SSS tutulumu ve yüksek riskli translokasyonlar bulundurmayanlar
- ✓ MR grubu benzer özelliklere sahip olup RF \geq 0,8 veya T immünolojisi veya SSS tutulumu olanlar
- ✓ HR grubunu prednizolona yetersiz yanıtı olgular (8.gün periferde mutlak blast sayısı 1000/mm³ veya üzeri) 33. gün kemik iliğinde %5 ve üzeri blast bulunanlar, t(9;22) veya BCR-ABL varlığı oluşturur.

ALL-BFM 95

Bu protokolda incelenen en önemli konulardan biri 1981'den beri kullanılan risk faktörü (RF)'dür. Yaş ve lökosit sayısının, çeşitli risk faktörü parametreleri ile kıyaslanmasıyla elde edilen çalışmalar bu iki faktörün risk sınıflamasında daha net ayırım sağladığını ortaya koymuştur. BFM 86 ve BFM 90 protokolleri ile tedavi edilen hastalar geriye dönük olarak incelendiğinde risk faktörüne dayanan risk sınıflamasında SR %30, MR %60, HR %10 orandaydı. Aynı grup 1-6 yaş ve <20.000/ mm³ beyaz küre sayısı kullanılarak değerlendirildiğinde SR %40, MR %50 olarak bulunmuş, daha geniş bir SR grubu tariflenmiştir. Olaysız sağkalım (EFS) eski sınıflamada SR'te %85, MR'de %82 iken bu yeni sınıflama ile SR'te %91, MR'de %82 olmuştur . Risk faktörünün yerini yaş ve beyaz küre sayısı almakla birlikte prednizolona erken yanıt hala en önemli prognostik özellik olmaya devam etmektedir. Yeni sınıflama ile SR'te EFS %91 olması tedavide doz azaltılmasını mümkün kılmış ve SR grubunda protokol I'de daunorubisin 2 doz azaltılmıştır. SR grubunda nükslerin genellikle erkeklerde 3. yılda ortaya çıkması nedeniyle SR grubundaki erkeklerde tedavi süresi 3 yıla uzatılmıştır. T-ALL yine SR dışında bırakılmış, BFM-90'daki kriterlere ilave olarak t(4;11) varlığı da HR grubuna dahil edilmiştir (97).

BFM 95'te vurgulanan diğer önemli konu özellikle T-ALL'de olmak üzere nükslerin arttığı HR gruptur. HR'de başarıyı yükseltebilmek için daha önce BFM 90 protokolünde toplam dozu azaltılmış olan alkilleyici ajanlar siklofosfamid ve ifosfamid yönünden bloklar güçlendirilmiştir.

MR grupta protokol M sırasında metotreksatı izleyerek düşük doz sitozin arabinozid ve idamede 6 kez vinkristin-deksametazon bloklarının uygulanması randomize edilmiştir. Bu grupta T-ALL dışında kranyel RT tamamen kaldırılmıştır (96,98).

ALL-BFM-2000 protokolünde moleküler genetik yöntemlere dayalı MRD'yi saptayarak tedavi stratejisi belirlenmektedir. Bu nedenle gelişmiş ülkelerde uygulanabilmektedir.

ALL Türkiye BFM-2000 protokolü (TRALL-BFM-2000)

Bu protokol Cerrahpaşa Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nın klinik deneyimi ve diğer modifiye BFM protokolleri uygulayan ülkelerin tedavi sonuçları göz önünde bulundurularak Prof. Dr. Lebriz Yüksel Soycan ve arkadaşları tarafından hazırlanmış olan modifiye BFM 95 protokolüdür. Bu modifikasyonlar aşağıdaki gibidir:

- ✓ BFM-95 protokolündeki yüksek doz (5 gr/m²) MTX tedavisi serum MTX seviyesi ölçümünü gerektirmektedir. Ülkemizde birçok merkezde bu mümkün olmadığından sadece MR T-ALL grubunda uygulanmasına karar verilmiştir.
- ✓ SR, T-ALL dışı MR ve HR gruplarında serum MTX düzeyine bakılmaksızın 1g/ m²/36 saat infüzyonla MTX verilmiş, 48 ve 54. Saatlerde iki doz folinik asit verilmiştir. MR grubunda T-ALL'lere MTX 5 gr/ m²/24 saat infüzyonla uygulanmış, serum seviye ölçümü yapılamayan durumlarda folinik asit tedavisi daha fazla dozda verilmiştir.
- ✓ MSS koruyucu kranyel RT, SR gruba uygulanmamış, ≥ 2 yaş MR hastalarda 12 Gy, ≥ 2 yaş HR hastalarda ve MSS tutulumu olanlarda 18 Gy uygulanmıştır. 1-2 yaş arası T-ALL MR, HR ve MSS tutulumu olanlarda 12 Gy uygulanmıştır.

Risk grupları sınıflaması:

Standart Risk Grubu (SR) : Hastalar aşağıdaki kriterlerin tümüne birden uymalıdır:

- ✓ Tanıda lökosit sayısı <20.000/mm³ ve 1 ≤ yaş <6

- ✓ 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $< 1000/\text{mm}^3$
- ✓ 33. günde tam remisyon
- ✓ t(9;22) (BCR/ABL) ve t(4;11) (MLL/AF4) negatifliği
- ✓ T immünolojisi göstermeyecek

Orta Risk Grubu (MR) Aşağıdaki kriterlerden en az 1'i bulunmalıdır:

- ✓ Tanıda lökosit sayısı $\geq 20.000/\text{mm}^3$
- ✓ Yaş < 1 veya ≥ 6
- ✓ T-ALL immünolojisi

İlaveten aşağıdaki kriterlerin tamamına uymalıdır:

- ✓ 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $< 1000/\text{mm}^3$
- ✓ 33. günde tam remisyon
- ✓ t(9;22) (BCR/ABL) ve t(4;11) (MLL/AF4) negatifliği

Yüksek Risk Grubu (HR) : Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak aşağıdaki kriterlerden her birinin tek başına varlığı yüksek risk grubuna dahil olmak için yeterlidir:

- ✓ 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$
- ✓ 33. günde tam remisyon elde edilememesi (kemik iliği, kemik, mediasten)
- ✓ t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) (MLL/AF4) pozitifliği

BFM-95'te risk grupları sınıflamasında RF'nin kaldırılması ile yeni sınıflama bu şekilde olmuştur. BFM -95'teki sınıflama TRALL-BFM 2000'de uygulanmıştır.

Allojenik kemik iliği nakli endikasyonları

HR grubundaki hastalardan:

- ✓ t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) (MLL/AF4) rekombinasyonu
- ✓ 33.gün kemik iliği M2 veya M3 olan hastalar

Veya 8. gün yanıtı olmayan ve aşağıdakilerden en az biri olan hastalar:

- ✓ T immünolojisi
- ✓ Pro-B immünolojisi
- ✓ Tanıda lökosit sayısı $> 100.000/\text{mm}^3$

- ✓ Risk Faktörü (RF) $\geq 1,7$

Allojen kemik iliği nakli en erken 3, en geç 6. HR bloğu arasında yapılmalıdır.

ALL intercontinental (ALLIC) BFM-2002 ve 2009 protokolleri BFM çekirdek grubundan daha az gelişmiş ülkelerin şartlarına uygun olarak BFM çalışma grubunca hazırlanmıştır. Türkiye’de 2010 yılından sonra merkezler randomizasyonlar yapmadan ALLIC-BFM 2000 protokolünün bazı tedavi kollarını uygulamışlardır.

BFM- ALLIC-2009

Bu protokolde risk gruplarının tanımlanmasında MRD ve hipodiplodidi ≤ 45 kromozom kavramları kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre risk sınıflaması:

Standart Risk Grubu (SR): Hastalar aşağıdaki kriterlerin tümüne birden uymalıdır:

- ✓ 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $< 1000/mm^3$
- ✓ Tanıda lökosit sayısı $< 20.000/mm^3$
- ✓ $1 \leq$ yaş **6**
- ✓ 33. Günde M1 kemik iliği
- ✓ Bakılabiliyorsa flow sitometri MRD $< \%0.1$ veya 15. gün kemik iliği M1-M2 olması

Yüksek Risk Grubu (HR): Aşağıdaki kriterlerden birinin olması:

- ✓ Orta risk grubunda bakılabiliyorsa flow sitometri MRD $> \%10$ veya 15. gün kemik iliğinin M3 olması
- ✓ Standart risk grubunda bakılabiliyorsa flow sitometri MRD $> \%10$
- ✓ 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $\geq 1000/mm^3$
- ✓ 33. günde tam remisyon olmaması (M2 veya M3 kemik iliği)
- ✓ t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) (MLL/AF4) pozitifliği
- ✓ Hipodiploidi ≤ 45

Orta Risk Grubu (MR): Standart veya yüksek risk grubuna dahil olamayan hastaların tamamı orta risk grubuna dahildir.

ALLIC-2009 Türkiye uyarlamasında tedavide:

- ✓ Sadece standart risk grubu B prekürsör ALL, protokol M'de 2 gr/ m² metotreksat almaktadır, diğer tüm metotreksat dozları (standart risk T-ALL, orta risk ve yüksek risk grupları) 5 gr/ m²'dir.
- ✓ SSS profilaksisinde kranyel RT almayanlara ek doz intratekal metotreksat verilmiştir. Bu ilave, B-ALL için idamenin 1. ayından itibaren 4 hafta arayla 4 doz intratekal metotreksat, T-ALL için ise 6 doz intratekal metotreksat şeklindedir.
- ✓ SSS profilaksisinde kranyel RT ≥ 2 yaş 12 Gy, MSS tutulumunda tedavi amaçlı RT 1-2 yaş arası 12 Gy, >2 yaş 18 Gy verilmektedir. Bir yaşın altındaki hastalara ne profilaksi ne de tedavi amaçlı RT verilmemektedir.
- ✓ Standart risk grubuna profilaktik kranyel RT verilmemektedir.
- ✓ Orta risk grubunda sadece T-ALL olup tanı beyaz küre sayısı $>100.000/mm^3$ olanlara ve yüksek risk grubuna profilaktik kraniyal RT 12 Gy uygulanmaktadır.
- ✓ Yüksek risk grubuna sadece 8. gün prednizolon cevabı kötü olduğu için girenlere profilaktik kranyel RT uygulanmamaktadır.
- ✓ Allojenik kemik iliği nakline gidecek hastalar, nakilde tüm vücut ışınlaması alacakları için profilaktik kranyel RT almamaktadır.

2.10.3. Hematolojik Malignitelerde Kullanılan İlaçlara Bağlı Oluşan Yan Etkiler:

Kanser tedavisi sırasında görülebilecek en ciddi yan etkiler arasında kemik iliği süpresyonu, kardiyovasküler ve pulmoner toksisiteler ile santral ve periferik sinir sistemi hasarı yer almaktadır. Ancak, bunlar dışında hemen tüm organ sistemlerinde disfonksiyon gelişimi tanımlanmış durumdadır. Kemoterapötik ajanlara bağlı olarak sık görülen yan etkiler Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Sık görülen kemoterapötik ajanlara ait toksisiteler

Kemoterapötik	Yan Etki	Kemoterapötik	Yan Etki
Doksorubisin	Kardiyotoksisite, myelosupresyon	İfosfamid	Kardiyotoksisite, hemorajik sistit, böbrek yetmezliği, uygunsuz ADH salınımı sendromu
Arsenik	Lökositoz, plevral effüzyon, QT interval uzaması	Metotreksat	Ensefalopati, hepatik disfonksiyon, mukozit, platelet disfonksiyonu, pulmoner toksisite, böbrek yetmezliği, myelosupresyon
Asparajinaz	Koagülopati, hemorajik pankreatit, hepatik disfonksiyon, tromboemboli	Mitomisin	Myelosupresyon, pulmoner toksisite
Bevasizumab	Kanama, konjestif kalp yetmezliği, gastrointestinal perforasyon, hipertansiyon, bozulmuş yara iyileşmesi, pulmoner hemoraji, tromboemboli	Mitoksantron	Kardiyotoksisite, myelosupresyon
Bleomisin	Pulmoner hipertansiyon, pulmoner toksisite	Paklitaksel	Ataksi, otonomik disfonksiyon, myelosupresyon, periferik nöropati, artralji, bradikardi
Busulfan	Kardiyotoksisite, myelosupresyon, pulmoner toksisite	Sorafenib	Kardiyak iskemi, hipertansiyon, bozulmuş yara iyileşmesi, tromboemboli
Karmustine	Myelosupresyon, pulmoner toksisite	Sunitinib	Adrenal yetmezlik, kardiyak iskemi, hipertansiyon, tromboemboli
Klorambusil	Myelosupresyon, pulmoner toksisite, Uygunsuz ADH salınımı sendromu	Tamoksifen	Tromboemboli
Sisplatin	Disritmi, magnezyum kaybı, mukozit, ototoksisite, periferik nöropati, uygunsuz ADH salınım sendromu, renal tübüler nekroz, tromboemboli	Talidomid	Bradikardi, nörotoksisite, tromboemboli
Siklofosfamid	Ensefalopati/deliryum, hemorajik sistit, myelosupresyon, perikardit, perikardial efüzyon, uygunsuz ADH salınımı sendromu, pulmoner fibrozis	Tretinoin	Myelosupresyon, retinoik asit sendromu
Erlotinib	Derin ven trombozu, pulmoner toksisite	Vinblastin	Kardiyotoksisite, hipertansiyon, myelosupresyon, pulmoner toksisite, uygunsuz ADH sendromu
Fluorourasil	Akut serebellar ataksi, kardiyotoksisite, gastrit, myelosupresyon	Vinkristin	Otonomik disfonksiyon, kardiyotoksisite, periferik nöropati, uygunsuz ADH salınımı sendromu, pulmoner toksisite

2.11. Sıvı elektrolit bozuklukları

Erişkinlerde toplam vücut ağırlığının yaklaşık %60'ı sudan oluşmaktadır. Bu oran vücuttaki yağ oranına göre değişiklik gösterir. Vücut kitle indeksi arttıkça su oranı azalırken, oranın azalmasıyla su oranı da artar. Vücuttaki sıvıların kompartmanlara göre dağılımları incelendiğinde vücut ağırlığının %40'ı intrasellüler alanda yer alır. Kalan %20'lik kısmı ise ekstrasellüler sıvı oluşturur. Ekstrasellüler sıvının 2/3 'lük bölümü intertisyel sıvı iken 1/3'ü plazma sıvısıdır. İntertisyel sıvının %85'i venöz iken %15'i arteryal sıvıdır. Bu kompartmanlarda su, sodyum ve potasyum gibi hayati öneme sahip anyon ve katyonlar bulunur (99,100).

Fizyolojik olarak sıvı ve elektrolitlerin alımı ve vücuttan atılımları bir denge halindedir ve bu dengenin sağlanmasına primer sorumlu organ böbreklerdir (101). Bu denge özellikle yoğun bakım hastaları, komorbiditesi olanlar ve geriatric hastalar gibi kritik bakımın gerekli olduğu gruplarda özel önem arz eder. Elektrolit bozukluğu saptanan hastalarda özellikle klinik durum ile uyumsuzluk durumlarında laboratuvar hatalarının da akılda tutulması ve tekrarlanması önemlidir (102).

Sodyum, potasyum, kalsiyum, klor ve magnezyum gibi elektrolitlerin bozuklukları oldukça geniş hastalık gruplarında görülebilir (103,104). Elektrolit bozukluklarının gözlenen hastaların çoğu asemptomatik olsa da kas güçsüzlüğü, bulantı ve kusma, halsizlik ve bilinç değişiklikleri en sık görülen bulgulardır (105). Hospitalizasyon, ilaç kullanımı ve cerrahi girişimler elektrolit bozukluklarına zemin hazırlar. Sıvı elektrolit bozukluklarında tanı koymak kolay olsa da asıl zorluk bozuklukların genellikle birden fazla bozukluğun bir arada bulunmasıdır. Böbrek fizyolojisinin iyi bilinmesi ve öncelikle önde olan elektrolit veya sıvı bozukluğunun tedavisinin yapılması başarıyı artırır (106). En sık karşılaşılan elektrolit bozuklukları sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor ve klordur.

2.12. Lösemilerde görülen elektrolit bozuklukları

Lösemi, vücuttaki pek çok sistemin normal fizyolojik regülasyonunu bozabilen bir süreçtir. Elektrolit bozuklukları da gerek lösemik süreçte bağlı, gerek sitotoksik tedaviye, gerekse organ infiltrasyonları ve hücre ölümüne bağlı olarak lösemi tedavisi esnasında ortaya çıkabilmektedir. Lösemi hastalarında gelişmiş tedavi yöntemleri beklenen yaşam süresinin uzamasıyla birlikte, pek çok hayati tehdit edebilecek elektrolit bozukluğunun ortaya çıkmasını sağlamıştır (107,108).

2.12.1. Sodyum

Hiponatremi

Hastalarda serum sodyum değerleri 120-125 mMol/L arasındaki konsantrasyonlarda iken semptomlar ortaya çıkmayabilir, ancak özellikle hızlı ilerleyen hastalık süreçlerinde bu değerlerin altına inildiğinde hastalarda semptomlar grlmeye başlar (109). Bu hastalarda izlenen klinik tablolarda sık karşılaşılan semptomlar arasında bulantı, kusma, baş ağrısı, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, letarji, halsizlik, konfüzyon, nöbet ve koma yer alır. Hastalarda bunlar dışında kas krampları, düz kas yıkımı ve kardiyak olmayan pulmoner dem de tespit edilebilir (110).

Hipervolemi, volemi veya hipovolemi durumlarının tümünde hipotonik hiponatremi görülebilmektedir. Ayrıca, osmotik açıdan aktif bileşiklerin hücre membranından geçebilmeleri nedeniyle de hiponatremisi olan olgularda hiperosmotik, izosmotik ve hipoosmotik koşullar ortaya çıkabilir (111). Hiponatremi varlığında, etiyolojik değerlendirmelerde plazma ve idrar osmolalitesi ile idrar sodyum konsantrasyonunu tespit ederken öncelikle hastanın hidrasyon durumunun belirlenmesi önerilmektedir (109).

Kanser, hospitalize edilmiş hastalardaki hiponatremi için sık karşılaşılan bir etiyolojik faktördür. Gill ve ark. tarafından gerçekleştirilen prospektif gözlemsel bir kohort çalışmasında hastanede yatarak izlenen hiponatremili hastalarda kanser sıklığının %14 olduğu bildirilmiştir (112).

Yapılan araştırmalar düşük sodyum konsantrasyonlarının, genel popülasyonda yapılış çalışmalara benzer olarak, uzamış hastanede kalma süreleri ve artmış 90 günlük mortalite oranları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (113). Kemoterapi öncesinde hiponatremisi olan küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) hastalarında yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre kemoterapinin ilk iki siklusu içinde normal sodyum seviyesini koruyamamanın azalmış sağkalım için prediktif bir belirteç olduğu tespit edilmiştir (114).

Etiyoloji ne olursa olsun hafif ila orta derecedeki hiponatremik hastalar asemptomatik olabilecekleri gibi baş ağrısı, yorgunluk, ya da mental durum değişiklikleri yaşayabilirler. Muayene bulguları ile birlikte mutlaka idrar analizi de

yapılmalı ve değerlendirilmelidir. İdrar sodyumunun <20 mEq/L olması hipovolemik hastada sodyum açığını, >40 mEq/L olması ise övolemik bir hastada uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı sendromunu ya da nadir olarak Sisplatin tedavisi esnasındaki tuz atılımını gösteriyor olabilir.

Tablo 9. Kanserli hastalarda hiponatremi mekanizmaları

Hiponatremi etiyojisi	Kanserli hastalara özel klinik örnekler
Psödohiponatremi	Paraproteinemiler
Azalmış su ekskresyonu	Altta yatan kronik böbrek hastalığı ya da akut böbrek hasarı
Dolaşım hacminde azalma	Bulantı, kusma, nasogastrik aspirasyon, ishal, hematemez, ya da hematokezya (gastrointestinal maligniteler ya da steroid ile indüklenmiş ülserler)
Efektif dolaşım hacminde azalma	Altta yatan veya yeni ortaya çıkan konjestif kalp yetmezliği, siroz, assit, ciddi hipoalbuminemi, veno-oklüzif hastalık
Uygunsuz ADH salınımı sendromu	ADH salgılayan tümörler (küçük hücreli akciğer kanseri ve baş boyun kanseri), kemoterapötikler (siklofosamid, sisplatin/karboplatin, vincristin, vinblastin) ve diğer ilaçlar (SSRI, NSAID)
ADH'nın non-osmotik stimülasyonu	Ağrı, bulantı, kusma
Tuz kaybı	Sisplatin

Kanserli hastalarda hiponatremi birçok nedene bağlı olarak görülebiliyor olsa da, uygunsuz ADH salınımı doğrudan kansere atfedilebilecek sık görülen bir nedendir. Bunun nedeni kanserli hastaların bulantı ve kusma yaşamaları, ya da siklofosamid gibi tedavi ajanlarını almaları neticesinde volümetrik ve osmotik olmayan bir şekilde ADH salınımı açısından stimullara maruz kalmalarıdır. Diğer bir neden ise özellikle KHAK ve baş boyun kanseri gibi bazı tümör tiplerinden paraneoplastik olarak ADH salınmasıdır (115). Bu konuda son olarak ise vinblastin, vincristin ve siklofosamid gibi bazı kemoterapötik ajanların ADH salınımı ya da etkisini artırarak hiponatremiye neden olabildiklerini vurgulamak gereklidir (116).

