

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARIN YOĞUN
KEMOTERAPİ SONRASI İMMÜNOLOJİK DURUMU VE
ALERJİK HASTALIK SIKLIĞI

Dr. Kamuran ARIKBUKA

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARIN YOĞUN
KEMOTERAPİ SONRASI İMMÜNOLojİK DURUMU VE
ALERJİK HASTALIK SIKLIĞI

Dr. Kamuran ARIKBUKA

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Prof. Dr. Özcan BÖR

ESKİŞEHİR

2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Kamuran ARIKBUKA'ya ait 'Akut lenfoblastik lösemili hastaların yoğun kemoterapi sonrası immünolojik durumu ve alerjik hastalık sıklığı'adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Abdulkadir KOÇAK

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye

Prof. Dr. Özcan BÖR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Üye

Prof. Dr. Nejat AKGÜN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun

Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve tezimin her aőamasında katkılarını esirgemeyen sayın hocalarıma ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Özcan BÖR'e teşekkür ederim.

ÖZET

Arıkbuka, K. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda yoğun kemoterapi sonrası immünolojik durum ve alerjik hastalık sıklığı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Kemoterapötik tedavi alan çocuklarda T ve B lenfositlerin, nötrofillerin sayı ve fonksiyonlarında azalmayla birlikte immün sistem fonksiyonlarında bozulma oluşmaktadır. Çalışmamızda tedavinin değişik aşamalarındaki akut lenfoblastik lösemili çocuklarda immün sistem değişikliklerini ve alerjik hastalık sıklığını irdelemeyi amaçladık. ALL tanısı konup, remisyon induksiyon ve konsolidasyon tedavisi yapıp idame tedavisine geçilen 21 hasta ve idame tedavisi biten 29 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak da aynı yaş ve cinsiyette, enfeksiyonu olmayan 39 sağlıklı çocuk çalışmada değerlendirildi. Olgularda beyaz küre, absolü nötrofil, absolü lenfosit sayıları, lenfosit alt grupları ($CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$, $CD16^+56^+$ ve TH/Ts oranı) ve Ig düzeyleri (Ig G, Ig M ve Ig A) çalışıldı. Alerjik hastalık sıklığını değerlendirmek için ise her hastaya anket formu dolduruldu ve absolü eozinofil sayısı, total Ig E, spesifik Ig E alerjenleri ve phadiatop testi çalışıldı. Çalışmamızda, idame tedavisi alan çocuklarda beyaz küre, absolü nötrofil ve lenfosit sayısının azaldığı, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$ ve $CD16^+56^+$ sayısının düşük olduğu, Th/Ts oranının azaldığı, Ig G, Ig A ve Ig M düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü saptandı. İdame tedavisi bittikten sonra immün sistemin yeniden yapılandığı, beyaz küre, absolü nötrofil ve lenfosit sayısı, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$ ve $CD16^+56^+$ sayıları ve Ig G, Ig A ve Ig M değerleri tedavi yoğunluğuna bağlı olarak zamanla artarak normal düzeye ulaştığı gözlemlendi. ALL'li hastalarda alerjik hastalık semptomu olabilecek bulgularda kontrol grubuna göre artış olduğu saptandı. Absolü eozinofil sayısı, total Ig E ve spesifik Ig E düzeyleri ve phadiotop sonuçları incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark bulunmadı. Sonuç olarak; lösemili hastalarda tedavi sürecinde immünsupresyon oluşmakta, idame tedavisi bittikten sonra immün sistem yeniden yapılanmaktadır. Ayrıca lösemili hastalarda alerjik semptomlarda artış gözlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, immün supresyon, alerji