Sisplatin, henle kulpunda etkili bir mekanizma ile tuz atılımını sağlayan ve hiponatremiye neden olan diğer bir antineoplastik ajandır (117). Sisplatin tedavisi alan hastaların yaklaşık olarak onda biri ciddi volüm deplesyonu ile birlikte yüksek idrar sodyumu izlenen hiponatremi tablosu geliştirmektedirler. Bu hastaların uygunsuz ADH salınımı olan volüm replase hastaların aksine, salin infüzyonu ile volüm ekspansiyonlarının sağlanması ve hiponatremilerinin düzeltilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, hastaların uygun şekilde tedavilerinin sağlanabilmesi için öncelikle doğru şekilde tanılarının konması gerekmektedir. Sonrasında uygun şekilde tasarlanacak tedaviler ise hastaya, altta yatan tanıya ve hiponatreminin şiddetine göre belirlenmelidir.

Serum sodyum konsantrasyonlarının <110 mEq/L olduğu ve buna nörolojik semptomların eşlik ettiği ciddi hiponatremi durumlarında akut müdahale için %3 hipertonic salin infüzyonu gerekebilir. Uygunsuz ADH sekresyonunun yönetimi için sıvı kısıtlaması tedavinin bel kemiğini oluştururken, ek tedavi olarak tuz tabletleri ve loop diüretikleri kullanılabilir. Ancak bu tedbirler kanser hastalarında yaşam kalitesini bozabilir ve bu nedenle diğer tedavilerin uygun ya da etkili olmadığı durumlarda uygunsuz ADH sekresyonuna sekonder olarak gelişmiş hiponatreminin tedavisinde toplayıcı kanallarda su geri emilimini inhibe etmek üzere vasopressin tip-2 reseptör (V2-R) inhibisyonu yapan aquaretik ajanların kullanımı önerilmektedir. Fakat bu ajanların kanser hastalarında klinik kullanımları ile ilgili veriler kısıtlı miktardadır. Bir V2-R antagonisti olan tolvaptanın güvenlik ve etkinliğinin değerlendirildiği küçük, tek merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre hiponatreminin düzeltilmesinde plaseboya göre üstün olduğu, ancak hastanede yatış süresini kısaltma ya da kognitif değerlendirmeleri iyileştirme etkilerinin olmadığı görülmüştür (118). Ayrıca, tolvaptanın tedavi maliyeti ve doza bağımlı hepatotoksitesi nedeniyle uzun süreli kullanımı kısıtlanmaktadır.

Hipernatremi

Hipernatremi lösemi tedavisi esnasında nadir görülen bir elektrolit bozukluğudur. Nadir olarak literatürde merkezi sinir sistemi tutulumlu lösemi hastalarında ortaya çıkan diabetes insipitusa bağlı olarak hipernatremi meydana geldiği bildirilmiştir (108). Lösemi tedavisi esnasında lityum ve sepsis nedeni ile

tikarsilin kullanımı sonrası gelişen poliüri ve sonucunda hipernatremi olduğu bildirilmiştir (119).

2.12.2. Potasyum

Hipokalemi

Vücut potasyumunda meydana gelen azalmanın fizyolojik seviyede etki gösterebilmesi için toplam vücut potasyumunun %1 oranında düşmesi yeterlidir. Yaklaşık olarak 35 mmol civarındaki bu düşme hücresel boyutta ciddi bozukluklara neden olabilir. Fakat, rutin biyokimyasal incelemelerde potasyumun düşük seviyede tespit edilmiş olması toplam vücut potasyumunun da düşük olduğu anlamına gelmemektedir (120). Semptomatik hipokalemi sınırları ile plazma hipokalemi sınırları arasında geniş bir güvenlik aralığı mevcuttur (121). Bununla birlikte, hızlı gelişen hipokalemi durumlarında semptom görülme ihtimali de artış göstermektedir (122).

Plazma potasyum seviyelerinin 3,0 ila 3,5 mmol/L arasında seyrettiği hafif olgularda fizyolojik etkiler görülmeyebilir. Ancak, önceden var olan kardiyovasküler hastalık zemininde 3,5 mmol/L altındaki K⁺ değerleri aritmi gelişimi yönünden artmış risk taşımaktadır (123). Potasyum dengesizliğinden en çok kas hücreleri ve renal tübül hücreleri etkilenmektedir (122). Potasyum eksikliği ciddi seviyelere ulaştığında (serum K⁺ <2,5 mmol/L) miyopati ve miyoglobüri ile rabdomiyoliz görülebilir ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Eğer hipokalemi derinleşmeye devam eder ve serum potasyumu 2.0 mmol/L altına inerse solunum paralizisi görülebilir (122).

Kanserli hastalarda hiponatremi gibi hipokalemi de hem kansere bağlı hem de kanser dışı nedenlerle, ama çoğunlukla bu ikisinin kombinasyonu neticesinde sıklıkla görülmektedir. Doğru tanı öncelikle flebetomi sonrası transsellüler geçişe bağlı psödohipokaleminin dışlanması gereklidir. Bu durum özellikle derin lökositozu olan hastalardan alınan kan örneklerinin soğukta muhafaza edilmemesi ya da örnek alımı sonrası hızlı bir şekilde analiz edilmemesi ve bekletilmesi sonrasında görülmektedir. Gerçek hipokalemi tespit edildikten sonra ise renal potasyum atımının değerlendirilmesi için idrar potasyum ölçümü ve trans-tübüler potasyum gradientinin hesaplanması yardımcı olabilir.

Tablo 10. Kanserli hastalarda hipokalemi mekanizmaları

Hipokalemi etiyojisi	Kanser dışı nedenler	Kansere spesifik nedenler
Psödohipokalemi	Sıkı turnike ile flebetomi hatası	Lösemilerde klonal lökositoz
Hücrel redistribüsyon	GM-CSF, vitamin B12 kullanımı	Lösemilerde blastik kriz
Azalmış alım	Anoreksi, bulantı, mukozit	Tümörün indüklediği disfaji
Eksternal kayıp	Kusma, kemoterapiye bağlı ishal, ya da radyasyon enteriti	VIPoma, villöz adenom (nadiren)
Renal kayıp	Hipomagnezemi, kemoterapi ile Fanconi sendromu	Lizozimüri, hafif zincir hasarına bağlı Fanconi sendromu (miyeloma), ektojik ACTH üretimi

Kanser dışı nedenler arasında yer alan kemoterapi tedavisi ya neden olduğu iştah azalması, gıda alımı, kusma veya ishal ile dolaylı olarak, ya da renal tübüler etkileri ile doğrudan hipokalemiye neden olabilmektedir. Örneğin ifosfamid, tedavi sonrasında da devam edebilen izole proksimal tübülopatiye veya Fanconi sendromuna bağlı olarak renal potasyum atımına yol açabilir. İfosfamid tedavisi alan pediatrik kanser hastalarda yapılan bir değerlendirmede hastaların %15'inin tedavi sonrasındaki aylar ıla yıllar boyunca kalıcı hipokalemi yaşamaya devam ettikleri tespit edilmiştir (124).

Hipokaleminin kansere spesifik nedenleri arasında KHAK, timüs veya bronşial karsinoid, tiroid medüller karsinomu, ya da nöroendokrin tümörler gibi ektojik adrenokortikotropin hormon salgılayan tümörler yer almaktadır (125). Sıkça karşılaşılsa da, bu tümörler mineralokortikoid yolağını aktive eden aşırı kortizol salınımına bağlı olarak renal potasyum atımı yapmaktadır. Buna bağlı olarak da hastalarda hiperkortizoleminin diğer özellikleri olan deri pigmentasyonu, diyabet ve hipertansiyon izlenebilmektedir.

Hipokaleminin diğer kansere özgü etiyojik faktörlerinden bir diğeri akut miyeloid lösemnin (AML) M4 ve M5 alt tiplerinde görülmektedir (126). Bu malignitelerde serum lizozimleri ve lizozimüri artmaktadır ve buna bağlı olarak da lizozim aracılı tübüler hasarın potasyumu (ve diğer elektrolitleri) idrara çıkardığı hipotezi öne sürülmüştür. Bu konuda etkili olabilecek diğer bir faktör de

mineralokortikoid yolağı uyaran AML blast hücrelerinin renin benzeri aktivitesidir (126).

Bu hastalarda izlenen potasyum kayıpları ciddi olabilir ve agresif replasman gerektirebilir. Uygulanacak olan replasman yöntemleri kansersiz hastalarda hipokalemiye karşı uygulanacak yöntemlerle aynıdır (127). Ancak, kanserli hastalarda bulantı, mukozit ve bunlara benzer nedenlere bağlı olarak oral alımın kısıtlı olduğu göz önünde tutulduğunda, intravenöz desteğe sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar dışında, eğer hastada düzeltilmemiş hipomagnezemi varsa, distal nefron tübüler hücrelerindeki renal dış medüller K⁺ kanallarından potasyum kaybı nedeniyle hipokalemi tedavisi etkin olmayacaktır (128).

Hiperkalemi

Potasyum konsantrasyonunun yenidoğan döneminde 6 mEq/L, daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde 5.5 mEq/L'nin üzerinde olması hiperpotasemi olarak tanımlanır. Serum potasyum seviyeleri >7mEq/L olduğunda ölümlerle sonuçlanabilir (129).

Semptomlar nonspesifik olabilir, kas fonksiyonlarını ya da kardiyak fonksiyonları etkileyebilir. Vital bulgular genellikle normaldir. Potasyum seviyesinde artış ile birlikte, bradikardi, kalp bloğu ya da taşipne, solunum kasları felci, kas felci ve flask paralizi, derin tendon reflekslerinde depresyon ortaya çıkar (129).

Hiperkalemi gelişmesinden sorumlu tutulan nedenler alım fazlalığı, atılım azlığı ve potasyumun intrasellüler alandan ekstrasellüler alana kaymasıdır (tümör lizis sendromu, hücre yıkımı, B-adrenerjik antagonist kullanımı gibi nedenlerle) (130). Lösemi hastalarında hiperkalemi, genellikle kemoterapötik tedavi sonrası hücre lizisine bağlı olarak ve ya urat nefropatisi, tümör lizis sendromu sonucu ortaya çıkan renal yetmezliğe bağlı görülmektedir (108).

2.12.3. Magnezyum

Hipomagnezemi

Hastalarda kronik diyare, hipokalsemi, refrakter hipokalemi ve miyokard infarktüsü ve kardiyopulmoner bypass esnasında gelişen ventriküler aritmi durumlarında hipomagnezemi olasılığı akla getirilmelidir (131).

Klinik hipomagnezemi kronik diare, hipokalsemi, nöromusküler ve kardiyovasküler bulgularla seyreden hipokalemi ve hipokalsemi gibi durumlar ile örtüşebilir. Magnezyum, aynı zamanda insülin duyarlılığı, karbonhidrat intoleransı ve hiperinsülinemiye bağlı glikoz katabolizması için önemlidir. Hipomagnezemi durumlarında hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve ateroskleroz gelişme riski artmaktadır (132).

Magnezyum eksikliği tanısı hikayeye dayanılarak konulabilir. Plazma magnezyumun yaklaşık olarak %70'i albumine bağlanmaz ve glomerüllerden filtre edilebilir. Magnezyum böbreklerden günlük 4,1–12,3 mmol (10-30 mg/gün) civarında atılır (133). Böbrek ve gastrointestinal kayıpları ayırmak için nadir olgularda fraksiyonel magnezyum atılımı veya 24 saatlik idrarda magnezyum tespiti yapılabilir.

Kanser hastalarındaki hipomagnezemi de azalmış alıma ya da artmış renal atıma bağlı olabilir. Magnezyumun böbreklerden kaybı esas olarak nefrondaki aktif magnezyum geri alım bölgesi olan distal nefrona kemoterapiye bağlı gelişen hasar neticesinde görülür. Bu durum özellikle sisplatin ile ilişkilendirilmektedir. Fakat epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) yolağını hedef alan ilaçlarla ilişkili olarak da giderek artan sayıda olgu bildirilmektedir. Setuksimab ve panitumumab gibi monoklonal EGFR antikoru birçok kanser tipinde tümör hücrelerini öldürücü aktivite göstermektedirler, fakat aynı zamanda bir magnezyum kanalı olan transient reseptör potansiyel M6'nın distal tübüler hücrelerin apikal membranına girmesini de engellemektedirler (134). Sonuçta magnezyum tübüler lümeninden geri emilememekte ve serum magnezyum seviyeleri düşmektedir. Setuksimab ile yapılmış erken klinik araştırmalarda hastaların %10 ila %36'sında serum magnezyumunda düşme yaşandığı bildirilmiştir (117). Hipomagnezemik bir hastada %15'ten fazla fraksiyonel magnezyum ekskresyonu böbrekten atımı göstermektedir. Tedavide magnezyum replasmanı yapılmalıdır. Ancak oral magnezyum desteğinin doz kısıtlayıcı bir advers etkisi olan ishal gelişimi nedeniyle sıklıkla intravenöz desteğe ihtiyaç olur. EGFR antagonist tedavinin kesilmesini takip eden zamanlar içinde ise renal magnezyum atımı giderek azalacaktır. Fakat bu durum platin grubu ilaçlarda bu şekilde olmaz ve renal magnezyum atımı kalıcı hale gelebilir.

Hipermagnezemi

Serum Mg konsantrasyonu 2.1 mEq/L'nin ($> 2.5\text{mg/dl}$) üzerindedir. Semptomatik hipermagnezemiye magnezyum tuzları, antiasit veya purgatifler gibi Mg içeren ilaçlar alan ve renal rahatsızlığı olan hastalarda sıkça rastlanır (135). Hipermagnezemi nöromusküler bileşkedeki asetilkolin salınımının inhibisyonu sonucunda nöromusküler iletinin generalize bozukluğuna yol açar (136), membrana bağlı Ca'nın yer değiştirmesine neden olur, bu durumda asetil kolinin presinaptik salınımı inhibe edilir. Bunun sonucu olarak müsküler paralizi gelişir. Derin tendon refleksleri serum Mg seviyesi 10 mEq/L'ye ulaştığında kaybolur; hipotansiyon, respiratuar depresyon, uyuşma hipermagnezeminin ilerlemesi ile gelişir. Kan Mg düzeyi 12-15 mEq/L'yi (14.4–18.0 mg/dl) aşınca atrioventriküler ve intravetriküler iletim duraklamasına bağlı olarak kardiyak arrest oluşabilir (137).

Lösemi hastalarında, tedavi esnasında malign hücre yıkımına bağlı olarak hücre içinin önemli bir katyonu olan magnezyumun salınmasına bağlı hipermagnezemi bildirilmiştir. Çocuklarda lösemi relaps döneminde hipermagnezemi saptanan olgular mevcuttur (108).

2.12.4. Kalsiyum

Hipokalsemi

Genel anlamda kanserlerde hipokalsemi, litik kemik metastazları ile seyreden meme, prostat, akciğer kanserlerinde sık görülür (108).

Lösemi nedeniyle tedavi gören hastalarda semptomatik ya da asemptomatik hipokalsemi yaygın olarak görülür (108). Tümör lizis sendromunun komponenti olarak hiperfosfatemisi sonucu, kalsiyum fosfat kristallerinin renal tübüllerde çökmesi sonucu hipokalsemi ortaya çıkar (138). Nadiren düşük albumin düzeyi, hipokalsemi ile birlikte dir. Hipokalsemi tanısını doğrulamak için iyonize kalsiyum ölçümü önemlidir (108). Tümör lizis sendromu sonucu veya lösemi tedavi sürecinde herhangi bir sebeple böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda, hipokalsemi izlenebilir (139). Hipomagnezemi, paratiroid hormon (PTH) salınımını bozarak ve PTH' ya kemik rezistansını arttırarak hipokalsemi yapabilir (140). Primer tubuler hasara bağlı kalsiüri ve ya hipofosfatemiyeye sekonder 1,25 hidroksi vitamin D aktivasyonu sonucu

artmış intestinal kalsiyum Emilimi ve hiperkalsiüri; bir diğeri hipokalsemi sebebidir (141).

Lösemi hastalarında hipokalsemi nedeni her zaman kesin olarak saptanamamakla birlikte; steroid tedavisi, antibiyotik kullanımı, malnutrisyon, immobilizasyon, gram negatif sepsis gibi multifaktöryel etyolojiye bağılı geliştiğı düşünölmektedir (108).

Hiperkalsemi

Hiperkalseminin klinik belirti ve bulguları plazmadaki kalsiyumun yükselme hızı ve derecesi ile ilişkilidir. Total serum Ca⁺⁺ düzeylerinin <12 mg/dl olduğı hafif hiperkalsemi durumları genellikle asemptomatik geçer. Daha yüksek Ca⁺⁺ seviyelerinde izlenen bulgular ise nonspesifik olup yorgunluk, halsizlik, anksiyete, depresyon, anoreksi, bulantı, kusma, müphem karın ağrısı ve kabızlığı içermektedir (142). Bu seviyelerdeki hiperkalsemi durumları uzun sürdüğünde gastrik sekresyonun aşırı uyarılmasına bağılı olarak peptik ülser gelişebilmektedir (143). Ağır hiperkalsemi durumlarında ise akut pankreatit gelişebilir (144). Hiperkalsiüri varlığında nefrojenik diabetik insipidusa bağılı poliüri ve polidipsi, distal renal tübüler asidoz, nefrolitiazis ve nefrokalsinozis görölebilir. Yine hiperkalsemik hastalarda hipertansiyon görölme sıklığı artmaktadır (145). Kalsiyum konsantrasyonu 12 mg/dl üzerine çıktığında ise kognitif fonksiyonlarda bozulma ve affektif değışiklikler görölmeye başlarken, 16 mg/dl üzerinde konfüzyon, halüsinasyon, organik psikoz, somnolans, stupor ve koma sıklığı artmaktadır.

Hiperkalsemi genellikle, kemik ve/veya barsaktan elde edilen fazla kalsiyumun böbrekler tarafından atılamadığı durumlarda gelişir. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi dışında hiperkalsiüri genellikle önemlidir ve bulgulardan önce gelişir. Hiperkalseminin %80-90 nedenini hiperparatiroidi ve maligniteler oluşturur (146). Kronik böbrek yetmezliğinde gelişen hiperfosfatemi, dispepsi ve osteoporoz tedavisinde kalsiyum verilmesi süt-alkali sendromu gelişim riskini artırmaktadır. Malignite durumlarında tümör dokusu kaynaklı hümorale mediatörler olan sitokinler, prostaglandinler ve PTH ilişkili peptid (PTHrP) osteoklast aktivitesi ve proliferasyonunu uyarmaktadır (147). Ayrıca interlökin-6 gibi sitokinler osteoblastik aktiviteyi de baskılamaktadır.

Kanser hastalarının yaklaşık olarak %20 ila %30'u hastalıkları süresince hiperkalsemi yaşarlar ve bu durum kötü prognozu predikte eder (148). Malignansilerde hiperkalsemi için iki mekanizma söz konusudur: 1) kanser hücrelerinin etkilediği kemikten doğrudan osteolitik lokal kalsiyum serbestleşmesi; 2) tümör kaynaklı endokrin faktörlere bağlı olarak osteoklastik aktivitenin stimülasyonu. Bu mekanizmalar her ne kadar birbirlerinden farklı olsalar da neticede ortaya çıkan hiperkalsemi hafif ve asemptomatik olabileceği gibi, orta derecede ve bulantı/kusma, konstipasyon, kemik ağrısı ve yorgunlukla birlikte, ya da ciddi derecede ve konfüzyon/koma ile birlikte olabilir (149). Hiperkalseminin doğru şekilde derecelendirilebilmesi için serum kalsiyum konsantrasyonlarının hipotalbüminemi yönünden düzeltilmesi gerekebilir.

Solid tümörlerde primer kemik kanserleri ve metastatik meme ya da prostat kanserleri genel tümör yükü ile korele olacak şekilde osteolizi stimüle edebilirler. Solid olmayan tümörlerde metastaz olmasa da, multiple myelomada birçok immün ve immün olmayan yolak ile osteoliz uyarılabilir. Her iki yolak tipi de kemikten sekestre kalsiyum salınımına neden olur. Bu yolakların ortak merkezi osteoklastlar ve bunların öncülleri üzerindeki nükleer faktör-kB reseptör aktivatörü (RANK) ile osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücrelerinin yüzeyindeki RANK ligandları (RANKL) arasındaki etkileşimler üzerine kuruludur (150). Burada öne sürülen mekanizma paratiroid hormon (PTH) ve PTH ilişkili peptid (PTHrP) etkisi ile RANKL'ın reseptörü olan RANK'a bağlanması ve buna bağlı olarak da osteoklastik aktivitenin artışı ve lokal kalsiyum salınımıdır (149).

PTHrP ve 1,25-dihidroksi vitamin D'yi [1,25(OH)₂D] içeren tümör kökenli endokrin faktörler maligniteleredeki humoral hiperkalsemiden sorumludur. Daha nadir olarak primer paratiroid karsinomu ya da over kanserinde PTH salınımı görülür (151). PTHrP en sık olarak akciğer ya da baş boyun yassı hücreli karsinomlarından sekrete edilir, ancak renal hücreli, over, meme ve özefagus kanserlerinin tümünün PTHrP salınımına bağlı hiperkalsemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak, 1,25(OH)₂D en sık lenfoma hücrelerinden ya da PTH ile düzenlemeye tabi olmayan 1- α -hidroksilaz aktivitesi olan tümör ilişkili makrofajlardan salınmaktadır (152).

Malignitelerdeki hiperkalseminin tedavisi üriner kalsiyum ekskresyonunun artırılması ve kalsiyum kaynağının baskılanması üzerine odaklıdır. İlk sözü edilen amaç üriner kalsiyum ekskresyonu için salin kullanılarak yapılacak volüm ekspansiyonu ile başarılabilir. Önceleri rutin olarak saline ilave kullanılan furosemidin kanıtlanmış herhangi bir faydası bulunmamaktadır ve sadece volüm yüklenmesi olan olgularda tercih edilmelidir (153). Yukarıda ikinci bahsedilen amaca yönelik olarak ise zoledronik asit ya da pamidronat kullanımı ve bu şekilde osteoklast aktivitesinin baskılanması sağlanabilir. Zoledronat kullanımı ile akut renal tübüler hasar ve pamidronat kullanımı ile fokal segmental glomerüloskleroz varyantı gelişebileceği akılda tutulmalı ve özellikle önceden var olan kronik böbrek hastalığı durumlarında yüksek intravenöz dozların kullanımı esnasında dikkatli olunmalıdır. Malignite ilişkili kanserlerde doğrudan ilgili yolağı hedef alan tedavi seçeneklerinden biri denosumab gibi RANKL inhibitörlerinin kullanımıdır. Bu ajanların kemik metastazı olan kanserlerdeki iskelet ilişkili olayların tedavisinde bifosfonatlara üstün oldukları gösterilmiştir (154). Erken dönem sonuçlara göre ise özellikle bifosfonat dirençli olgularda hiperkalsemi tedavisinde faydalı oldukları kanıtlanmıştır (155).

2.12.5. Fosfor

Hipofosfatemi

Kanser hastalarında genellikle kemoterapi ilişkili olayların bir sonucu olarak hipofosfatemi gelişmektedir. Bu durum anoreksiye bağlı genel malnutrisyona bağlı olabileceği gibi ilaca bağlı proksimal tübülopati ve Fanconi sendromu gibi renal fosfat atılımına bağlı da olabilir. Daha önce belirtildiği gibi Fanconi sendromu sıklıkla ifosfamid ile ilişkilidir, ancak sisplatin ve imatinib kullanımı sırasında da görülebilir (156). Hipofosfatemi esnasında %5'den fazla fraksiyonel fosfat ekskresyonu renal fosfat atımı için tanı koydurucudur. Hipofosfateminin tedavisi fosfat replasmanına dayalıdır ve renal fosfat tüketimi durumlarında günlük birkaç grama kadar verilebilir.

Hipofosfateminin diğer nadir görülen bir nedeni, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) olan fosfatone bağımlı bir mekanizması olan tümörün indüklediği osteomalazidir. FGF-23 yolağının oynadığı rol daha önce yapılan çalışmalarda detaylarıyla ortaya konmuştur. Özetlemek gerekirse; FGF-23, ekspresyonu fosfat,

1,25(OH)2D ve diğerk faktörler tarafından sıkı şekilde düzenlenen fosfatürük bir ajandır. Tümörle indüklenen osteomalazide, FGF-23'ün alışılmış düzenleyici kontrol noktaları olmadan yapısal olarak salınımı kalıcı FGF-23 aktivasyonuna ve bunun neticesinde de ciddi fosfatüri, hipofosfatemi ve osteomalazi gelişimine neden olmaktadır. Bu sendrom ile ilişkili bazı maligniteler arasında hemanjioperisitomalar, dev hücreli tümörler ve osteoblastomlar yer almaktadır. Fosfat tüketimi medikal tedavinin yeterli olamayacağı kadar derin olabilir ve kesin tedavi cerrahi rezeksiyondur. Bu nedenle, bu tümörlerin tanısı için sensitivitesi yüksek, ancak spesifitesi düşük bir yöntem olan F-18 fluorodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri önerilmektedir (157).

Hiperfosfatemi

Hiperfosfatemi 3 patojenik mekanizma ile ortaya çıkabilir (158):

Aşırı fosfat alımı: Normal böbrek fonksiyonları varken aşırı fosfat alımı nadiren hiperfosfatemiye neden olur. Renal atılım mekanizması normal fosfat mekanizması olan insanlara sınırsız miktarlarda fosfat alabilmesini sağlar. Çoğunlukla hiperfosfatemi bozulmuş renal fosfat atılımı olan ve yüksek miktarda fosfat alımı olanlarda görülür (örneğin; böbrek yetmezliği, süt alkali sendromu) (158). Kısa dönemli yüksek miktarlarda fosfatın parenteral kullanılması da hiperfosfatemiye neden olabilir.

Azalmış fosfat atılımı: Böbrek fosfat atılımını azaltan çoğu ortak sebep akut veya kronik veya herhangi bir nedenle olan böbrek yetmezliğidir. Böbrek yetmezliği böbreğin fonksiyonlarının % 40-50'sini kaybetmesiyle gelişmeye başlar. Böbrek hücrelerinin fonksiyonlarının azalması fosfat dengesini sağlayacak olan yeterli fosfat atılımını sağlayamaz. Böylece hiperfosfatemi gelişir (159). Hipoparatiroidizm böbrek proksimal tubulünden geri emilimi inhibe ederek hiperfosfatemi geliştirir (160).

Hücreiçi ve hücre dışı arası fosfat değişimi: Tek başına bu patolojik mekanizma nadir hiperfosfatemi yapar ama bozulmuş renal atılımda hiperfosfatemiye şiddetlendirebilir. Rabdomiyolizis ve tümör lizisin de içinde bulunduğu bu klinik durumlar hiperfosfatemiye neden olan önde gelen mekanizmalardır. Nadiren hücre dışı fosfat değişimleri insülin eksikliği ve akut asidoz neticesi gelişir (158).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı

Çalışma Van Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2014- 31 Aralık 2018 tarihleri arasında akut lösemi tanısı alan hastaların dosyalarının hastane kayıtlarından retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın evreni

Araştırmanın evrenini, Van Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Polikliniği'nde 1 Ocak 2014- 31 Aralık 2018 tarihleri arasında ALL ya da AML tanısı alan 0-18 yaş arası hastalar oluşturmuştur.

Dahil etme kriterleri

- ✓ Belirlenen tarihlerde başvuran 0-18 yaş arası AML ve ALL hastaları çalışmaya dahil edilmiştir

Dışlama kriterleri

- ✓ Daha önce bilinen metabolik bozukluğu, kronik hastalığı olan,
- ✓ Karaciğer ya da böbrek fonksiyonlarını etkileyen ilaç kullanan,
- ✓ Takipler sırasında ex olan,
- ✓ Tedaviyi reddeden hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Verilerin Toplanması ve Veri Toplama Aracı

Veriler hastaların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile veri toplama formuna kaydedilmiştir. İlgili araştırma görevlisi ve tez danışmanı tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan veri toplama formunda hastaların kaydedilen değişkenleri şu şekildedir:

- ✓ Bazı sosyodemografik özellikleri (cinsiyet, yaş),
- ✓ Fizik muayene bulguları (hepatomegali, splenomegali)
- ✓ Moleküler genetik inceleme sonuçları
- ✓ Lösemi tipi, immün fenotip
- ✓ Risk grubu

- ✓ Tedavi başlangıcında laboratuvar bulguları
- ✓ Uygulanan tedavi protokolleri ve kullanılan ilaçlar
- ✓ Tedaviler sırasında karşılaşılan elektrolit bozukluğu sıklıkları (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor)
- ✓ Takipler sırasında relaps gelişme ya da ex olma durumu

3.4. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışmanın yapılabilmesi için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve hastane başhekimliği ve ilgili anabilim dallarından sözlü ve yazılı izin alınmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 21.0 paket programında gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sürekli sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler gibi merkez ve yaygınlık ölçütleri ile gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile istatistiksel olarak ve histogram ile görsel olarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan sürekli sayısal değişkenlerin ikili gruplar arasında karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, p değerinin 0,05'in altında olması sınır kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

1 Ocak 2014- 31 Aralık 2018 tarihleri arasında takip edilen 95 hastanın 6'sı erken dönemde ex olduğu için 2'si dış merkeze sevk edildiği için, 1'i erken relaps geliştiği için, 1'inin tedavisi dış merkezde başladığı için toplam 10 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Kalan 85 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Hastaların %58,8'i (n=50) erkek, %41,2'si (n=35) kızdır. İmmün fenotip değerlendirildiğinde kişilerin %81,2'si (n=69) ALL, %18,8'i (n=16) AML'dir. ALL tanılı 69 hastanın %81,2'si (n=56) B Cell ALL, %18,8'i (n=13) T Cell ALL'dir. AML tanılı 16 hastanın %31,3'ü (n=5) M1, %25,0'ı (n=4) M2, %18,8'i (n=3) M3, %6,2'si (n=1) M4, %6,2'si (n=1) M6 ve %12,5'i (n=2) M7 tiptedir.

Tablo 11. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarının cinsiyet ve immün fenotiplerinin dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Sayı (n=85)	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	50	58,8
Kız	35	41,2
İmmün Fenotip		
AML	16	18,8
M1	5	31,3
M2	4	25,0
M3	3	18,8
M4	1	6,2
M6	1	6,2
M7	2	12,5
ALL	69	81,2
T Cell ALL	13	18,8
B Cell ALL	56	81,2
Pre-B Cell ALL	49	71,0
Matür B Cell ALL	2	2,9
Pro-B Cell ALL	2	2,9
Early Pre-B Cell ALL	2	2,9
İmmatür B-Cell ALL	1	1,5

Tablo 12. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedavi protokollerin dağılımı (Van, 2020)

Tedavi protokolleri	Sayı	Yüzde
ALL (n=69)		
ALL-IC BFM 2009	54	78,3
BFM TRALL 2000	15	21,7
AML (n=16)		
AML BFM 2004	8	50,0
AML BFM 2013	5	31,3
AML BFM 2004 FAB M3	1	6,3
BFM TRALL 2000	1	6,3
COG AML DOWN	1	6,3

ALL hastalarının %78,3'üne (n=54) ALL-IC BFM 2009, %21,7'sine (n=15) BFM TRALL 2000 tedavi protokolleri verilmiştir. AML hastalarının %50'sine (n=8) AML BFM 2004, %31,3'üne (n=5) AML BFM 2013, %6,3'üne (n=1) AML BFM 2004 FAB M3, %6,3'üne (n=1) BFM TRALL 2000, %6,3'üne (n=1) COG AML DOWN tedavi protokolleri uygulanmıştır.

Tablo 13. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında lösemi tipine göre cinsiyet, yaş, risk grubu, hepatomegali ve splenomegali saptanma durumunun dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	ALL (n=69)		AML (n=16)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet					
Erkek	39	56,5	11	68,8	0,371
Kız	30	43,5	5	31,3	
Hepatomegali					
Negatif	27	39,1	8	50,0	0,426
Pozitif	42	60,9	8	50,0	
Splenomegali					
Negatif	34	49,3	10	62,5	0,340
Pozitif	35	50,7	6	37,5	
Yaş (yıl)	Ort±SS:7,4±5,2 Ortanca: 5,3 Min-max:0,5-17,4		Ort±SS:8,2±5,5 Ortanca: 7,0 Min-max: 0,2-17,5		0,555*

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Diğer analizlerde Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır.

ALL hastalarının %56,5'i erkek, %43,5'i kız, yaş ortalaması 7,4±5,2'dir. AML hastalarının %68,8'i (n=11) erkek, %31,3'ü (n=5) kız, yaş ortalaması 8,2±5,5'tir. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş bakımından anlamlı fark yoktur (p>0,05).

ALL hastalarının %60,9'unda (n=42) hepatomegali, %50,7'sinde (n=35) splenomegali saptanmışken, AML hastalarının %50,0'ında (n=8) hepatomegali, %37,5'inde (n=6) splenomegali saptanmıştır (p=0,340).

Tablo 14. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında lösemi tipine göre moleküler genetik inceleme sonuçlarının dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	ALL (n=69)		AML (n=16)		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Translokasyon (9;22)					
Negatif	62	89,9	10	62,6	-
Pozitif	6	8,7	-	-	
(12;21) TEL-AML1					
Negatif	55	79,7	6	37,5	-
Pozitif	13	18,8	-	-	
Translokasyon (4;11)					
Negatif	66	95,7	6	37,5	-
Pozitif	2	2,9	-	-	
11q23					
Negatif	39	56,5	3	18,8	-
Pozitif	-	-	-	-	
Translokasyon (8;14)					
Negatif	8	11,6	2	12,5	-
Pozitif	1	1,4	-	-	
Translokasyon (15;17)					
Negatif	15	21,7	12	75,0	
Pozitif	-	-	3	18,8	
İnv (16)					
Negatif	7	10,1	14	87,5	-
Pozitif	-	-	-	-	
Auer Cisimciği					
Negatif	-	-	-	-	-
Pozitif	-	-	1	6,3	
Translokasyon (8;21)					
Negatif	9	13,0	9	56,3	-
Pozitif	-	-	4	25,0	
Translokasyon(1;19)					
Negatif	9	13,0	-	-	-
Pozitif	-	-	-	-	-

Gruplara düşen test sonucu pozitif kişi sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel analiz yapılamamıştır

ALL hastalarının %8,7'si (n=6) t(9;22), %18,8'i (n=13) (12;21) TEL-AML1, %2,9'u (n=2) t(4;11), %1,4'ü (n=1) t(8;14) pozitiftir.

AML hastalarının %18,8'i (n=3) t(15;17), %6,3'ü (n=1) Auer Cisimciği, %25,0'ı (n=4) t(8;21) pozitiftir.

Hastaların hiçbirinde 11q23 ve inv(16) pozitifliği saptanmamıştır. Sadece 1 hasta FLT3 pozitiftir.

Tablo 15. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında lösemi tipine relaps ve ex görülme sıklığının dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	ALL (n=69)		AML (n=16)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Relaps gelişme durumu					
Var	10	14,5	1	6,3	0,681
Yok	59	85,5	15	94,8	
Şu anki durum					
Ex	8	11,6	2*	12,5	1,00
Hayatta	61	88,4	14	87,5	

Fisher Exact test kullanılmıştır

*AML (M2) grubunda bir hasta araç içi trafik kazası nedeniyle ex olmuştur.

ALL hastalarının %14,5'inde (n=10) relaps gelişmiştir, %11,6'sı (n=8) ex olmuştur. AML hastalarının %6,3'ünde (n=1) relaps gelişmiş, 1'i araç içi trafik kazası olmak üzere %12,5'i (n=2) ex olmuştur. Gruplar arasında relaps ve ex sıklığı açısından anlamlı fark yoktur (p>0,05).

Tablo 16. Çocukluk çağı akut lösemilerin immün tipine göre risk grubunun dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	SRG		MRG		HRG	
	Sayı	Yüzde	Sayı)	Yüzde	Sayı	Yüzde
İmmün Fenotip						
AML (n=16)	5	31,3	-	-	11	68,7
ALL (69)	12	17,4	38	55,1	19	27,5
Pre-B Cell ALL (n=49)	12	24,5	24	49,0	13	26,5
Matür B Cell ALL (n=2)	-	-	2	100,0	-	-
Early Pre-B Cell ALL (n=2)			2	100,0		
Pro-B Cell ALL (n=2)	-	-	2	100,0	-	-
İmmatür B-Cell ALL (n=1)	-	-	-	-	1	100,0
T Cell ALL (n=13)	-	-	8	61,5	5	38,5

SRG: Standart Risk Grubu, MRG: Orta Risk Grubu, HRG: Yüksek Risk Grubu
Satır yüzdesi verilmiştir.

Risk grupları incelendiğinde, AML hastalarının %68,2'si (n=11) HRG, %31,3'ü (n=5) SRG, ALL hastalarının %27,5'i (n=19) HRG, %17,4'ü (n=12) SRG grubundadır.

Tablo 17. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında lösemi tipine göre başlangıç laboratuvar bulgularının dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	ALL (n=69)					AML (n=16)					P
	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max	
Klor	105,39	2,62	106,00	98,00	112,00	105,07	2,25	105,00	102,00	111,00	0,444
Potasyum	4,08	0,62	4,10	0,80	5,70	3,91	1,18	4,10	0,30	5,30	0,986
Sodyum	136,68	2,50	137,00	129,00	142,00	136,00	1,89	136,00	133,00	140,00	0,222
Magnezyum	2,07	0,24	2,05	1,50	2,70	2,17	0,14	2,20	2,00	2,40	0,067
Kalsiyum	10,55	10,59	9,20	7,70	97,00	9,23	0,70	9,30	7,80	10,40	0,991
LDH	1462,30	2047,35	758,00	156,00	9865,00	864,20	561,12	725,00	267,00	2437,00	0,893
Direkt Bilirubin	0,21	0,14	0,20	0,10	0,60	0,22	0,23	0,10	0,10	1,00	0,499
Total Bilirubin	0,50	0,32	0,40	0,20	1,60	0,60	0,60	0,40	0,20	2,60	0,836
AST	47,70	46,65	33,00	11,00	264,00	24,13	11,00	19,00	13,00	46,00	0,006
ALT	22,13	24,26	15,00	6,00	169,00	10,20	2,73	9,00	6,00	16,00	0,006
Ürik Asit	5,78	3,74	4,80	1,20	23,30	4,07	1,31	3,90	2,00	6,80	0,102
Kreatinin	0,59	0,21	0,50	0,30	1,40	0,56	0,12	0,50	0,40	0,80	0,812
Üre	25,14	10,55	23,00	1,90	55,00	21,80	9,57	21,00	9,00	40,00	0,298
Albümin	4,93	6,38	3,90	0,60	40,00	3,87	0,38	3,80	3,10	4,50	0,980
Fosfor	4,22	1,15	4,20	0,90	6,90	4,50	0,99	4,30	3,20	6,40	0,547
Platelet	70355,07	75224,91	38000,00	5000,00	386000,00	28373,33	28252,02	22000,00	4600,00	104000,00	0,011
Hemoglobin	8,23	2,53	7,90	3,20	14,30	8,02	2,75	7,50	3,50	15,20	0,599
WBC	44359,71	85047,54	7800,00	400,00	388500,00	64696,00	106768,37	15600,00	800,00	401000,00	0,285

Mann

Whitney

U

testi

kullanılmıştır.

Hastaların tanı anındaki kan değerleri incelendiğinde ALL hastalarının AST, ALT ve platelet düzeylerinin AML hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Referans aralıklara göre bu değerler gruplandırıldığında ise,

- ✓ ALL hastalarının %53,6'sının (n=37), AML hastalarının %26,7'sinin (n=4) AST verilerinin normal sınırların üzerinde olduğu,
- ✓ ALL hastalarının %11,6'sının (n=8) ALT değeri normal sınırın üzerinde iken, AML hastalarının hiçbirinin ALT değerinin normal sınırın üzerinde olmadığı,
- ✓ ALL hastalarının %81,2'sinin (n=56), AML hastalarının tamamının (n=16) platelet düzeyinin normal sınırın altında olduğu gözlemlendi.

Gruplara düşen kişi sayısı yetersiz olduğu için istatistiksel analiz gerçekleştirilemedi.