ABSTRACT

Arikbuka, K. Immunologic status and allergic disease insidance in acute lymphoblastic leuckemia patients after intensive chemotherapy. Eskişehir Osmangazi University, Medical School, Department of Pediatrics. Thesis of Specialization in Medicine Eskişehir, 2011. Chemotherapy decrease the number and functions of T, B lymphocytes and neutrophiles and cause dysfunction in the immun system of children. The aim of our study is to rule out the changes in immune system and the insidance of allergic disease in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in different stages of the chemotherapy. We involved 21 children who was having maintenance therapy, and 29 children who had finished maintenance therapy after remission, induction and consoludation therapy for ALL in the study group. We involved 39 healthy children with the same age and gender in the control group. We searched white blood cells, absolute number of neutrophiles and lymphocytes, subgroups of lymphocytes ($CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$, $CD16^+56^+$ and TH/TS) and level of immunglobulins (Ig G, Ig M, Ig A) in both study and control groups. Survey forms were filled by every child for the insidance of allergic disease. Absolute eosinophil number, total IgE and spesific IgE allergens and phadiatop test were searched for every child. In our study, we have found out the decrease in white blood cells, the number of absolute neutrophiles and lymphocytes, the level of subgroups of lymphocytes and the level of Ig G, Ig A and Ig M in children who had maintenance therapy. After maintenance therapy has finished , immun system reconstituted, WBC, number of absolute neutrophile, and lymphocyte, subgroups of lymphocytes, Ig G, Ig A ve Ig M levels increased with time and reached to normal levels In the children with ALL, the symptoms according to the allergic disease increased in number, when compared with the control group. When we searched for the number of absolute eosinophile, the level of total IgE and specific IgE and the results of phadiotop, we found out no statistical difference between the children with ALL and the control group. In conclusion, immunosupression occured in ALL children during the chemotherapy and immun system reconstitued again after maintenance therapy has finished. In addition to that, allergic symptoms increased in children with ALL.

Key Words: Acute Lymphoblastic Leukemia, Immun Suppression, Allergy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lösemiler	3
2.1.1. Tanımlama ve Sınıflandırma	3
2.1.2. Tarihçesi	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etiyopatogenez	6
2.1.5. Akut Lenfoblastik Lösemi	7
2.2. BFM Protokolleri	18
2.2.1. TRALL-BFM 2000	18
2.2.2. TRALL-BFM 2000 Sonuçları	18
2.3. Kemoterapötik İlaçlar ve Etki Mekanizmaları	20
2.3.1. L-Asparajinaz	20
2.3.2. Daunorubisin	20
2.3.3. Doksurubisin (Adriamisin)	21
2.3.4. Vinka Alkaloidleri	21
2.3.5. Folik Asit Antimetabolitleri	21
2.3.6. Pürin Antimetabolitleri	22
2.3.7. Pirimidin Antimetabolitleri	22
2.4. Bağışıklık Sistemi ve Gelişimi	23

	Sayfa
2.4.1. T Lenfositleri	24
2.4.2. Doğal Öldürücü Hücreler	26
2.4.3. B Lenfositleri	26
2.5. Kemoterapötik İlaçlar ve İmmün Sistem	27
2.5.1. Antineoplastik İlaçların İmmün Sistem Üzerine Olan Etkileri	28
2.6. Alerjik Hastalıkların Patogenezi	37
2.7. Alerji ve Lösemi Arasındaki İlişki	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	89
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	99
KAYNAKLAR	105
EKLER	
EK 1:	
EK 2:	
EK 3:	
EK 4:	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut miyeloblastik lösemi
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CD	Clusters of differentiation
FAB	Fransa-Amerika-Britanya
Ig	İmmünglobülin
IV	İntravenöz
JMML	Juvenil miyelomonositik lösemi
SRG	Standart risk grubu
MRG	Orta risk grubu
HRG	Yüksek risk grubu
LDH	Laktat dehidrogenaz
MSS	Merkezi sinir sistemi
NCI	National Cancer Institute
NK	Natural Killer
Rt	Radyoterapi
SSS	Santral sinir sistemi
TA	Tedavi alan
TB	Tedavi biten
Th	T-helper
Ts	T-süpresör

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Hastaların ALL tanısı aldıkları yıllara göre dağılımı	49
4.2. Hasta ve kontrol gruplarında beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı ve absolü lenfosit sayısının dağılımı	51
4.3. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında beyaz küre sayısı absolü nötrofil sayısı ve absolü lenfosit sayısının dağılımı	54
4.4. Hasta ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup yüzde değerlerinin dağılımı	56
4.5. Hasta ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup absolü sayıları	58
4.6. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup değerlerinin yüzde dağılımı	61
4.7. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup absolü sayılarının dağılımı	64
4.8. Hasta ve kontrol gruplarında Ig G, Ig M ve Ig A değerleri	66
4.9. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında Ig G, Ig M ve Ig A değerlerinin dağılımı	69
4.10. Hasta ve kontrol gruplarında alerjik yakınmaların dağılımı	75
4.11. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında alerjik yakınmaların dağılımı	79
4.12. Hasta ve kontrol gruplarında absolü eozinofil sayısı ve total IgE değerlerinin dağılımı	82
4.13. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında absolü eozinofil sayısı, ve total IgE değerlerinin dağılımı	85