Tablo 18. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında lösemi tipine göre başlangıç laboratuvar bulgularının referans aralıklara göre dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	ALL						AML						P
	Düşük		Normal		Yüksek		Düşük		Normal		Yüksek		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Klor	-	-	57	82,6	12	17,4	-	-	14	93,3	1	6,7	-
Potasyum	9	13,0	58	84,1	2	2,9	2	13,3	12	80,0	1	6,7	-
Sodyum	12	17,4	57	82,6	-	-	2	13,3	13	86,7	-	-	-
Magnezyum	1	1,5	66	97,1	1	1,5	-	-	15	100,0	-	-	-
Kalsiyum	22	31,9	45	65,2	2	2,9	5	33,3	10	66,7	-	-	-
LDH	-	-	16	23,2	53	76,8	-	-	2	13,3	13	86,7	-
Direkt Bilirübin	-	-	65	94,2	4	5,8	-	-	14	93,3	1	6,7	-
Total Bilirübin	16	23,2	51	73,9	2	2,9	3	20,0	11	73,3	1	6,7	-
AST	-	-	32	46,4	37	53,6	-	-	11	73,3	4	26,7	0,058
ALT	-	-	61	88,4	8	11,6	-	-	15	100,0	-	-	-
Ürik Asit	20	29,0	33	47,8	16	23,2	6	40,0	9	60,0	-	-	-
Kreatinin	37	53,6	30	43,5	2	2,9	9	60,0	6	40,0	-	-	-
Üre	4	5,8	55	79,7	10	14,5	2	13,3	11	73,3	2	13,3	-
Glukoz (tokluk)	-	-	42	60,9	27	39,1	-	-	8	53,3	7	46,7	0,590
Albümin	9	14,1	53	82,8	2	3,1	2	13,3	13	86,7	-	-	-
Fosfor	12	17,4	57	82,6	-	-	2	13,3	13	86,7	-	-	-
Platelet	56	81,2	13	18,8	-	-	15	100,0	-	-	-	-	-
Hemoglobin	57	82,6	12	17,4	-	-	13	86,7	2	13,3	-	-	-
WBC	22	31,9	18	26,1	29	42,0	3	20,0	2	13,3	10	66,7	-

Pearson's Ki-kare testi kullanılmıştır, diğer analizlerde gruplara düşen kişi sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Tablo 19. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedavi sürelerinin dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Süre (gün)				
	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max
ALL hastaları					
P1A	33,52	3,79	32,00	31,00	56,00
P1B	31,89	10,88	28,00	30,00	79,00
HR1	22,70	7,42	21,00	12,00	47,00
HR2	21,94	8,23	20,00	14,00	33,00
HR3	26,21	9,51	24,00	14,00	93,00
2. HR1	24,29	7,42	24,00	14,00	55,00
2. HR2	27,21	8,37	22,00	17,00	70,00
2. HR3	22,50	5,47	22,50	12,00	40,00
PM	58,58	6,80	56,00	37,00	74,00
PII	61,70	12,67	59,00	43,00	117,00
AML hastaları					
AIE	7,86	1,10	7,50	7,00	10,00
HAM	2,90	0,32	3,00	2,00	3,00
AI	5,23	0,44	5,00	5,00	6,00
haM	5,14	0,77	5,00	3,00	6,00
HAE	4,69	0,75	5,00	4,00	6,00

Hastalara uygulanan tedavi sürelerinin dağılımı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 20. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarında lösemi tipine göre elektrolit bozukluğu görülme sıklığının dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	ALL (n=69)		AML (n=16)		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hipokalemi	65	94,2	12	75,0	0,086
Hiponatremi	69	100,0	13	81,3	0,055
Hipokalsemi	66	95,7	13	81,3	0,152
Hipomagnezemi	42	60,9	7	43,8	0,212
Hipofosfatemi	67	97,1	14	87,5	0,159
Hiperkalemi	16	23,2	-	-	0,034
Hipernatremi	3	4,3	1	6,3	0,771
Hiperkalsemi	4	5,8	-	-	0,039
Hipermagnezemi	10	14,5	1	6,3	0,265
Hiperfosfatemi	20	29,0	3	18,8	0,360

ALL hastalarının %94,2'sinde (n=65) hipokalemi, %100,0'ında (n=69) hiponatremi, %95,7'sinde (n=66) hipokalsemi, %60,9'unda (n=42) hipomagnezemi, %97,1'inde (n=67) hipofosfatemi görülmüştür.

AML hastalarının %75,0'ında (n=12) hipokalemi, %81,3'ünde (n=13) hiponatremi, %81,3'ünde (n=13) hipokalsemi, %43,8'inde (n=7) hipomagnezemi, %87,5'inde (n=14) hipofosfatemi görülmüştür.

ALL hastalarının %23,2'sinde (n=16) hiperkalemi, %4,3'ünde (n=3) hipernatremi, %5,8'inde (n=4) hiperkalsemi, %14,5'inde (n=10) hipermagnezemi, %29,0'ında (n=20) hiperfosfatemi görülmüştür.

AML hastalarının %6,3'ünde (n=1) hipernatremi, %6,3'ünde (n=1) hipermagnezemi, %18,8'inde (n=3) hiperfosfatemi görülmüştür.

Tablo 21. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında elektrolit düşüklüğü görülme sıklığının dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Düşüklüğü görülen elektrolit									
	Na		Ca		K		Mg		P	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ALL										
P1A (n=69)	68	98,6	62	89,9	47	68,1	25	36,2	46	66,7
P1B (n=68)	37	54,4	20	29,4	22	32,4	16	23,5	22	32,4
HR1 (n=19)	15	78,9	9	47,4	14	73,7	6	31,6	13	68,4
HR2 (n=19)	13	68,4	10	52,6	11	57,9	7	36,8	14	73,7
HR3 (n=19)	12	63,2	6	31,6	11	57,9	4	21,1	18	94,7
2. HR1 (n=14)	11	78,6	5	35,7	7	50,0	1	7,1	9	64,3
2. HR2 (n=14)	8	57,1	10	71,4	10	71,4	4	28,6	9	64,3
2. HR3 (n=13)	7	53,8	2	15,4	5	38,5	4	30,8	6	46,2
PM (n=50)	18	36,0	5	10,0	9	18,0	3	6,0	7	14,0
PII (n=61)	58	95,1	40	65,6	38	62,3	21	34,4	41	67,2
AML										
AIE (n=14)	11	78,6	10	71,4	11	78,6	4	28,6	14	100,0
HAM (n=10)	7	70,0	2	20,0	4	40,0	2	20,0	4	40,0
AI (n=13)	5	38,5	5	38,5	5	38,5	1	7,7	2	15,4
haM (n=14)	4	28,6	1	7,1	3	21,4	2	14,3	1	7,1
HAE (n=13)	6	46,2	1	7,7	5	38,5	1	7,7	4	30,8

ALL hastalarında en sık elektrolit düşüklükleri;

- ✓ Hiponatremi; %98,6 (n=68) P1A, %95,1 (n=58) PII, %78,8 (n=15) HR1,
- ✓ Hipokalsemi; %89,9 (n=62) P1A, %71,4 (n=10) 2.HR 2, %65,6 (n=40) PII,
- ✓ Hipokalemi; %73,7 (n=14) HR 1, %71,4 (n=10) 2.HR 2, %68,1 (n=47) P1A,
- ✓ Hipomagnezemi; %36,8 (n=7) HR 2, %36,2 (n=25) P1A, %34,4 (n=21) PII,
- ✓ Hipofosfatemi; %94,7 (n=18) HR 3, %73,7 (n=14) HR 2, %68,4 (n=13) HR 1'de görülmüştür.

AML hastalarında bütün elektrolit düşüklükleri en sık AIE'de görülmüştür;

- ✓ Hiponatremi %78,6 (n=11),
- ✓ Hipokalsemi %71,4 (n=10),
- ✓ Hipokalemi %78,6 (n=11),
- ✓ Hipomagnezemi %28,6 (n=4),
- ✓ Hipofosfatemi %100 (n=14).

Tablo 22. Çocukluk çağı ALL hastalarına uygulanan tedaviler arasında elektrolit düşüklüğü görülme sıklığının karşılaştırması (p değerleri) (Van, 2020)

ALL	K	Na	Ca	Mg	P
P1A - P1B	<0,001	<0,001	<0,001	0,101	<0,001
P1A - HR1	0,630	0,038	<0,001	0,701	0,885
P1A - HR2	0,419	0,005	0,002	0,961	0,545
P1A - HR3	0,419	0,002	<0,001	0,276	0,018
P1A - 2. HR1	0,211	0,071	<0,001	0,054	1,000
P1A - 2. HR2	1,000	0,002	0,084	0,761	1,000
P1A - 2. HR3	0,020	0,001	<0,001	1,000	0,029
P1A - PM	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P1A - PII	0,487	0,266	0,001	0,830	0,947
P1B - HR1	<0,001	0,028	0,158	0,497	0,003
P1B - HR2	0,044	0,253	0,068	0,275	<0,001
P1B - HR3	0,044	0,488	0,857	1,000	<0,001
P1B - 2. HR1	0,224	0,137	0,651	0,280	0,035
P1B - 2. HR2	0,014	0,851	0,005	0,736	0,035
P1B - 2. HR3	0,676	0,764	0,497	0,726	0,356
P1B - PM	0,068	0,043	0,005	0,011	0,014
P1B - PII	<0,001	<0,001	<0,001	0,171	<0,001
HR1 - HR2	0,298	0,476	0,745	0,732	0,720
HR1 - HR3	0,298	0,714	0,313	0,714	0,090
HR1 - 2. HR1	0,157	0,979	0,498	0,195	1,000
HR1 - 2. HR2	0,886	0,178	0,286	1,000	1,000
HR1 - 2. HR3	0,037	0,133	0,128	1,000	0,202
HR1 - PM	<0,001	0,002	0,002	0,011	<0,001
HR1 - PII	0,337	0,098	0,160	0,817	0,921
HR2 - HR3	1,000	0,732	0,179	0,476	0,180
HR2 - 2. HR1	0,652	0,698	0,325	0,098	0,707
HR2 - 2. HR2	0,486	0,507	0,310	0,719	0,707
HR2 - 2. HR3	0,270	0,404	0,062	1,000	0,108
HR2 - PM	0,001	0,010	<0,001	0,008	0,108
HR2 - PII	0,733	0,016	0,318	0,848	0,582
HR3 - 2. HR1	0,652	0,323	0,804	0,366	0,062
HR3 - 2. HR2	0,486	0,727	0,037	0,695	0,062
HR3 - 2. HR3	0,270	0,599	0,268	0,684	0,003
HR3 - PM	0,001	0,036	0,060	0,085	<0,001
HR3 - PII	0,733	0,005	0,006	0,397	0,018
2. HR1 - 2. HR2	0,440	0,420	0,128	0,123	1,000
2. HR1 - 2. HR3	0,543	0,236	0,385	0,104	0,449
2. HR1 - PM	0,027	0,006	0,057	1,000	<0,001
2. HR1 - PII	0,404	0,075	0,029	0,003	1,000
2. HR2 - 2. HR3	0,128	0,863	<0,001	1,000	0,449
2. HR2 - PM	<0,001	0,155	<0,001	0,072	<0,001
2. HR2 - PII	0,759	0,001	0,763	0,665	1,000
2. HR3 - PM	0,160	0,247	0,627	0,028	0,028
2. HR3 - PII	0,109	0,001	0,001	1,000	0,162
PM - PII	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

ALL hastalarında hipokalemi;

- ✓ P1A ile P1B, 2.HR3, PM,
- ✓ P1B ile HR1, HR2, HR3, 2.HR2, PII,
- ✓ HR1 ile 2.HR3, PM,
- ✓ HR2 ile PM,
- ✓ HR3 ile PM,
- ✓ 2.HR1 ile PM
- ✓ 2.HR2 ile PM
- ✓ PM ile PII tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı sıklıkta görülmüştür ($p<0,05$).

ALL hastalarında hiponatremi;

- ✓ P1A ile P1B, HR1, HR2, HR3, 2.HR2, 2.HR3, PM,
- ✓ P1B ile HR1, PM, PII
- ✓ HR1 ile PM,
- ✓ HR2 ile PM, PII,
- ✓ HR3 ile PM, PII,
- ✓ 2.HR1 ile PM,
- ✓ 2.HR2 ile PII,
- ✓ 2.HR3 ile PII,
- ✓ PM ile PII tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı sıklıkta görülmüştür ($p<0,05$).

ALL hastalarında hipokalsemi;

- ✓ P1A ile P1B, HR1, HR2, HR3, 2.HR1, 2.HR3, PM, PII
- ✓ P1B ile 2. HR2, PM, PII
- ✓ HR1 ile PM,
- ✓ HR2 ile PM,
- ✓ HR3 ile 2.HR2, PII,
- ✓ 2.HR1 ile PII,
- ✓ 2.HR2 ile 2.HR3, PM,
- ✓ 2.HR3 ile PII,

- ✓ PM ile PII tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı sıklıkta görülmüştür ($p<0,05$).

ALL hastalarında hipomagnezemi;

- ✓ 2.HR1 ile PII,
- ✓ PM ile P1A, P1B, HR1, HR2, 2.HR3, PII tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı sıklıkta görülmüştür ($p<0,05$).

ALL hastalarında hipofosfatemi;

- ✓ P1A ile P1B, HR3, 2.HR3,
- ✓ P1B ile HR1, HR2, HR3, 2.HR1, 2.HR2, PII,
- ✓ HR3 ile 2.HR3, PII,
- ✓ PM ile P1A, P1B, HR1, HR3, 2.HR1, 2HR2, 2.HR3, PII tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı sıklıkta görülmüştür ($p<0,05$).

Çalışmada tedaviler sırasında karşılaşılan elektrolit yüksekliklerinin sayısı az olduğu için gruplar arası istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Tablo 23. Çocukluk çağı AML hastalarına uygulanan tedaviler arasında elektrolit düşüklüğü görülme sıklığının karşılaştırması (p değerleri) (Van, 2020)

AML	Hipokalemi	Hiponatremi	Hipokalsemi	Hipomagnezemi	Hipofosfatemi
AIE-HAM	0,092	0,665	0,003	0,624	0,002
AIE-AI	0,054	0,054	0,069	0,140	<0,001
AIE-haM	0,007	0,002	0,001	0,648	<0,001
AIE-HAE	0,054	0,120	0,001	0,326	<0,001
HAM-AI	0,940	0,214	0,405	0,560	0,182
HAM-haM	0,393	0,028	0,372	0,716	0,053
HAM-HAE	0,940	0,234	0,560	0,560	0,685
AI-haM	0,420	0,695	0,046	0,580	0,497
AI-HAE	1,000	0,691	0,039	1,000	0,344
haM-HAE	0,420	0,440	0,957	0,580	0,165

AML hastalarında

- ✓ Hipokalemi: AIE ile haM,
- ✓ Hiponatremi: haM ile AIE, HAM,
- ✓ Hipokalsemi: AIE ile HAM, haM, HAE, ayrıca AI ile HAE
- ✓ Hipofosfatemi: AIE ile HAM, AI, haM, HAE tedavileri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı sıklıkta görülmüştür (p<0,05).

Tablo 24. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında elektrolit yüksekliği görülme sıklığının dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Yüksekliği görülen elektrolit									
	Na		Ca		K		Mg		P	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ALL										
P1A (n=69)	1	1,4	2	2,9	7	10,1	4	5,8	11	15,9
P1B (n=68)	1	1,5	1	1,5	7	10,3	2	2,9	5	7,2
HR1 (n=19)	1	5,3	-	-	1	5,3	-	-	2	2,9
HR2 (n=19)	-	-	-	-	1	5,3	-	-	1	5,3
HR3 (n=19)	-	-	-	-	1	5,3	1	5,3	-	-
2. HR1 (n=14)	-	-	-	-	2	14,3	-	-	-	-
2. HR2 (n=14)	-	-	1	7,1	1	7,1	-	-	1	7,1
2. HR3 (n=13)	-	-	1	7,7	1	7,7	1	7,7	-	-
PM (n=50)	-	-	2	4,0	5	10,0	1	2,0	6	12,0
PII (n=61)	1	1,6	2	3,3	11	18,0	5	8,2	4	8,0
AML										
AIE (n=14)	1	7,1	-	-	-	-	-	-	3	21,4
HAM (n=10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AI (n=13)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
haM (n=14)	-	-	1	7,1	-	-	1	7,1	-	-
HAE (n=13)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ALL hastalarında en sık elektrolit yükseklikleri;

- ✓ Hipernatremi; %5,3 (n=1) HR1, %1,5 (n=1) P1B, %1,4 (n=1) P1A,
- ✓ Hiperkalsemi; %7,7 (n=1) 2.HR3, %7,1 (n=1) 2.HR 2, %4,0 (n=2) PM,
- ✓ Hiperkalemi; %18,0 (n=11) PII, %14,3 (n=2) 2.HR1, %10,3 (n=7) P1B,
- ✓ Hipermagnezemi; %8,2 (n=5) PII, %7,7 (n=1) 2.HR3, %5,8 (n=4) P1A,
- ✓ Hiperfosfatemi; %15,9 (n=11) P1A, %12,0 (n=6) PM, %8,0 (n=4) PII'de görülmüştür.

AML hastalarında görülen elektrolit yükseklikleri;

- ✓ Hipernatremi %7,1 (n=1) AIE,
- ✓ Hiperkalsemi %7,1 (n=11) haM,
- ✓ Hipermagnezemi %7,1 (n=1) haM,
- ✓ Hiperfosfatemi %21,4 (n=3) AIE'de görülmüştür.

Tablo 25. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında hiponatremi görülme sayısının dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Hiponatremi görülme sayısı				
	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max
ALL					
P1A	9,51	7,93	8,00	0,00	49,00
P1B	1,63	2,73	1,00	0,00	18,00
HR1	0,29	0,62	0,00	0,00	3,00
HR2	6,10	13,56	4,00	0,00	110,00
HR3	3,58	4,38	2,00	0,00	16,00
2. HR1	2,39	3,84	1,00	0,00	16,00
2. HR2	2,06	2,65	1,50	0,00	11,00
2. HR3	2,33	4,46	1,00	0,00	19,00
PM	2,50	4,83	0,00	0,00	19,00
PII	2,44	7,47	0,00	0,00	32,00
AML					
AIE	6,23	7,15	4,00	0,00	26,00
HAM	0,89	0,93	1,00	0,00	3,00
AI	0,77	1,17	0,00	0,00	4,00
haM	0,31	0,48	0,00	0,00	1,00
HAE	0,91	0,83	1,00	0,00	2,00

ALL hastalarında en fazla sıklıkta hiponatremiye girilen ilk üç tedavi ve bu tedavilerde kişilerin girdiği hiponatremi sayı ortalaması şu şekildedir:

- ✓ P1A:9,51±7,93,
- ✓ HR2: 6,10±13,56,
- ✓ HR3:3,58±4,38

AML hastalarında ise;

- ✓ AIE: 6,23±7,15,
- ✓ HAE: 0,91±0,83,
- ✓ HAM: 0,89±0,93

Ek olarak AIE’de 1 hastada, P1A’da 1 hastada, P1B’de 1 hastada, PII’da 1 hastada, 1.HR1’de 1 hastada 1’er defa olmak üzere hipernatremi görülmüştür.

Tablo 26. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında hipokalemi görülme sayısının dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Hipokalemi görülme sayısı				
	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max
ALL					
P1A	3,75	5,09	2,00	0,00	25,00
P1B	0,92	1,66	0,00	0,00	9,00
HR1	0,30	0,94	0,00	0,00	6,00
HR2	2,71	4,71	1,00	0,00	31,00
HR3	2,58	3,66	1,00	0,00	14,00
2. HR1	1,42	2,01	1,00	0,00	7,00
2. HR2	1,63	2,45	1,00	0,00	9,00
2. HR3	1,32	2,14	0,00	0,00	7,00
PM	1,47	1,95	1,00	0,00	7,00
PII	0,26	0,56	0,00	0,00	2,00
AML					
AIE	3,73	4,80	2,00	0,00	17,00
HAM	0,82	1,54	0,00	0,00	5,00
AI	0,91	1,51	0,00	0,00	5,00
haM	0,36	,67	0,00	0,00	2,00
HAE	0,73	1,01	0,00	0,00	3,00

ALL hastalarında en fazla sıklıkta hipokalemiye girilen ilk üç tedavi ve bu tedavilerde kişilerin girdiği hipokalemi sayı ortalaması şu şekildedir:

- ✓ P1A:3,75±5,09,
- ✓ HR2: 2,71±4,71,
- ✓ HR3:2,58±3,66

AML hastalarında ise;

- ✓ AIE: 3,73±4,80,

- ✓ AI: 0,91±1,51,
- ✓ HAM: 0,82±1,54

Ayrıca P1A'da 7 hastada, P1B'de 7 hastada, PM'de 5 hastada, PII'da 8 hastada, 1.HR1'de 1 hastada, 1.HR2'de 1 hastada, 1.HR3'de 1 hastada, 2.HR1'de 2 hastada, 2.HR2'de 1 hastada ve 2.HR3'de 1 hastada hiperkalemi saptanmıştır.

Tablo 27. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında hipokalsemi görülme sayısının dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Hipokalsemi görülme sayısı				
	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max
ALL					
P1A	7,38	7,34	5,00	0,00	27,00
P1B	0,49	1,01	0,00	0,00	6,00
HR1	0,13	0,66	0,00	0,00	5,00
HR2	2,40	2,89	1,00	0,00	13,00
HR3	2,50	3,29	1,00	0,00	9,00
2. HR1	0,82	0,88	1,00	0,00	3,00
2. HR2	1,18	2,40	0,00	0,00	9,00
2. HR3	0,65	1,11	0,00	0,00	3,00
PM	1,94	2,25	2,00	0,00	8,00
PII	0,41	1,00	0,00	0,00	3,00
AML					
AIE	5,17	7,57	2,00	0,00	24,00
HAM	0,33	0,89	0,00	0,00	3,00
AI	0,42	0,67	0,00	0,00	2,00
haM	0,17	0,58	0,00	0,00	2,00
HAE	0,17	0,58	0,00	0,00	2,00

ALL hastalarında en fazla sıklıkta hipokalsemiye girilen ilk üç tedavi ve bu tedavilerde kişilerin girdiği hipokalsemi sayı ortalaması şu şekildedir:

- ✓ P1A: 7,38±7,34,
- ✓ HR3: 2,50±3,29,
- ✓ HR2: 2,40±2,89,

AML hastalarında ise;

- ✓ AIE: 5,17±7,57,
- ✓ AI: 0,42±0,67,
- ✓ HAM: 0,33±0,89

Ayrıca haM'da 1 hastada, P1A'da 2 hastada, P1B'de 2 hastada, PM'de 2 hastada, PII'da 2 hastada, 2.HR2'de 1 hastada hiperkalsemi görülmüştür.

Tablo 28. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında hipomagnezemi görülme sayısının dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Hipomagnezemi görülme sayısı				
	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max
ALL					
P1A	2,93	4,75	1,00	0,00	20,00
P1B	0,91	1,88	0,00	0,00	8,00
HR1	0,29	1,65	0,00	0,00	11,00
HR2	1,58	2,31	1,00	0,00	9,00
HR3	1,53	2,40	0,00	0,00	7,00
2. HR1	1,29	2,14	0,00	0,00	8,00
2. HR2	0,94	2,49	0,00	0,00	10,00
2. HR3	0,12	0,49	0,00	0,00	2,00
PM	0,47	0,87	0,00	0,00	3,00
PII	0,41	1,00	0,00	0,00	4,00
AML					
AIE	0,86	0,90	1,00	0,00	2,00
HAM	0,43	0,79	0,00	0,00	2,00
AI	0,14	0,38	0,00	0,00	1,00
haM	0,43	0,79	0,00	0,00	2,00
HAE	0,14	0,38	0,00	0,00	1,00

ALL hastalarında en fazla sıklıkta hipomagnezemiye girilen ilk üç tedavi ve bu tedavilerde kişilerin girdiği hipomagnezemi sayısı ortalaması şu şekildedir:

✓ P1A: $2,93 \pm 4,75$,

✓ HR2: $1,58 \pm 2,31$,

✓ HR3: $1,53 \pm 2,40$,

AML hastalarında ise;

✓ AIE: $0,86 \pm 0,90$,

✓ haM: $0,43 \pm 0,79$ = HAM: $0,43 \pm 0,79$,

Buna ek olarak haM'da 1 hastada, P1A'da 4 hastada, P1B'de 2 hastada, PM'de 1 hastada, PII'da 5 hastada, 1.HR3'de 1 hastada, 2.HR3'de 1 hastada hipermagnezemi görülmüştür.

Tablo 29. Çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında hipofosfatemi görülme sayısının dağılımı (Van, 2020)

Değişkenler	Hipofosfatemi görülme sayısı				
	Ortalama	SS	Ortanca	Min	Max
ALL					
P1A	8,35	7,32	6,50	0,00	31,00
P1B	0,73	1,78	0,00	0,00	11,00
HR1	0,31	1,10	0,00	0,00	6,00
HR2	3,60	5,05	2,00	0,00	22,00
HR3	3,40	4,19	2,00	0,00	11,00
2. HR1	2,30	1,87	2,00	0,00	6,00
2. HR2	3,00	3,28	1,50	0,00	12,00
2. HR3	1,55	1,99	0,00	0,00	6,00
PM	2,30	3,08	0,00	0,00	9,00
PII	0,65	1,27	0,00	0,00	4,00
AML					
AIE	5,00	5,57	2,50	1,00	19,00
HAM	0,50	1,09	0,00	0,00	4,00
AI	0,43	1,34	0,00	0,00	5,00
haM	0,29	0,83	0,00	0,00	3,00
HAE	0,79	1,31	0,00	0,00	4,00

ALL hastalarında en fazla sıklıkta hipofosfatemiye girilen ilk üç tedavi ve bu tedavilerde kişilerin girdiği hipofosfatemi sayı ortalaması şu şekildedir:

- ✓ P1A: 8,35±7,32,
- ✓ HR2: 3,60±5,05,
- ✓ HR3: 3,40±4,19,

AML hastalarında ise;

- ✓ AIE: 5,00±5,57,
- ✓ HAE: 0,79±1,31,
- ✓ HAM: 0,50±1,09

Ayrıca AIE’de 3 hastada, P1A’da 11 hastada, P1B’de 6 hastada, PM’de 6 hastada, PII’da 4 hastada, 1.HR1’de 2 hastada, 1.HR2’de 1 hastada, 2.HR2’de 1 hastada hiperfosfatemi görülmüştür.

Tablo 30. Çocukluk çağı ALL hastalarında P1A tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020)

P1A	Ex relaps olan (n=12)		Ex relaps olmayan (n=57)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hipokalemi	6	50	41	72	0,160
Hiponatremi	12	100	56	98	0,313
Hipokalsemi	11	91	51	89	0,807
Hipomagnezemi	6	50	19	33	0,289
Hipofosfatemi	11	91	35	61	0,003

Ex ya da relaps olan hastaların %91’i (n=11), ex relaps olmayan hastaların %61’i (n=35) P1A tedavisinde hipofosfatemi yaşamıştır. Ex relaps olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla P1A tedavisinde hipofosfatemi yaşamıştır (p=0,003). P1A tedavisinde görülen diğer elektrolit bozuklukları survey ile ilişkili değildir (p>0,05).

Tablo 31. Çocukluk çağı ALL hastalarında P1B tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020)

P1B	Ex relaps olan (n=12)		Ex relaps olmayan (n=56)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hipokalemi	6	50	16	28	0,171
Hiponatremi	6	50	31	55	0,736
Hipokalsemi	2	16	18	32	0,486
Hipomagnezemi	2	16	14	25	0,717
Hipofosfatemi	4	33	18	32	0,937

P1B tedavisinde görülen elektrolit bozuklukları survey ile ilişkili değildir (p>0,05).

Tablo 32. Çocukluk çağı ALL hastalarında Protokol M tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020)

PM	Ex relaps olan (n=5)		Ex relaps olmayan (n=45)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hipokalemi	-	-	9	20	0,001
Hiponatremi	1	20	17	38	0,357
Hipokalsemi	-	-	5	11	0,018
Hipomagnezemi	-	-	3	6,6	0,073
Hipofosfatemi	1	20	6	13	0,546

Ex ya da relaps olan hastaların hiçbiri, ex relaps olmayan hastaların %20'si (n=9) PM tedavisinde hipokalemi yaşamıştır. Ex relaps olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az sıklıkta PM tedavisinde hipokalemi yaşamıştır (p=0,001). PM tedavisinde görülen diğer elektrolit bozuklukları survey ile ilişkili değildir (p>0,05).

Tablo 33. Çocukluk çağı ALL hastalarında PII tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020)

PII	Ex relaps olan (n=8)		Ex relaps olmayan (n=53)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hipokalemi	6	75	32	60	0,698
Hiponatremi	6	75	52	98	0,043
Hipokalsemi	6	75	33	62	0,699
Hipomagnezemi	5	63,	16	30	0,077
Hipofosfatemi	7	88	34	64	0,082

Ex ya da relaps olan hastaların %75'i (n=6), ex relaps olmayan hastaların %98'i (n=52) PII tedavisinde hiponatremi yaşamıştır. Ex relaps olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az sıklıkta PII tedavisinde hiponatremi yaşamıştır (p=0,043). PII tedavisinde görülen diğer elektrolit bozuklukları survey ile ilişkili değildir (p>0,05).

Tablo 34. Çocukluk çağı ALL hastalarında 1.HR1 tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020)

1.HR1	Ex relaps olan (n=7)		Ex relaps olmayan (n=12)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hipokalemi	7	100	7	58	0,003
Hiponatremi	6	86	6	50	0,173
Hipokalsemi	4	57	5	41	0,303
Hipomagnezemi	3	43	3	25	0,617
Hipofosfatemi	5	73	9	75	0,866

Ex ya da relaps olan hastaların %100'ü (n=7), ex relaps olmayan hastaların %58'i (n=7) 1.HR1 tedavisinde hipokalemi yaşamıştır. Ex relaps olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta 1.HR1 tedavisinde hipokalemi yaşamıştır (p=0,003). 1.HR1 tedavisinde görülen diğer elektrolit bozuklukları survey ile ilişkili değildir (p>0,05).

Tablo 35. Çocukluk çağı ALL hastalarında 1.HR2 tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020)

1.HR2	Ex relaps olan (n=7)		Ex relaps olmayan (n=12)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hipokalemi	4	57	7	58	0,960
Hiponatremi	4	57	6	50	0,762
Hipokalsemi	5	71	5	41	0,181
Hipomagnezemi	3	43	4	33	0,617
Hipofosfatemi	5	71	9	75	0,866

1.HR2 tedavisinde görülen elektrolit bozuklukları survey ile ilişkili değildir (p>0,05).

Tablo 36. Çocukluk çağı ALL hastalarında 1.HR3 tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020)

1.HR3	Ex relaps olan (n=7)		Ex relaps olmayan (n=12)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hipokalemi	3	43	8	66	0,377
Hiponatremi	3	43	3	25	0,617
Hipokalsemi	3	43	3	25	0,617
Hipomagnezemi	2	28	2	16	0,603
Hipofosfatemi	6	86	11	91	0,700

1.HR3 tedavisinde görülen elektrolit bozuklukları survey ile ilişkili değildir (p>0,05).

Tablo 37. Çocukluk çağı ALL hastalarında 2.HR1 tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020)

2.HR1	Ex relaps olan (n=6)		Ex relaps olmayan (n=8)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hipokalemi	4	66	3	38	0,735
Hiponatremi	5	83	-	-	0,003
Hipokalsemi	1	16	4	50	0,301
Hipomagnezemi	1	16	-	-	0,429
Hipofosfatemi	4	66	5	63	0,871

Ex ya da relaps olan hastaların %83'ü (n=5), ex relaps olmayan hastaların hiçbiri 2.HR1 tedavisinde hiponatremi yaşamıştır. Ex relaps olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta 2.HR1 tedavisinde hiponatremi yaşamıştır (p=0,003). 2.HR1 tedavisinde görülen diğer elektrolit bozuklukları survey ile ilişkili değildir (p>0,05).

Tablo 38. Çocukluk çağı ALL hastalarında 2.HR2 tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020)

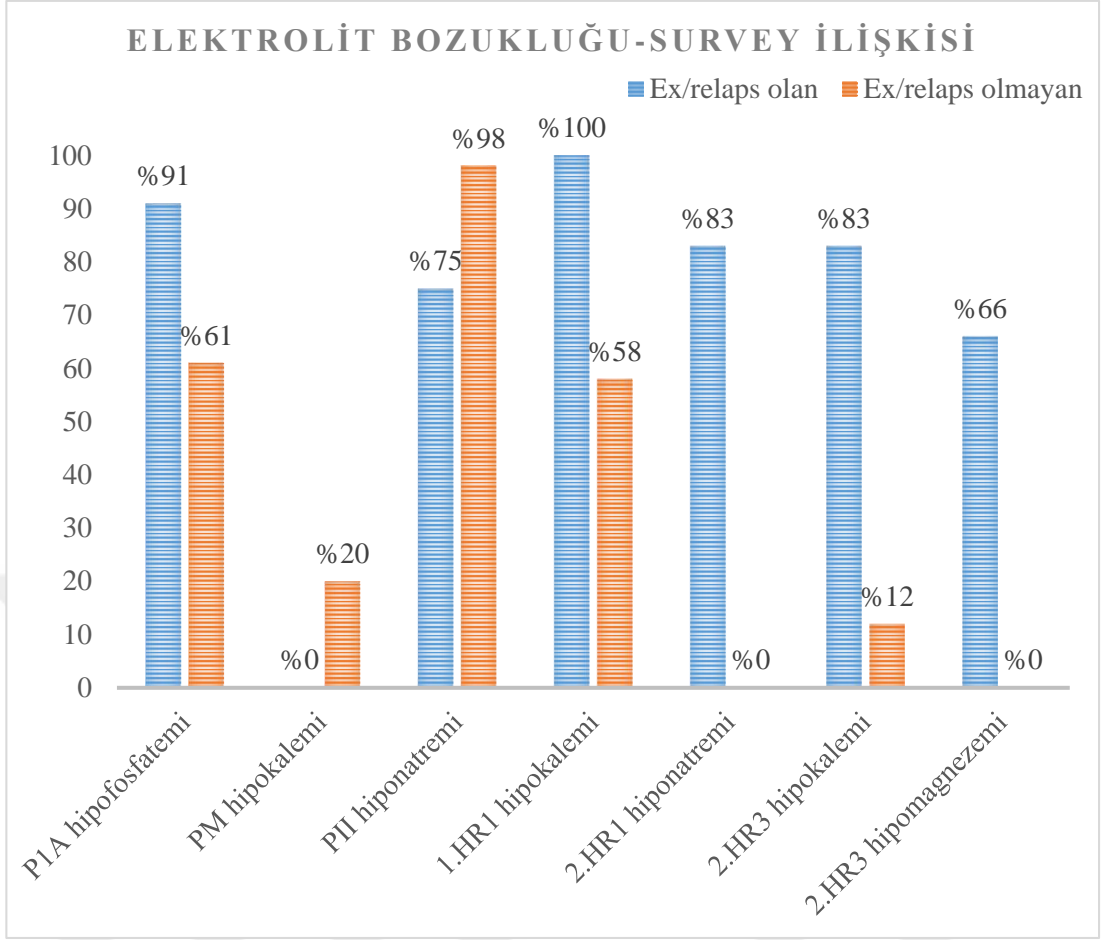
2.HR2	Ex relaps olan (n=6)		Ex relaps olmayan (n=8)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hipokalemi	4	66	6	75	0,735
Hiponatremi	4	66	6	75	0,735
Hipokalsemi	4	66	6	75	0,735
Hipomagnezemi	3	50	1	12	0,245
Hipofosfatemi	5	83	4	50	0,301

2.HR2 tedavisinde görülen elektrolit bozuklukları survey ile ilişkili değildir (p>0,05).

Tablo 39. Çocukluk çağı ALL hastalarında 2.HR2 tedavisinde görülen elektrolit bozukluklarına göre tedavi sonucunun karşılaştırması (Van, 2020)

2.HR3	Ex relaps olan (n=6)		Ex relaps olmayan (n=7)		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Hipokalemi	5	83	1	12	0,029
Hiponatremi	1	16	1	12	0,906
Hipokalsemi	2	33	-	-	0,192
Hipomagnezemi	4	66	-	-	0,021
Hipofosfatemi	3	50	3	38	0,796

2.HR3 tedavisinde ex ya da relaps olan hastaların %83'ü (n=5) hipokalemi, %66'sı (n=4) hipomagnezemi yaşamıştır. Ex relaps olmayan hastaların %12'si (n=1) hipokalemi yaşamış, hiçbiri hipomagnezemi yaşamamıştır. Ex relaps olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta 2.HR3 tedavisinde hipokalemi ve hipomagnezemi yaşamıştır ($p<0,05$). 2.HR3 tedavisinde görülen diğer elektrolit bozuklukları survey ile ilişkili değildir ($p>0,05$).



Şekil 1. Çocukluk çağı ALL hastalarında tedavide görülen ve surveyi etkileyen elektrolit bozukluklarının grafiksel dağılımı (Van, 2020)

Ex relaps gelişmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında, ex-relaps olan hastalarda, P1A'da hipofosfatemi, 1.HR1 ve 2.HR3'te hipokalemi, 2.HR2'de hiponatremi ve 2.HR3'te hipomagnezemi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görülmüştür. PM'de hipokalemi, PII'de hiponatremi ex relaps olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az sıklıkta belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Çalışmada AML hastalarında hastalık nedeniyle ex sayısı ($n=1$) ve relaps sayısı ($n=1$) az olduğu için istatistiksel olarak survey analizleri yapılamamıştır.

5. TARTIŞMA

Lösemiler, %95'i akut olmak üzere çocukluk çağında en sık görülen ve tanı alan kanser türüdür (161,162). ALL olguları çocukluk çağı akut lösemilerinin yaklaşık %75-80'ini oluşturmaktadır (45). Doğru tanı ve uygun tedavi rejimi ile akut lösemilerde tedavi başarısı ve sağkalım sıklığı artmaktadır. Tedavi başarısı ve etkileyen değişkenler ülkelerin ve bölgelerin gelişme düzeyine göre farklılık gösterebilmektedir. ALL tedavisinde özellikle gelişmiş ülkelerde 5 yıllık sağkalım sıklığı %90 seviyesine ulaşmıştır (45). ALL ile karşılaştırıldığında AML tedavi sonuçlarında ki gelişmeler daha sınırlı olsa da, 5 yıllık genel sağkalım %70 civarındadır (163). ALL ve AML hastalarında hem hastalığa hem de tedaviye bağlı birçok istenmeyen durum ortaya çıkabilmektedir. Bu durumların tespiti ve uygun şekilde yönetimi hem tedavi başarısını hem de sağkalımı olumlu şekilde etkilemektedir (161).

Akut lösemilerde hastalığın görülme yaşı tanıya göre değişebilmektedir. Çalışmamızda değerlendirilen ALL ve AML hastalarının tanı yaşı arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde ALL'nin 2-6 yaş arasında daha sık görüldüğü gözlenmiştir (34,164,165). Ratei ve ark. 3268 ALL hastası ile yaptıkları çalışma sonucunda hastaların çoğunluğunun 1-5 yaş arasında olduğunu belirlemiştir (6). Güneş ve ark. 343 ALL hastasının median yaşının 6,8 yıl olduğunu bildirmiştir (166). Bajel ve ark. Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada 307 ALL hastasını değerlendirmiş, median yaşı 6 yıl olarak bulmuştur (167). Hazar ve ark.'ın çalışmasında ise 142 ALL hastasının median yaşının 4,3 yıl olduğu belirlenmiştir (168). Çalışmamızda değerlendirilen ALL hastalarının yaş ortalaması $7,4 \pm 5,2$ yıldır. Çalışmamızdaki ALL hastalarının yaş ortalamasının diğer çalışmalara göre daha fazla olduğu söylenebilir. AML ise daha çok erişkinlerde görülmekle birlikte infant ve adölesan dönemde de sıklığı artmaktadır (34,164,165). Türkiye'de çok merkezli yürütülen BFM-AML 87, 93, 98 çalışmalarında yaş ortalaması 8,2 yıl iken, Childrens' Oncology Group Çalışması'nda 9,5-11,5 yıl olarak bildirilmiştir (5). Riberio ve ark. AML-80, 83, 87 ve 91 protokol çalışmalarında toplam 251 hastanın yaş ortalaması 5,8 yıl olarak tespit edilmiştir (169). Yümlü ve ark yaptıkları çalışmada da 36 AML hastasının yaş ortalaması 9 yıl

olarak bulunmuştur (8). Çalışmamızda ise AML hastalarının yaş ortalaması $8,2\pm 5,5$ 'tir. Yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında çalışmamızda AML hastalarının benzer yaş dağılımına sahip olduğu söylenebilir.

Akut lösemi olgularında cinsiyet dağılımı da farklılık gösterebilmektedir. Genel olarak ALL erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Erkek/Kız oranı 1,2-2 dolaylarında olduğu, özellikle T-ALL'de bu oranın 4'e kadar çıktığı bilinmektedir (170). Hazar ve ark. yaptıkları çalışmada 142 ALL hastasının %60,6'sının erkek olduğunu tespit etmiştir (168). Güneş ve ark. 343 ALL hastası ile yaptığı çalışmada ise hastaların %58'nin erkek cinsiyette olduğu tespit edilmiştir (166). Bajel ve ark. 307 ALL hastası ile yaptığı çalışmada erkek cinsiyet %60,9 oranında iken Morghapi ve ark.'ın çalışmasında 491 ALL tanılı hastanın %55,8'inin erkek olduğu bildirilmiştir (167,171). Bizim çalışmamızda ise literatürle benzer şekilde ALL hastalarının %56,5'i erkek cinsiyettedir. AML hastalarında ise cinsiyetler arasında net bir fark bildirilmemekle beraber, çalışmalarda erkeklerin daha fazla sıklıkta olduğu gözlenmektedir (165). Türkiye'de BFM protokolleri 87, 93, 98 ile tedavi edilen 180 hastada erkek/kız oranı 1,5 olarak bildirilmiştir (5). Webb ve ark.'ın yapmış olduğu çalışmada da 698 çocuk hastada erkek/kız oranı 1,2 olarak tespit edilmiştir (172). Rubnitz ve ark. 191 hastada yaptıkları bir çalışmada erkek/kız oranı 1,17 olarak bulunmuştur (173). Çalışmamızda ise AML hastalarının %68,8'i erkektir (E/K=11/5). Çalışmamızda hem AML hem de ALL hastalarında görülen yaş dağılımı ve cinsiyet sıklıklarının literatüre göre farklı olmasının, değerlendirilen hasta sayısının sınırlı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çocukluk çağında görülen ALL olgularında yapısal ve sayısal kromozomal anomaliler %80 oranında ortaya çıkmaktadır (174). Sayısal anomalilerin yanısıra özellikle belirli kromozomlar arasında oluşan translokasyonlar, prognozun belirlenmesi için büyük önem taşımaktadır (175). Çocukluk çağı ALL vakalarında %3-5 oranında t(9;22) ve %2 oranında t(4;11) pozitifliği görülmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (176,177). Möricke ve ark. tarafından yapılan çok merkezli BFM çalışmasında 2169 ALL hastasında t(9;22) pozitifliği %2,1 olarak tespit edilmiştir (178). Genel olarak BFM çalışmalarında t(9;22) pozitifliği %2-3 oranlarında bildirilmektedir (179,180). Hazar ve ark. tarafından yapılan çalışmada da

142 ALL hastasında t(9;22) %6,3 olarak bildirilmiştir (168). Schrappe ve ark. yaptıkları çalışmada 2178 ALL hastasında t(9;22) pozitifliği %2,2 iken, t(4;11) pozitifliği %2,9 olarak bulunmuştur (181). Koçak ve ark. 140 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada da t(9;22) pozitifliğini %2,1 ve t(4;11) pozitifliğini %0,7 olarak tespit etmiştir (182). Çalışmamızda ise ALL hastalarının %8,7'si t(9;22), %18,8'i (12;21) TEL-AML1, %2,9'u t(4;11), %1,4'ü t(8;14) pozitifdir. Çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısının sınırlı olması literatüre göre belirlenen bu farklı sıklıklarda etkili olmuş olabilir.

Çocukluk çağı akut lösemi olgularında hastalık ve tedaviye bağlı oluşan elektrolit bozukluklarının sıklıkları ve oluşma mekanizmaları farklı çalışmalarda incelenmiştir. Sodyum düzey anormalliklerinden hiponatremi kanser hastalarında hipotonik solüsyon ile aşırı hidrasyon, uygunsuz ADH salınımı ya da böbreklerden tuz kaybına neden olan nefropati sonucunda oluşmaktadır (183). Akut lösemi olgularında hiponatremi görülme sıklığı yaklaşık %10 civarındadır, hem AML'de hem ALL'de görülebilmektedir (7). Akut lösemide kullanılan vinkristin, siklofosamid, polimiksin B, sitozin arabinozid ve ko-trimoksazol hiponatremiye neden olabilmektedir (7). Çalışmamızda ise hiponatremi ALL hastalarında %100, AML hastalarında ise tüm tedavi sürecinde % 81,3 oranında görülmüştür. Tedavi protokollerini incelediğimizde en fazla sıklıkta ALL hastalarında %98,6 P1A, %95,1 PII, %78,8 HR1, AML hastalarında AIE tedavisinde %78,6 sıklığında görülmüştür. Serum sodyum seviyesinin sağkalım sonuçları üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Hiponatremi akciğer kanserleri (184–186), renal hücreli kanserler (187,188), gastrik kanserler (189,190) ve non-Hodgkin lenfoma (191) hastalarında negatif prognostik faktör olarak gösterilmiştir. İngiltere'de 1995-2007 yılları arasında yoğun bakım ünitelerine başvuran hematolojik malignitesi olan 7689 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %4,2'sinde serum sodyum seviyesinin <130 mEq/L olduğu ve hiponatreminin hastalarda 2,47 kat artan hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (192). Kanser hastalarında oluşan hiponatremi genellikle vücuttaki mevcut sodyum depolarına göre su seviyesinin artması ile oluşmaktadır (183). Çoğu olgu suyun böbreklerden atılmasının yetersiz olması nedeniyle oluşurken, az miktarda olguda aşırı su alımı ile ilgilidir. Hiponatremi genellikle kanser hastalarında uygunsuz ADH sendromundan

kaynaklanmaktadır (193,194). Tümör hücrelerinden ektopik olarak salgılanan ADH hiponatreminin sürdürülmesinde önemli olmaktadır (195). Kanser olgularında oluşan hiponatremi sadece kanser kaynaklı nedenlerden değil, kanser tedavisinde ya da palyasyonunda kullanılan ilaçlara sekonder olarak da ortaya çıkabilmektedir. Vinkristin ve daha az sıklıkta vinblastin, hipotalamik-hipofiz yolağı üzerinde oluşturduğu nörotoksik etki ile ADH salgısının normal ozmotik kontrolünü değiştirerek uygunsuz ADH sendromunu indüklemektedir (196,197). Siklofosfamid ADH salgılanmasını arttırarak ve böbreklerde ADH'nin etkilerini güçlendirerek uygunsuz ADH'ı tetiklemektedir (197). Orta dozda siklofosfamid kullanıldığında bile hastalarda kimyasal sistiti önlemek için bol su içmeleri teşvik edilmektedir, bu nedenle su zehirlenmesi (sonuç olarak hiponatremi) oluşabilmektedir (198,199). Benzer şekilde trisiklik ve selektif serotonin re-uptake inhibitörleri dahil olmak üzere opioidler ve antidepresanlar ADH salgılanmasını uyarırken, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar ADH'nin renal tübüllerde etkisini güçlendirir (197). Sisplatin tedavisi sırasında hiponatremi gelişimine özel olarak dikkat edilmelidir. Sisplatin ADH salgılanmasını uygunsuz ADH oluşturacak düzeyde arttırır, renal tübül etkisi oldukça nadirdir Akut lösemi hastalarında başlanan kemoterapi sonrasında uygunsuz ADH sendromu oluşabilmektedir. ALL tedavisinde kullanılan vinkristin ve siklofosfamid gibi ilaçlar uygunsuz ADH sendromuna neden olmaktadır (200). Vinblastin, ifosfamid, sisplatin ve melfalan gibi kemoteröpatik ajanlar da benzer etki yapabilmektedir (201). Akut lösemi hastalarında fizyolojik stres, cerrahi, pulmoner ineksiyon ve inflamasyon gibi durumlar da hiponatremiye neden olabilmektedir (183,200).

Akut lösemi olgularında hipernatremi görülme sıklığı ise oldukça nadirdir (7). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak uygulanan tedaviler sırasında hipernatremi farklı tedavi protokollerinde olmak üzere ALL'de 3 hastada AML'de 1 hastada gözlenmiştir. Çoğunlukla AML olmak üzere ALL olgularında hipernatremi görülmektedir. Kullanılan ilaçlar arasında amfoterisin B hipernatremi ile ilişkilendirilebilmektedir (7). Görülen hipernatreminin olası nedenleri arasında santral diabetes insipidus (202), ürenin indüklediği ozmotik diürez (203) gibi durumlar sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda oluşan elektrolit bozukluklarının mekanizması incelenmemiş sadece uygulanan tedavi dönemine göre

gruplandırılmıştır. Bu da oluşan elektrolit bozukluğunun o dönemde kullanılan ilaçlardan kaynaklandığı yorumunu yaptırmıştır. Elektrolitlerin artışı ile seyreten elektrolit bozukluğu görülme sıklığı oldukça nadir olduğu için bu konuda yapılan yorumlar da sınırlı olmuştur.

Akut lösemi hastalarında potasyum düzeyinde de çeşitli dengesizlikler görülebilmektedir. Akut lösemi hastalarında hipokalemi %43-64 sıklığında görülmektedir (7). Çalışmamızda ALL hastalarında hipokalemi %94,2, AML hastalarında %70 oranında görülmüştür. Protokoller incelendiğinde en yüksek sıklıkta %73,7 HR 1, %71,4 2.HR 2, %68,1 P1A tedavilerinde, AML hastalarında ise en sık AEI döneminde (%78,6) görülmüştür. Akut lösemi olgularında görülen hipokalemi kliniğinin nedenleri arasında hiperürisemiye bağlı renal tübüler hasar (204), tübüler disfonksiyon (205), hipomagnezemi (206), metabolik olarak aktif olan proliferen tümör hücrelerine potasyum girişi (207), paraneoplastik bir ürün olarak oluşan renin benzeri maddelerin (renin-like substances) renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive etmesi (126), kullanılan polimiksin B, anfoterisin B, penisilinler ve aminoglikozidler sorumlu tutulmaktadır (7). Hipokalemi ile daha sık AML olgularında olmak üzere ALL'de de karşılaşılmaktadır (7). Çalışmamızda diğer çalışmaların aksine en fazla sıklıkta hipokalemi ALL hastalarında gözlenmiştir. Protokol seviyesinde AML hastalarında AIE tedavisi sırasında gözlenmiştir.

Serum potasyum miktarının 6 mEq/L'nin üzerinde olması genel olarak hiperkalemi olarak tanımlanmaktadır (208). Akut lösemi hastalarında hem AML hem ALL'de hiperkalemi oldukça nadir görülmektedir. Çalışmamızda hiperkalemi ALL hastalarında %23,2 oranında görülmüştür. AML hastalarında rastlanılmamıştır. Kullanılan ilaçlardan tümör lizis sendromuna neden olan sitotoksik ilaçların ve ko-trimoksazolün kullanımı hiperkalemi açısından sorumlu ilaçlar olarak gösterilmektedir (7). Parçalanan tümör hücrelerinden intrasellüler potasyumun salınması ve böbreklerin bu durumu tolere edememesi kanser hastalarında hiperkalemiye neden olmaktadır (209). Hiperürisemiye bağlı böbrek yetmezliği gelişen ya da intravenöz olarak aşırı miktarda potasyum içeren sıvı uygulanan hastalarda hiperkalemi riski artmaktadır (210). Klinik olarak artan potasyum kas

krampları, uyuşma, hayati tehlikesi olan ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve diğer kardiyak aritmiler ya da arreste neden olabilmektedir (208,211).

Akut lösemi olgularında hipomagnezemi ile yaklaşık %30 sıklığında karşılaşılmaktadır (7). Çalışmamızda ALL hastalarında %60,9, AML hastalarında %43,8 görülmüştür. Protokoller incelendiğinde ALL hastalarında en sık %36,8 HR 2, %36,2 P1A, %34,4 PII tedavilerinde, AML hastalarında %28,6 AIE tedavisinde hipomagnezemi görülmüştür. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda oluşan hipomagnezemi nedenleri; ekstrasellüler sıvıdan hücre içine fazla miktarda magnezyum geçişi, gastrointestinal sistemden magnezyum kaybının artışı, lösemnin tetiklediği tübüler disfonksiyon nedeniyle uygunsuz magnezüri, magnezyum alım eksikliği ve siklik kortizol tedavisi, aminoglikozidler, amfoterisin ve pentamidin gibi ilaçların kullanımı olarak belirlenmiştir (7,212). Çalışmamızda literatürle uyumlu olmayan hipomagnezemi görülme sıklığı %60,9 civarında olmakla birlikte hipomagnezemiye neden olan mekanizma incelenmemiştir. Hipermagnezemi ise daha nadir olmakla birlikte ALL hastalarında % 14,5, AML hastalarında % 6,3 oranında görülmüştür. Protokoller ayrıca incelendiğinde %5,8 P1A tedavisinde görülmüştür. Yapılan çalışmalar incelendiğinde de hipermagnezeminin oldukça nadir olarak hem AML hem de ALL hastalarında görülebilen bir elektrolit bozukluğu olduğu belirlenmiştir (7). Kullanılan ilaçlardan sitotoksik olanlar ve tümör lizis sendromuna yol açanlar hipermagnezemiye neden olabilmektedir (7).

Akut lösemi olgularında görülebilen diğer elektrolit bozukluğu serum kalsiyum seviyesinde oluşan artma ya da azalmadır. Bu hastalarda hipokalsemi nadir olmakla birlikte çoğunluğu AML hastalarında gözlenmektedir (7). Çalışmamızda ise hipokalsemi diğer çalışmalara nispeten yüksek bir sıklıkta, ALL hastalarında; %95,7, AML hastalarında %81,3 oranında görülmüştür. Protokoller ayrıca incelendiğinde ALL hastalarında %89,9 P1A, %71,4 2.HR 2, %65,6 PII, AML hastalarında ise %71,4 AIE tedavisinde görülmüştür. Akut lösemi olgularında görülen hipokalseminin nedenleri incelendiğinde; tümör lizis olgularında oluşan hipokalseminin hiperfosfatemiyeye sekonder gelişebildiği bildirilmiştir (213). Hipoalbuminemi, kronik respiratuvar alkaloz, D vitamini ya da osteokalsin düzeyinin düşmesi, malnütrisyon/malabsorbsiyon gibi nedenler oluşan

hipokalseminin diğerk nedenleri arasındadır. Kas krampları, parestezi, tetani (Chvostek ve Trousseau bulgularının da görüldüğü), hipotansiyon, ventriküler aritmiler, kalp blokları, kalp yetmezliği, konfüzyon, deliryum, halüsilasyonlar, nöbetler, bilinç kaybı ve ölüm görülebilmektedir (214). Kullanılan ilaçlar arasında aminoglikozidler, pentamidin, sitotoksik ajanlar, polimiksin B ve L-asparaginazın hipokalsemiye neden olduğu gösterilmiştir (7).

Hiperkalsemide diğerk elektrolit artışlarında olduğu gibi nadir belirlenmektedir. Ayruca çocuklarda malign hastalıklarda hiperkalsemi görülme sıklığı erişkinlerden oldukça azdır (yaklaşık %0,4-1,3) (213). Çocuklarda, malign hiperkalsemi ALL hastalarında daha sık görülür ve solid tümörlerle ilişkili hiperkalsemiye göre tedaviye daha duyarlıdır (215,216). Allojenik kök hücre nakli profilaksisinde kullanılabilen siklosporin gibi ilaçlar hiperkalsemiye neden olabilmektedir (7,217). Çalışmamızda da hiperkalsemi literatürle uyumlu olarak uygulanan tedavilerde oldukça nadir görülmüştür. Kötü huylu hiperkalsemi, kalsiyumun atılımının azalması ve / veya artmış kemik rezorpsiyonundan kaynaklanabilir. Yetişkinlerde daha sık, bazı solid tümörler, osteoklastlar tarafından artmış kemik rezorpsiyonuna, artmış renal kalsiyum rezorpsiyonu ve fosfat kaybına neden olan PTHRP üretir (218). Niizuma ve ark çalışmalarında B-cell ALL’li hiperkalsemili çocukları incelemiştir (219). Çalışma sonucunda hiperkalsemi gelişen hastaların yaşlarının daha yüksek olduğu, WBC düzeylerinin daha düşük olduğu, yarısından fazlasında osteolitik lezyonların saptandığını belirtmişlerdir. Malign hiperkalsemi, tiazid diüretikleri, oral kontraseptifler, kalsiyum içeren antasitler ve lityumun yanı sıra hipervitaminoz A veya D, böbrek yetmezliği, granüloamatöz hastalık, adrenal yetmezlik, kırıklar ve immobilizasyon ile şiddetlenebilir (220,221). Çalışmamızda elektrolit bozuklukları gelişen hastaların yaş ve laboratuvar bulguları gibi farklı değişkenlerle ilişkisi incelenmemiştir. Ek olarak tümör lizis sendromlu hastalarda hiperkalseminin eşzamanlı olarak ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (220).

Akut lösemi olgularının yaklaşık %30’unda hipofosfatemi oluşmaktadır (7). Oluşan bu tabloyu inceleyen çalışmalarda hipofosfatemi oluşmasında olası mekanizmalar arasında, hızla büyüyen tümör hücrelerinin içine fosfat iyonlarının yer

değiştirmesi ya da idrarla istenmeyen kayıpların artışı (222), ya da fosfor alımındaki azalma (223) bulunmaktadır. Çalışmamızda ise ALL hastalarında %97,1, AML hastalarında %87,5 oranında görülmüştür. Protokol tedavilerinde hipofosfatemi gelişme sıklıkları ALL hastalarında %94,7 HR 3, %73,7 HR 2, %68,4 HR 1, AML hastalarında %100 AIE tedavisi sırasında gözlenmiştir. Hiperfosfatemi ise hem AML hem de ALL olgularında oldukça nadir görülen bir elektrolit bozukluğudur (7). Malign hücreler fosfor açısından zengindir. Özellikle lenfoblastlar normal hücrelerden 4 kat daha fazla hücre içi fosfor içerir (213). Tümör lizis sendromunda kan dolaşımına büyük miktarda fosfat salınımı gerçekleşebilmektedir. Böbreklerin normal çalıştığı durumlarda, böbrekler idrar ile atılımı arttırıp ve tübüler reabsorpsiyonu azaltarak hiperfosfatemi engeller (139). Fakat tümör lizis sendromunda böbreğin kapasitesinin çok üstünde fosfat kan dolaşımına çıkabilmektedir. Ek olarak hiperürisemi, metabolik asidoz ve lösemik infiltrasyon nedeniyle oluşan böbrek yetmezliği tablosu da hiperfosfatemi arttırmaktadır (213). Hipofosfatemi olgularında klinik olarak mide bulantısı, kusma, diyare, letarji ve nöbet görülebilmektedir (139,208). Kullanılan ilaçlardan lipozomal amfoterisin B'nin yüksek doz alımı hiperfosfatemiye neden olabilmektedir (224). Tümör lizis sendromuna neden olan sitotoksik ilaçların da benzer etkileri gösterilmiştir (7). Çalışmamızda ise hiperfosfatemi nadir olmakla birlikte, ALL hastalarında % 20, AML hastalarında %18,8 oranında görülmüştür.

Çalışmamızda görülen elektrolit bozukluklarını ve literatürde yapılan çalışmalarda saptanan sıklıkları özetlemek gerekirse; çalışmamızda ALL hastalarının %100'ünde, AML hastalarının %81,3'ünde **hiponatremi** görülmüştür. Filippatos ve ark. çalışmasında akut lösemi olgularında hiponatremi görülme sıklığını yaklaşık %10 civarında saptamış, hem, hem AML'de hem ALL'de görülebileceğini bildirmiştir (7). Milionis ve ark.'ın akut lösemili hastalarda tüm tedavi protokolü boyunca hiponatremi sıklığı %10 olarak bildirilmiş olup; en sık gastrointestinal kayıplara bağlı hipovolemik hiponatremi etyolojide bildirilmiştir (205). Benítez ve ark.'ın remisyon-indüksiyonu döneminin ilk 7 günü içinde çocuk yaş grubu hastalarla yaptığı çalışmada hiponatremi 13 olgunun 4'ünde saptanmıştır (225). Akut lösemi olgularında **hipernatremi** görülme sıklığı ise oldukça nadirdir (7). Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak ALL hastalarının %4,3'ünde, AML

hastalarının %6,3'ünde hipernatremi görülmüştür. Çalışmamızda ALL hastalarının %94,2'sinde, AML hastalarının %75,0'ında **hipokalemi** görülmüştür. Hipokalemi akut lösemili hastalarda bildirilen en sık görülen elektrolit bozukluğudur (7,205). Milionis ve ark.'ın çalışmasında % 63 gibi yüksek oranda görüldüğünü (205), Filippatos ve ark. çalışmasında akut lösemi hastalarında hipokalemi %43-64 sıklığında görüldüğünü bildirmiştir (7). Hipokaleminin aksine, literatürde **hiperkaleminin** lösemi hastalarında oldukça nadir gözleendiği bildirilmiştir (7,107). Çalışmamızda ALL hastalarının %23,2'sinde hiperkalemi görülürken AML hastalarında görülmemiştir. Çalışmamızda ALL hastalarının %95,7'sinde, AML hastalarının %81,3'ünde **hipokalsemi** görülmüştür. Benítez ve ark.'ın 1,5 ve 14 yas arası 13 olgudan oluşan ALL tanılı pediatrik hasta grubunda remisyona- indüksiyonu tedavisinin ilk 7 gününde yaptıkları değerlendirmede hipokalsemi en sık görülen elektrolit bozukluğu olup; 11 (%84,6) olguda izlenmiştir (225). Milionis ve ark.'ın; ALL ve AML tanılı 17 ve 87 yas aralığındaki akut lösemili hasta grubunda yaptıkları çalışmada hipokalsemi %45,4 oranında saptanmıştır (205). Çalışmamızda ALL hastalarının %5,8'inde **hiperkalsemi** görülmüştür. AML hastalarında hiperkalsemi gelişmemiştir. Hibi ve ark.'ın 83 yeni tanılı çocukluk çağı ALL hastalarında yaptıkları çalışmada tedavi başlangıcında 4 hastada hiperkalsemi saptanmıştır (7,226). Çalışmamızda ALL hastalarının % 60,9'unda, AML hastalarının %43,8'inde **hipomagnezemi** görülmüştür. Yapılan çalışmalarda akut lösemi olgularında hipomagnezemi ile yaklaşık %30 sıklığında karşılaşıldığı bildirilmiştir (7). Ayrıca çalışmamızda ALL hastalarının %14,5'inde, AML hastalarının %6,3'ünde **hipermagnezemi** görülmüştür. İntraselüler bir katyon olarak; nadiren lösemi tedavisi sırasında görülen tümör lizis sendromuna bağlı, malign hücre yıkımı sonucu olarak hipermagnezemi bildirilmiştir (108). Çalışmamızda ALL hastalarının %97,1'inde, AML hastalarının %87,5'inde **hipofosfatemi** görülmüştür. Milionis ve ark.'ın çalışmasında ise hipofosfatemi %30 sıklıkta izlenmiştir (118). Benítez ve ark.'ın çalışmasında ise hipofosfatemi sıklığı %69,2 olarak bildirilmiştir (149). **Hiperfosfatemi** sıklığı literatürde oldukça nadir bildirilmiş olup, çalışmamızda ALL hastalarının %29,0'ında, AML hastalarının %18,8'inde hiperfosfatemi görülmüştür.

Hastaların tedaviye uyumu iyi olsa dahi birçok hastada verilen tedaviye direnç olmakta ve tedavi sonrası nüks görülmektedir. Möricke ve ark. yaptıkları

ALL-BFM-95 protokolü ile tedavi edilen çok merkezli çalışmada 2169 hastanın %16,2'sinde relaps görüldüğü; bu relapsların %65,2'si izole kemik iliği, %11'i izole SSS, %0,3'ü izole testis, %13,5'i kemik iliği ve SSS birlikteliği ve %10'unu diğer relapsların oluşturduğu tespit edilmiştir (178). Bajel ve ark.'ın yaptıkları çalışmada BFM-76/79 protokolü ile tedavi edilen 307 ALL hastasındaki relaps sıklığı %30,4 olarak bildirilmiş ve %66,3'ü izole kemik iliği, %6'sı izole SSS, %4,8'i izole testis, %4,8'i kemik iliği ve SSS birlikteliği ve geri kalanı da diğerleri olarak tespit edilmiştir (167). Koçak ve ark.'ın ALL-BFM-95 tedavi protokolü verilen 140 ALL hastasının değerlendirilmesinde de relaps oranının %12,9 olduğu, bunun da %61,1'nin izole kemik iliği, %1,1'nin izole testis, %1,1'nin kemik iliği ve SSS birlikteliğinin geri kalanının da kemik iliği ve testis tutulumunun beraber olduğu tespit edilmiştir (182). Çalışmamızda ise ALL hastalarının %14,5'inde relaps gelişmiştir. Çalışmamızda ALL hastalarında tespit edilen relaps sıklığı literatürde belirlenen sıklıklarla uyumludur. AML hastalarında ise literatürden farklı relaps ve remisyon sıklıkları tespit edilmiştir; AML hastalarının sadece 1'inde relaps gelişmiş ve sadece 1'i hastalık nedeniyle ex olmuştur (%6,3). Çalışmamızdaki AML hasta sayısının az olması bu konuda yorum yapılmasını sınırlandırmaktadır. Yapılan çalışmalarda AML hastalarında çağdaş tedavi yöntemleri ile tam remisyon %60-70 oranında sağlanmakta ancak %30-40 hastada relaps görülmektedir ve bunun da sadece %50'sinde uzun süreli sağkalım gözlenmektedir (34). Rubnitz ve ark. AML-BFM-87/91/97 tedavi protokollerinin verildiği çalışmada 191 AML hastasının %37,5'inde relaps gözleendiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada tedavi sonrası tam remisyon oranı %54 olarak bulunmuştur (173). Yümlü ve ark. AML-MDS-2003 ve AML-BFM-98 tedavi protokolü verilen 36 AML hastası ile yapılan çalışmada hastaların %30,5'inde relaps saptandığı tespit edilmiş ve tedavi sonrası tam remisyon oranı ise %88 olarak bulunmuştur (8). Yapılan çalışmalarda relaps ve tedavi sonrası remisyon oranlarının birbirinden farklı olması, ayrı merkezlerde yapılan çalışmalarda hasta sayılarının ve verilen tedavi protokollerinin değişken olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Elektrolit dengesinin korunması hem sağlıklı hem de hasta bireyler için oldukça önemlidir. Gelişen elektrolit bozuklukları basit semptomlarla kendini gösterebileceği gibi mortalite gibi ciddi durumlarda yol açabilmektedir. Yapılan

çeşitli çalışmalarda kanser hastalarında gelişen elektrolit bozukluklarının sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Petereit ve ark. çalışmasında kanser hastalarında gelişen hiponatreminin prognoz ve sağkalım ile anlamlı ilişki gösterdiğini, olumsuz etkileri olduğunu bildirmiştir (227). Ayrıca farklı çalışmalarda potasyum (228), kalsiyum (229), magnezyum (230) ve fosforun (231) seviyesinde görülen bozuklukların mortalite ve hastalıkların prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise elektrolit bozuklukları tedavi dönemine göre gruplandırılarak survey açısından incelenmiştir. Sonuç olarak ex relaps gelişmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında, ex-relaps gelişen hastalarda, P1A'da hipofosfatem, 1.HR1 ve 2.HR3'te hipokalemi, 2.HR2'de hiponatremi ve 2.HR3'te hipomagnezemi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görülmüştür. PM'de hipokalemi, PII'de hiponatremi ex relaps olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az sıklıkta belirlenmiştir. Farklı dönemlerde de olsa incelenen her elektrolitin seviyesinde gelişen bozuklukların surveyi etkilediği gözlenmiştir. Literatürde lösemi hastalarında tedavi protokollerine göre gelişen elektrolit bozukluklarının surveye olan etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda, çocukluk çağı akut lösemi hastalarına uygulanan tedaviler sırasında; P1A'da hipofosfatem, 1.HR1 ve 2.HR3'te hipokalemi, 2.HR2'de hiponatremi ve 2.HR3'te hipomagnezeminin görüldüğü hastalara, ayrıca PM'de hipokalemi, PII'de hiponatreminin görülmediği hastalara survey açısından dikkat edilmelidir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu araştırma tek merkezli bir çalışma olduğu için genellenebilirliği bu açıdan değerlendirilmelidir. Çalışmaya katılan kişi sayısı tedavilere spesifik bazı istatistiksel analizlerin yapılması için yeterli olmamıştır. Çalışmamızın bu kısıtlılıklarının yanında önemli bir güçlü yanı, yapılan literatür araştırmasında hem AML hem ALL hastalarına uygulanan tedavi protokollerinde görülen elektrolit bozukluklarının detaylı olarak incelendiği ve ex/relaps olma durumu ile ilişkisinin irdelendiği çalışmaya rastlanmamasıdır. Araştırdığımız kadarıyla bu çalışma bu konuyu inceleyen ilk çalışmalar arasındadır. Çalışmamızın sonuçları ışığında yapılacak gelecek çalışmalarda spesifik tedavi dönemleri daha detaylı ve daha çok kişinin katılımı ile incelenerek, elektrolit bozukluğuna neden olan değişkenler ve survey/prognoz ile ilişkisi daha detaylı ortaya konabilir.

6. SONUÇ

1 Ocak 2014- 31 Aralık 2018 tarihleri arasında takip edilen 85 hastanın çocukluk çağı lösemi hastasının sonuçları şu şekildedir:

- İmmün fenotip değerlendirildiğinde kişilerin %81,2'si (n=69) ALL, %18,8'i (n=16) AML'dir.
 - ALL tanılı 69 hastanın %81,2'si (n=56) B Cell ALL, %18,8'i (n=13) T Cell ALL'dir.
 - AML tanılı 16 hastanın %31,3'ü (n=5) M1, %25,0'ı (n=4) M2, %18,8'i (n=3) M3, %6,2'si (n=1) M4, %6,2'si (n=1) M6 ve %12,5'i (n=2) M7 tiptedir.
- Risk grupları incelendiğinde, AML hastalarının %68,2'si (n=11) HRG, %31,3'ü (n=5) SRG, ALL hastalarının %27,5'i (n=19) HRG, %17,4'ü (n=12) SRG grubundadır.
- ALL hastalarının %56,5'i erkek, %43,5'i kız, yaş ortalaması $7,4 \pm 5,2$ 'dir. AML hastalarının %68,8'i (n=11) erkek, %31,3'ü (n=5) kız, yaş ortalaması $8,2 \pm 5,5$ 'tir. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş bakımından anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$).
- ALL hastalarının %60,9'unda (n=42) hepatomegali, %50,7'sinde (n=35) splenomegali saptanmışken, AML hastalarının %50,0'ında (n=8) hepatomegali, %37,5'inde (n=6) splenomegali saptanmıştır ($p = 0,340$).
- En sık karşılaşılan moleküler genetik pozitiflikler incelendiğinde:
 - ALL hastalarının %8,7'si (n=6) t(9;22), %18,8'i (n=13) (12;21) TEL-AML1, %2,9'u (n=2) t(4;11), %1,4'ü (n=1) t(8;14) pozitifdir.
 - AML hastalarının %18,8'i (n=3) t(15;17), %6,3'ü (n=1) Auer Cisimciği, %25,0'ı (n=4) t(8;21) pozitifdir.
 - Hastaların hiçbirinde 11q23 ve inv(16) pozitifliği saptanmamıştır. Sadece 1 hasta FLT3 pozitifdir.
- ALL hastalarının %14,5'inde (n=10) relaps gelişmiştir, %11,6'sı (n=11,6) ex olmuştur. AML hastalarının %6,3'ünde (n=1) relaps gelişmiş, 1'i araç içi trafik kazası olmak üzere %12,5'i (n=2) ex olmuştur. Gruplar arasında relaps ve ex sıklığı açısından anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$).

- ALL hastalarının tanı anındaki kan değerleri AML hastaları ile karşılaştırıldığında, AST, ALT ve platelet düzeylerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlemlendi.
- ALL hastalarının %94,2'sinde (n=65) hipokalemi, %100,0'ında (n=69) hiponatremi, %95,7'sinde (n=66) hipokalsemi, %60,9'unda (n=42) hipomagnezemi, %97,1'inde (n=67) hipofosfatemi görülmüştür.
- AML hastalarının %75,0'ında (n=12) hipokalemi, %81,3'ünde (n=13) hiponatremi, %81,3'ünde (n=13) hipokalsemi, %43,8'inde (n=7) hipomagnezemi, %87,5'inde (n=14) hipofosfatemi görülmüştür.
- ALL hastalarının %23,2'sinde (n=16) hiperkalemi, %4,3'ünde (n=3) hipernatremi, %5,8'inde (n=4) hiperkalsemi, %14,5'inde (n=10) hipermagnezemi, %29,0'ında (n=20) hiperfosfatemi görülmüştür.
- AML hastalarının %6,3'ünde (n=1) hipernatremi, %6,3'ünde (n=1) hipermagnezemi, %18,8'inde (n=3) hiperfosfatemi görülmüştür.
- ALL hastalarında en sık elektrolit düşüklükleri;
 - Hiponatremi; %98,6 (n=68) P1A, %95,1 (n=58) PII
 - Hipokalsemi; %89,9 (n=62) P1A, %71,4 (n=10) 2.HR 2
 - Hipokalemi; %73,7 (n=14) HR 1, %71,4 (n=10) 2.HR 2
 - Hipomagnezemi; %36,8 (n=7) HR 2, %36,2 (n=25) P1A
 - Hipofosfatemi; %94,7 (n=18) HR 3, %73,7 (n=14) HR 2'de görülmüştür.
- AML hastalarında bütün elektrolit düşüklükleri en sık AIE'de görülmüştür;
 - Hiponatremi %78,6 (n=11),
 - Hipokalsemi %71,4 (n=10),
 - Hipokalemi %78,6 (n=11),
 - Hipomagnezemi %28,6 (n=4),
 - Hipofosfatemi %100 (n=14).
- Ex relaps gelişmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında, ex-relaps gelişen hastalarda, P1A'da hipofosfatemi, 1.HR1 ve 2.HR3'te hipokalemi,

2.HR2’de hiponatremi ve 2.HR3’te hipomagnezemi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görülmüştür. PM’de hipokalemi, PII’de hiponatremi ex relaps olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az sıklıkta belirlenmiştir.

Akut lösemi tanısıyla kemoterapi alan hastalarda birçok nedenle çeşitli elektrolit bozuklukları ve buna bağlı morbidite hatta mortalite gelişebileceği bilinmektedir. Bu çalışmanın sonuçları uygulanan kemoterapi rejimine göre değişmekle beraber, bütün tedavi protokollerinde çeşitli serum elektrolitlerin plazma konsantrasyonlarında, normal referans değerlerle karşılaştırıldığında, anlamlı değişiklikler oluştuğunu ortaya koymuştur. Her ne kadar tedavi sırasında saptanan bu değişikliklerin klinik ve prognostik önemleri konusunda yapılan çalışmalar ve çalışmamızın sonuçları sınırlı olsa da, kemoterapi alan hastalarda serum elektrolitlerinin çok yakın takip edilmesi ve elektrolit bozukluklarında gerekli düzeltici tedavilerin erken dönemde uygulanması ile olası morbidite ve mortaliteler azaltılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Hutter JJ. Childhood leukemia. *Pediatr Rev.* 2010;31:234-41.
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. ed, International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon,2017.
3. Tubergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E. The Leukemias. In: Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016: 22:2437-44.
4. Yeşilipek MA. Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli. *Türk Pediatri Arşivi*, 2014, 49.2: 91-98.
5. Karapınar DY. AML-BFM Protokolleri Türkiye Deneyimi, 9.Türk Pediatri Hematoloji Kongresi, Van. 24-28 Mayıs 2013; s002,3.
6. Ratei R, Schabath R, Karawajew L. Lineage Classification of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia According to The EGIL Recommendations: Results of The ALL-BFM-2000 Trial. *Klin Padiatr.* 2013;225(S 01):S8-S.
7. Filippatos TD, Milionis HJ, Elisaf MS. Alterations in electrolyte equilibrium in patients with acute leukemia. *Eur J Haematol* 2005; 75: 449–460.
8. Yümlü K. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. *Kocatepe Tıp Derg.* 2015;16(1).
9. Lanzkowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). *Manual of Peadiatric Hematol and Oncol*, 5th ed. Churchill Livingstone: New York. 2011;17: 518-66.
10. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ. (eds). *Williams Hematology*, 7th edition. The McGraw-Hill Companies. 2006:1321-42.
11. Ağaoğlu L, Anak S, Ayan İ. Neoplastik hastalıklar. Neyzi O, Ertuğrul T, ed. *Pediyatri.* 4. Basım. İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2010:1349-71.
12. Pearson HA. *History of Pediatric Hematology Oncology.* *Pediatr Res.*

2002;52:979-92.

13. Burchenal HH, Murphy ML. Long term survivors in acute leukemia. *Cancer Res.*1965;25:1491-95.
14. Miller DR. A tribute to Sidney Farbey-the father of modern chemotherapy. *BJH.* 2006;134:20-26.
15. Pui CH, Evans WE. Drug therapy: acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med.* 1998;339:605-14.
16. Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk Çağında Akut Lenfoblastik Lösemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2018;27(4):483-499.
17. Kutluk T, Yeşilipek A. Turkish National pediatric cancer registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Pediatric Blood Cancer.* 2009;53:851.
18. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. [Internet]: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/ Erişim: 16.02.2020.
19. Baruchel A, Leblanc T, Schaison G. Pathology of acute lymphoblastic leukemias. *Pediatric Hematology.*2nd ed Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS, eds. London: Churchill Livingstone. 1999:537-63.
20. Yüksel-Soycan L, Aydoğan G, Tanyeli A. BFM-TR ALL 2000: First Turkish multicentric study in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood Cancer.* 2006;47: 426-7.
21. Rebeck JW, Bethell FH, Montor RW. (ed.). *The Leukemias: Etiology, Pathophysiology, and Treatment.* Elsevier, 2013.
22. Buka IKS, Osornio VAR. Trends in childhood cancer incidence: review of environmental linkages. *Pediatr Clin North Am.* 2007;54:177-203.
23. Preston DL, Tomonaga M. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res.* 1994;137 Suppl 2:68-97.
24. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *The British journal of radiology,* 1997, 70.830: 130-139.

25. Kusuyama MK, Matsumoto T. Childhood leukemia: epidemiological investigation and effectiveness in treatment in Nagasaki over the past 12 years. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39:181-187.
26. Schoggins JW. Interferon-stimulated genes: roles in viral pathogenesis. *Current opinion in virology*, 2014, 6: 40-46.
27. Yamagishi M, Fujikawa D, Watanebe T, Uchimaru K. HTLV-1-mediated epigenetic pathway to adult T-cell leukemia–lymphoma. *Frontiers in microbiology*, 2018, 9: 1686.
28. Steffen C , Auvrignon A. Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a casecontrol study. *Occup Environ Med.* 2004;61:773-778.
29. Bailey HD, Infante RC, Metayer C, Clavel J, Lightfoot T, Kaatsch P, Milne E, et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer.* 2015;137:2644-63.
30. Pui CH, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371:1030–1043.).
31. Zwaan MC, Hitzler J, Vyas P. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:53–70.
32. Yamada Y, Fukao T, Kaneko H, Isogai K, Fukuda S, Shimosawa N, et al. Ataxia telangiectasia associated with B-cell lymphoma: the effect of a half-dose of the drugs administered. *Pediatr Hematol Oncol* 1998;15:425–429.
33. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013;381:1943-55.
34. Carroll WL, Bhatla T, Redner A, Kessel R. Acute Lymphoblastic & Myeloid Leukemia. In: Lanzkowsky P, Jeffrey M. *Lanzkowsky’s Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 6th ed. Chennai, India: Elsevier; 2016. 18-19:p367-406.
35. Yüksel-Soycan L, Akut lenfoblastik lösemi: Tanı, klinik. *Anak S.S, Aydoğan*

- G, Çetin M. Pediatrik Hematoloji, 1. basım. Çapa-İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık. 2011:597-609.
36. Arceci RJ, Meshinchi S. AML, Myeloproliferative and Myelodysplastic Disorders. In: Pizzo PA and Poplack DG, Eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015:498-544.
 37. Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk Çağında Akut Myeloid Lösemi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2018;27(2)127-135.
 38. Celkan T. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. Klinik Gelişim Dergisi.2007;20:14-25.
 39. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed. (Eds PA Pizzo, DG DG):463-97. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
 40. Antony R, Roebuck D, Hann IM. Unusual presentations of acute lymphoid malignancy in children. J R Soc Med 2004;97:125–127.
 41. Akut Miyeloid Lösemi. Türk Hematoloji Derneği. [Internet] http://thd.org.tr/THD_Halk/?sayfa=akut_miyeloid. Erişim: 16.02.2020.
 42. Uzunhan AT, Karakaş Z. Çocuk Dergisi. 2012;12;6-15.
 43. Lichman MA, Beutler E, Selishon U, Kaushanasky K, Kipss TU. Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia. Williams Hematology 7th Edit. 2007:87-91.
 44. Owen PS, Ian MH. Clinical Features and thrapy of Lymphoblastic Leukemia Pediatric Hematology Third edit. 2006:20;450-87.
 45. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Progress through collaboration. J Clin Oncol. 2015;33:2938–48.
 46. Soycan LY. Lösemi: Tanı ve ayırıcı tanı. [Internet] <http://www.tphd.org.tr/wp-content/uploads/2017/11/Lebriz-Y%C3%BCksel-Soycan-Losemi-tan%C4%B1-ve-ay%C4%B1r%C4%B1c%C4%B1-tan%C4%B1.pdf>.

Erişim:28.2.19.

47. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127:2391.
48. Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2014.
49. Vardiman JW, Hoenes RD, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-302.
50. Hwang K, Park CH, Jang S, Chi HS, Kim DY, Lee JH, et al. Flow cytometric quantification and immunophenotyping of leukemic stem cells in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2012 Oct;91(10):1541-6.
51. Kern W, Haferlach C. The role of multiparameter flow cytometry for disease monitoring in AML. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23(3):379–390.
52. Boveri T. Zur frage der entstehung maligner tumoren. Jena, Gustav Fischer.1914.
53. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome Studies on Normal and Leukemic Human Leukocytes *JNCI*. 1960;25: 85-109.
54. Secker-Walker LM, Lawler SD, Hardisty RM. Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis. *Br Med J*.1978;2:1529-30.
55. Moorman AV, Ensor HM, Richards S. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:429-38.
56. Spector LG, Ross JA, Robison LL. Epidemiology and etiology. Pui CH, ed. *Childhood leukemias*. New York: Cambridge University Press. 2006:48–66.
57. Mrózek K, Bloomfield C, editors. Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Seminars in oncology*; 1997.

58. Pui C, Meshinchi S. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29:551-565.
59. Creutzig U, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, De Bont E, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. 2012;120(16):3187-205.
60. Meshinchi, Stirewalt DL, Zwaan M, Zimmerman M, Reinhardt D. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood*. 2006;108(12):3654-61.
61. Vardiman JW, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
62. Nachman JB, Heerema NA, Sather H. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2007, 110.4: 1112-1115.
63. Elmas SA, Yetgin S, Kuskonmaz B, et al. Akut lösemi. *Katkı Dergisi* 2004;26(2):372- 403.
64. Shurtleff SA, Buijs A, Behm FG. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia*.1995; 9:1985-89.
65. Martiat P, Ifrah N, Rassool F. Molecular analysis of Philadelphia positive essential thrombocythemia. *Leukemia*.1989; 3:563-65.
66. Heisterkamp N, Jenkins R, Thibodeau S, Testa JR, Weinberg K, Groffen J. The bcr gene in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1989;73:1307-11.
67. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*. 1990;247:1079-82.
68. Ribeiro RC, Abromowitch M, Raimondi SC, Murphy SM, Behm F, Williams

- DL. Clinical and biologic hallmarks of the Philadelphia chromosome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1987;70:948-53.
69. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Br J Haematol*. 2005;130:489-500.
 70. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA ve ark. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28:1467-71.
 71. Loh ML, Zhang J, Harvey RC. Tyrosine kinome sequencing of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group TARGET Project. *Blood* 2013;121-485.
 72. Tran TH, Loh ML. Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;561-66.
 73. Gokbuget N, Hoelzer D. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6.2;114-41.
 74. Mrozek K. Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype. In: *Seminars in oncology*. WB Saunders, 2008. p. 365-377.
 75. Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29.3: 310-315.
 76. Yin JAL, O'Brien MA, Hills RK, Daly SB. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2012, 120.14: 2826-35.
 77. Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD. Prognostic significance of, and gene and microRNA expression signatures associated with, CEBPA mutations. *Journal of clinical oncology*, 2008, 26.31: 5078.
 78. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J. Gröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid

- leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358.18: 1909-1918.
79. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*, 2005, 106.4: 1154-1163.
 80. Roboz GJ. Current treatment of acute myeloid leukemia. *Current opinion in oncology*, 2012, 24.6: 711-719.
 81. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *British journal of haematology*, 2002, 118.2: 385-400.
 82. Cassileth PA, Andersen J, Lazarus PM. Autologous bone marrow transplant in acute myeloid leukemia in first remission. *Journal of clinical oncology*, 1993, 11.2: 314-319.
 83. Benjanyan N, Weisdorf DK, Logan BR, Wang HL, Devine SM, Lima M, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2015, 21.3: 454-459.
 84. Schenk T, Chen WC; Göllner S, Howell L, Jin L, Heberstreit K, et al. Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. *Nature medicine*, 2012, 18.4: 605.
 85. Neofytos D, Lu K, Hatfield A, Blackford A, Marr K, Treadway S, et al. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients acute myelogenous leukemia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 2013, 75.2: 144-9.
 86. Newburger PE, Dale DC, Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. In: *Seminars in hematology*. WB Saunders, 2013. p. 198-206.
 87. Alakel N, Stölzel F, Mohr B, Kramer M. Symptomatic central nervous system involvement in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Manag Res*. 2017; 9: 97–102.

88. Shihadeh F, Reed V, Faderl S. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer*. 2012;118(1):112–117.
89. Holmes R, Keating MJ, Cork A. A unique pattern of central nervous system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv(16)(p13q22) *Blood*. 1985;65(5):1071–1078.
90. Bar M, Tong W, Othus M, Loeb K, Estey E. Central Nervous System Involvement in Acute Myeloid Leukemia Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar; 21(3): 546–551.
91. Lövenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364.11: 1027-1036.
92. Suzer T, Colakoglu N, Cirak B, Keskin A, Coskun E, Tahta K. Intracerebellar granulocytic sarcoma complicating acute myelogenous leukemia: a case report and review of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2004, 11.8: 914-917.
93. Henze G, Langermann HJ, Lampert F, Neidhardt M, Riehm H. ALL therapy study 1971-1974 of the German working group for leukemia research and therapy in childhood. *Klin Padiatr*. 1979;191:114-26.
94. Riehm H, Gadner H, Henze. The Berlin Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy Study, 1970-1976. *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1980;2:299-306.
95. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994;84:3122-33.).
96. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood*. 2000;95:3310-22.
97. Smith M, Arthur D, Camitta B. Uniform approach to risk classification and

- treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14:18-24.
98. Protocols and committees progress reports. 10th Annual Meeting of the international BFM study group. 7-9 May 1999. Monza, Italy.
 99. Kumar V, Abbas A, Aster JC. Robbins basic pathology e-book. Elsevier Health Sciences, 2017;369-94.
 100. Guyton AC. (1991). Hemoastasis and blood coagulation 2nd ed. Philadelphia: Textbook of medical physiology. 390-7.
 101. Bockenkamp B, Vyas H. Understanding and managing acute fluid and electrolyte disturbances. *Current Paediatrics* 2003;13:520-8.
 102. Cline DM. Fluids, Electrolytes and acid-base disorders. In: Ma OJ, Cline DM, Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). *Emergency Medicine Manual*. 6th edition. McGraw-Hill Professional. 2003:41-2.
 103. Lee CT, Guo HR, Chen JB. Hyponatremia in the emergency department. *AM J Emerg Med* 2000;18:264-8.
 104. Shiber JR, Mattu A. Clinical laboratory in emergency medicine. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med* 2002;23:395-400.
 105. Maria E, Guillet W, Takala J, Jakob SM. Diagnosis and management of electrolyte emergencies. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology, Metabolism* 2003;4:623-51.
 106. Capasso G, Unwin R. Laboratory investigations: Electrolytes and acid-base: common fluid and electrolyte disorders In *Renal: Part 1 of 3, Medicine* 2011;39:317-24.
 107. Mir MA, Delamore IW. Metabolic disorders in acute myeloid leukemia. *Br J Hematol* 1978; 40:79-92.
 108. O' Regan S, Carson S, Chesney RW, Drummond KN. Electrolyte and acid-base disturbances in the management of leukemia. *Blood* 1977; 49:345-353.
 109. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998; 352(9123): 220-228.

110. Trimarchi H, Gonzalez J, Olivero J. Hyponatremia-associated rhabdomyolysis. *Nephron* 1999;82(3): 274-277.
111. Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med* 1999;159(4): 333-336.
112. Gill G, Huda B, Boyd A, K. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia--a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(2): 246-249.
113. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis* 2012;59(2): 222-228.
114. Hansen O, Sorensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer*, 2010;68(1): 111-114.
115. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014; 21(1): 7-17.
116. Shirali AC, Perazella MA. Tubulointerstitial injury associated with chemotherapeutic agents. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014;21(1): 56-63.
117. Hutchison FN, Perez EA, Gandara DR. Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Intern Med* 1988;108(1): 21-25.
118. Salahudeen AK, Ali N, George M, Lahoti A, Palla W. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety. *Cancer*, 2014;120(5): 744-751.
119. Finch RA. Hypernatremia during lithium and ticarcillin therapy. *South Med J*. 1981 Mar; 74(3): 376-7.
120. Kim GH, Han JS. Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron*, 2002; 92 Suppl 1: 28-32.
121. Cohn JN, Kowey PR. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in

- Clinical Practice. Arch Intern Med, 2000;160(16): 2429-2436.
122. Gennari FJ. Hypokalemia. N Engl J Med, 1998;339(7): 451-458.
 123. Wahr JA, Parks R, Boisvert D, Comunale M. Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. JAMA, 1999;281(23): 2203-2210.
 124. Skinner R, Pearson AD, English MW, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, et al. Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. Lancet, 1996;348(9027): 578-580.
 125. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. Rev Endocr Metab Disord, 2010;11(2): 117-126.
 126. Wulf GG, Jahns-Streubel G, Strutz F, Basenau D, Hufner M, Buske C, Wormann B, Hiddemann W. Paraneoplastic hypokalemia in acute myeloid leukemia: a case of renin activity in AML blast cells. Ann Hematol 1996;73:139-141.
 127. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. Nat Rev Nephrol, 2011;7(2): 75-84.
 128. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. J Am Soc Nephrol, 2007;18(10): 2649-2652.
 129. Halperin ML, Kamel KS. Potassium. Lancet. Jul 11 1998;352(9122):135-40.
 130. Moore ML, Bailey RR. Hyperkalaemia in patients in hospital. N Z Med J. Oct 25 1989;102(878):557-8.
 131. Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. Kidney Int, 1997;52(5): 1180-1195.
 132. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. Lancet, 1998; 352(9125): 391-396.
 133. al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. Am J Kidney Dis, 1994;24(5): 737-752.

134. Groenestege WM, Thebault S, van der Wijst J. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest*, 2007;117(8): 2260-2267.
135. Isik Z.Solak Görmüş, Neyhan Ergene. Magnezyumun klinik önemi. *Genel Tıp Derg* 2003;12(2):69-75.
136. Whang R, Ryder KW. Frequency of hipomagnesemi and hypermagnesemi: Requested vs routine. *JAMA* 1990;263:3063-4.
137. Alvarez-Lefmans FJ, Giraldez F, Gamino SM. Intracellular free magnesium in excitable cells: Its measurement and its biologic significance. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65:915-25.
138. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004; 116: 546-554.
139. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*, 127 (2004), pp. 3-11.
140. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, Bellorin-Font E, Teitelbaum S, Klahr S, Slatopolsky E. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J Clin Invest* 1979;64:1238–1243.
141. Navarro JF, Teruel JL, Montalban C, Gallego N, Ortuno J. Hypercalciuria secondary to chronic hypophosphatemia. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:255– 258.
142. Heath H, 3rd (1991). Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism: evolution with changes in medical practice and technology. *J Bone Miner Res* 6 Suppl 2: S63-70; discussion S83-64.
143. Gardner EC, Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med J*, 1981;74(2): 197-199.
144. Carnaille B, Oudar C. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust N Z J Surg*, 1998;68(2): 117-119.
145. Campese VM. Calcium, parathyroid hormone, and blood pressure. *Am J*

- Hypertens, 1989; 2(2 Pt 2): 34S-44S.
146. Casez J, Pfammatter R, Nguyen Q, Lippuner L, Jaeger P. Diagnostic approach to hypercalcemia: relevance of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein measurements. *Eur J Intern Med*, 2001;12(4): 344-349.
 147. Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related protein. *N Engl J Med*, 2000;342(3): 177-185.
 148. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*, 2005;352(4): 373-379.
 149. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012;7(10): 1722-1729.
 150. Papadopoulou EC, Batzios SP, Dimitriadou M. Multiple myeloma and bone disease: pathogenesis and current therapeutic approaches. *Hippokratia*, 2010;14(2): 76-81.
 151. Collins MT, Skarulis MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83(4): 1083-1088.
 152. Evans KN, Taylor U, Zehnder D, Kilby MD. Increased expression of 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in dysgerminomas: a novel form of humoral hypercalcemia of malignancy. *Am J Pathol*, 2004; 165(3): 807-813.
 153. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med*, 2008; 149(4): 259-263.
 154. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*, 2011; 377(9768): 813-822.
 155. Hu MI, Glezerman I, Leboulleux S. Denosumab for patients with persistent or

- relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst*, 2013; 105(18): 1417-1420.
156. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM*, 2014; 107(4): 261-269.
157. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*, 2011; 18(3): R53-77.
158. DiMeglio LA, White KE, Econs MJ. Disorders of phosphate metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Sep 2000;29(3):591-609.
159. Bastepe M, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism. New insights into an old disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Sep 2000;29(3):569-89.
160. Garfield N, Karaplis AC. Genetics and animal models of hypoparathyroidism. *Trends Endocrinol Metab*. Sep 2001;12(7):288-94.
161. Arora RS, Arora B. Acute leukemia in children: A review of the current Indian data. *South Asian J Cancer*. 2016 Jul-Sep; 5(3): 155–160.
162. Arora RS, Eden TO, Kapoor G. Epidemiology of childhood cancer in India. *Indian J Cancer*. 2009;46:264–73.
163. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33:2949–62.
164. Karbuz A, Yaralı N, Işık P. Akut Lösemi Hastalarının Demografik Özellikleri ve Tedavi Sırasında Görülen Komplikasyonları: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Derg*. 2016;11(1).
165. Ward E, DeSantis C, Robbins A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2014;64(2):83-103.
166. Güneş AM, Ören H, Baytan B. The Long-Term Results of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia at Two Centers from Turkey: 15 Years of Experience with The ALL-BFM-95 Protocol. *Annals of Hematology*. 2014;93(10):1677-84.
167. Bajel A, George B, Mathews V. Treatment of Children with Acute

- Lymphoblastic Leukemia in India Using a BFM Protocol. *Pediatric Blood & Cancer*. 2008;51(5):621-5.
168. Hazar V, Karasu GT, Uygun V et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Turkey: Factors Influencing Treatment and Outcome: A Single Center Experience. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2010;32(8):p317-22.
 169. Ribeiro R, Razzouk B, Pounds S et al. Successive Clinical Trials for Childhood Acute Myeloid Leukemia at St Jude Children's Research Hospital, from 1980 to 2000. *Leukemia*. 2005;19(12):2125.
 170. Ishii E, Eguchi H, Matsuzaki A et al. Outcome of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children with AL90 Regimen: Impact of Response to Treatment and Sex Difference on Prognostic Factors. *Pediatric Blood & Cancer*. 2001;37(1):10-9.
 171. Moghrabi A, Levy DE, Asselin B et al. Results of The Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*. 2007;109(3):896-904.
 172. Webb DK, Harrison G, Stevens RF. Relationships Between Age at Diagnosis, Clinical Features, and Outcome of Therapy in Children Treated in The Medical Research Council AML 10 and 12 Trials for Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 2001;98(6):1714-20.
 173. Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S et al. Prognostic Factors and Outcome of Recurrence in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Cancer*. 2007;109(1):157-63.
 174. Dewald G, Ketterling R, Wyatt W, Stupca P. Cytogenetic Studies in Neoplastic Hematologic Disorders. *Clinical Laboratory Medicine*. 2002:658-85.
 175. Lu X, Harris C, Cooley L et al. The Utility of Spectral Karyotyping in The Cytogenetic Analysis of Newly Diagnosed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*. 2002;16(11):2222.
 176. Hotfilder M, Röttgers S, Rosemann A et al. Leukemic Stem Cells in

- Childhood High Risk ALL/t(9; 22) and t(4; 11) are Present in Primitive Lymphoid Restricted CD34+ CD19-Cells. *Cancer Research*. 2005;65(4):1442-9.
177. Dave BJ, Wiggins M, Higgins CM et al. 9q34 Rearrangements in BCR/ABL Fusion-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2005;162(1):30-7.
 178. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M. Risk-Adjusted Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia Can Decrease Treatment Burden and Improve Survival: Treatment Results of 2169 Unselected Pediatric and Adolescent Patients. 2008;111(9):4477-89.
 179. Supriyadi E, Widjajanto PH, Purwanto I et al. Incidence of Childhood Leukemia in Yogyakarta, Indonesia, 1998–2009. *Pediatric Blood & Cancer*. 2011;57(4):588-93.
 180. Bachir F, Bennani S, Lahjouji A et al. Characterization of Acute Lymphoblastic Leukemia Subtypes in Moroccan Children. *International Journal of Pediatrics*. 2009; 1-7.
 181. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M et al. Long-Term Results of Four Consecutive Trials in Childhood ALL Performed by The ALL-BFM Study Group From 1981 to 1995. *Leukemia*. 2000;14(12):2205-22.
 182. Koçak U, Gursel T, Kaya Z et al. ALL-BFM 95 Treatment in Turkish Children with Acute Lymphoblastic Leukemia; Experience of a Single Center. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2012;29:130-140.
 183. Adrogué HJ, Madias NE. Primary care: hyponatremia *N Engl J Med*, 342 (2000), pp. 1581-1589.
 184. Ray P, Quantin X, Grenier J, et al. Predictive factors of tumor response and prognostic factors of survival during lung cancer chemotherapy. *Cancer Detect Prev*. 1998;22:293–304.
 185. Kimura T, Kudoh S, Hirata K, et al. Prognostic factors in elderly patients with unresectable non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2001;21:1379–1383.

186. Jacot W, Colinet B, Bertrand D, et al. OncoLR Health Network. Quality of life and comorbidity score as prognostic determinants in non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol.* 2008;19:1458–1464.
187. Vasudev NS, Brown JE, Brown SR, et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma: Association of preoperative sodium concentration with survival. *Clin Cancer Res.* 2008;14:1775–1781.
188. Jeppesen AN, Jensen HK, Donskov F, et al. Hyponatremia as a prognostic and predictive factor in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2010;102:867–872.
189. Kim HS, Yi SY, Jun HJ, et al. Clinical outcome of gastric cancer patients with bone marrow metastases. *Oncology.* 2007;73:192–197.
190. Aggerholm-Pedersen N, Rasmussen P, Dybdahl H, et al. Serum sodium determines outcome of treatment of advanced GIST with imatinib: A retrospective study of 80 patients from a single institution. *ISRN Oncol.* 2011;2011:523915.
191. Dhaliwal HS, Rohatiner AZ, Gregory W, et al. Combination therapy for intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer.* 1993;68:767–774.
192. Hampshire PA, Welch CA, McCrossan LA, et al. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units. *Crit Care.* 2009;13(4):R137.
193. Onitilo AA, Kio E, Doi SA. Tumor-related hyponatremia. *Clin Med Res.* 2007;5:228–237.
194. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2007;15:1341–1347.
195. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: Expert panel recommendations. *Am J Med.* 2007;120(suppl 1):S1–S21.
196. Stuart MJ, Cuaso C, Miller M, et al. Syndrome of recurrent increased

- secretion of antidiuretic hormone following multiple doses of vincristine. *Blood*. 1975;45:315–320.
197. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:144–153.
 198. Harlow PJ, DeClerck YA, Shore NA, et al. A fatal case of inappropriate ADH secretion induced by cyclophosphamide therapy. *Cancer*. 1979;44:896–898.
 199. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med*. 1985;145:548–549.
 200. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med*. 1995;238:97–110.
 201. Kirch C, Gachot B, Germann N. Recurrent ifosfamide-induced hyponatremia *Eur J Cancer*, 33 (1997), pp. 2438-2439.
 202. Nakamura F, Kishimoto Y, Handa T, Arai Y, Mitani K. Myelodysplastic syndrome with central diabetes insipidus manifesting hypodipsic hypernatremia and dehydration. *Am J Hematol* 2004;75:213–216.
 203. Dickenmann MJ, Brunner FP. Hypernatraemia and polyuria in a patient with acute myeloid leukaemia and allogeneic bone marrow transplant. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2687–2689.
 204. Olgar S, Yetgin S, Cetin M, Aras T, Akhan O. Electrolyte abnormalities at diagnosis of acute lymphocytic leukemia may be a clue for renal damage in long-term period. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:202–206.
 205. Milionis HJ, Bourantas CL, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Acid-base and electrolyte abnormalities in patients with acute leukemia. *Am J Hematol* 1999;62:201–207.
 206. Kobrin SM, Goldfarb S. Magnesium deficiency. *Semin Nephrol* 1990;10:525–535.
 207. Mir MA, Brabin B, Tang OT, Leyland MJ, Delamore IW. Hypokalaemia in acute myeloid leukaemia. *Ann Intern Med* 1975;82:54–57.

208. Coiffier B, Altman A, Pui C. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J. Clin Oncol*, 26 (2008), pp. 2767-2778.
209. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT. Acute tumor lysis syndrome: a review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med*, 68 (1980), pp. 486-491.
210. Kunkel L, Wong A, Maneatis T. Optimizing the use of rituximab for treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a benefit-risk update. *Semin Oncol*, 27 (6 Suppl 12) (2000), pp. 53-61.
211. Cheson BD, Frame JN, Vena D. Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 16 (1998), pp. 2313-2320.
212. Elisaf M, Milionis H, Siamopoulos KC. Hypomagnesemic hypokalemia and hypocalcemia: clinical and laboratory characteristics. *Miner Electrolyte Metab* 1997;23:105-112.
213. Dargart JL, Hijiya N. Metabolic Emergencies in the Child With Acute Leukemia. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 2011, 12.3: 191-201.
214. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol*, 38 (4 Suppl 10) (2001), pp. 4-8.
215. Trehan A, Cheetham T, Bailey S. Hypercalcemia in acute lymphoblastic leukemia: an overview. *J Pediatr Hematol Oncol*, 31 (2009), pp. 424-427.
216. Inukai T, Hirose K, Inaba T. Hypercalcaemia in childhood acute lymphoblastic leukaemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19. *Leukemia*, 21 (2007), pp. 288-296..
217. Lee JH, Choi SJ, Kim SE, Seol M, Lee YS, Lee JS, Kim WK, Lee KH. Severe metabolic abnormalities after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:63-69.
218. Syed MA, Horwitz MH, Tedesco MB. Parathyroid hormone-related protein-(1-36) simulates renal tubular calcium resorption in normal human volunteers.

- J Clin Endocrinol Metab, 86 (2001), pp. 1525-31.
219. Niizuma J, Fujii K, Sato A. PTHrP-independent hypercalcemia with increased pro-inflammatory cytokines and bone resorption in two children with CD19-negative precursor B acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 49 (2007), pp. 990-993.
 220. Rheingold SR, Lange BJ. Oncologic emergencies. P.A. Pizzo, D.G. Poplack (Eds.), *Principles and practice of pediatric oncology* (5th ed), Lippincott, Williams & Williams, Philadelphia (Pa) (2006), pp. 1202-1230.
 221. Lagman R, Walsh D. Dangerous nutrition? Calcium, vitamin D and shark cartilage nutritional supplements and cancer-related hypercalcemia. *Support Care Cancer*, 11 (2003), pp. 232-235ç.
 222. Young IS, Bailie K, Trimble ER. Severe hypophosphataemia in a patient with acute leukaemia. *Ann Clin Biochem* 1993;30(Pt 3):326–328.
 223. Zamkoff KW, Kirshner JJ. Marked hypophosphatemia associated with acute myelomonocytic leukemia. Indirect evidence of phosphorus uptake by leukemic cells. *Arch Intern Med* 1980;140:1523–1524.
 224. Jain A, Butani L. Severe yperphosphatemia resulting from high-dose liposomal amphotericin in a child with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:324–326.
 225. Benítez H, Arreguín L, Velásquez L, Bernaldez R, Juan L, Farfán J, Díaz S, Gaona A, Martínez MC.Source. Electrolytic changes in children with acute lymphoblastic leukemia during remission induction. *Sangre (Barc)*. 1995 Jun;40(3):213-7.
 226. Hibi S, Funaki H, Ochiai-Kanai R, Ikushima S, Todo S, Sawada T, Imashuku S. Hypercalcemia in children presenting with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*. 1997 Oct;66(3):353-7.
 227. Petereit C, Zaba O, Teber I, Grohe C. Is hyponatremia a prognostic marker of survival for lung cancer. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 11 Aug 2011, 65(9):565-571.

228. Vavruk AM, Martins C, Nascimento MM, Hayashi SY, Riella MC. Association between hypokalemia, malnutrition and mortality in Peritoneal Dialysis patients. *J Bras Nefrol* 2012;34(4):349-354.
229. Siddiqui I, Bhally HS, Niaz Q, Burney IA. Tumor-induced hypercalcemia: predictors of early mortality. *JPMA*, 2002, 52: 361-7.
230. Upala S, Jaruvongvanich V, Wijarnpreecha K, Sanguankeo A. Hypomagnesemia and mortality in patients admitted to intensive care unit: a systematic review and meta-analysis *QJM: An International Journal of Medicine*, 2016, 109.7: 453-459.
231. Fu JH, Zang B. The occurrence of hypophosphatemia and its prognostic value in intensive care unit patients *ZWJ*, 2012, 24.1: 29-32.