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Çocukluk Çağı Lösemilerinde Sınıflandırma	4
2.2. Lösemide yüksek risk grupları	6
2.3. FAB sınıflamasına göre ALL alt gruplarının özellikleri	7
2.4. İmmünolojik özelliklerine göre ALL alt grupları	8
2.5. ALL’de prognozu etkileyen faktörler	11
2.6. Risk sınıflaması	12
4.1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaşa göre dağılımı	47
4.2. Hasta grubunun tedavi dönemine göre dağılımı	48
4.3. Hasta ve kontrol gruplarında beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı ve absolü lenfosit sayısı	50
4.4. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı ve absolü lenfosit sayısı	53
4.5. Hasta ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup değerleri	55
4.6. Hasta ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup absolü sayıları	57
4.7. İdame tedavisi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup yüzdeleri	60
4.8. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup absolü sayıları	63
4.9. Hasta ve kontrol gruplarında Ig G, Ig M ve Ig A değerleri	65
4.10. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında Ig G, Ig M ve Ig A değerleri	68
4.11. Hasta ve kontrol grubunun içinde buldukları çevre	71
4.12. Hasta ve kontrol gruplarında alerjik yakınmalar	74
4.13. İdame tedavisi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında alerjik yakınmalar	78
4.14. Hasta ve kontrol gruplarının ailede alerji öyküsünün dağılımı	80
4.15. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında ailede alerji öyküsünün dağılımı	81
4.16. Hasta ve kontrol gruplarında absolü eozinofil sayısı ve total IgE değerleri	82

	Sayfa
4.17. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında absolü eozinofil sayısı ve total IgE değerleri	84
4.18. Hasta ve kontrol gruplarında inhalan phadiotop değerleri	86
4.19. Tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarında inhalan phadiotop değerleri	86
4.20. Hasta ve kontrol gruplarında spesifik Ig E değerleri	87
4.21. Tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarında spesifik Ig E değerleri	88

1. GİRİŞ

Akut lösemi çocukluk çağlarında en sık görülen neoplastik hastalıktır. Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu oluşturmaktadır (1-3). Çocuklarda lösemnin görülme sıklığı yılda ortalama 3.45:100000 olarak bildirilmekte ve erkek çocuklarında kız çocuklarına oranla biraz daha fazla görülmektedir. Çocukluk çağı lösemilerinin %97'si akut lösemi ve %3'ü kronik lösemidir. Akut lösemi olgularının %80-85'ini akut lenfoblastik lösemi (ALL) oluşturmaktadır (2,3).

ALL tedavisinde amaç, lösemik blastların oluşumunu durdurmak ve yok etmek, aynı zamanda normal kemik iliği hücrelerinin çoğalıp görev yapmalarını sağlamaktır. ALL tedavisi; remisyon indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavilerini içermektedir. Bu tedaviler esnasında hastalara prednizolon, vinkristin, daunurobisin, sitarabin, metotreksat ve asparaginaz gibi kemoterapötik ilaçlar verilmektedir (2-4). Bu ilaçlar genel olarak kemik iliği ve immün sistem supresyonuna neden olarak enfeksiyonlara eğilimi artırmaktadır. Tedavinin en önemli yan etkilerinden birisi T ve B lenfositlerin, nötrofillerin sayı ve fonksiyonlarında azalmayla birlikte immün sistem fonksiyonlarında bozulma olmasıdır . B hücrelerinin azalması ve fonksiyonlarının bozulmasıyla, özellikle Ig G, Ig M ve Ig A yapımının azaldığı görülmektedir. İmmün sistemin durumu hastalığın yapısı, tipi, kullanılan ilaçlar ve yaşa göre değişkenlikler göstermektedir. Kanserli hastaların tedavileri sırasında oluşan immün yetmezliğin özellikle hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabileceği gösterilmiştir (5).

Yoğun kemoterapi tedavisi sırasında immün sistemde meydana gelen supresyon idame tedavisi sırasında ve idame tedavisi sonrasında da bir süre devam etmektedir. İdame tedavisi bittikten sonra immün sistemde yeniden yapılanmanın meydana geldiği ve tedavi yoğunluğuna bağlı olarak immün sistem hücrelerinin zamanla artarak normal düzeye ulaştığı bildirilmektedir (6-11). Kemoterapi sonrası immün sistemin yenilenmesinin en az bir yıl sürdüğünü ileri süren yayınlar bulunmaktadır (9, 12-14). Ancak bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar az sayıda olup, olgu sayısı sınırlıdır.

Çocukluk çağı lösemileri ile alerjik hastalık arasında ilişki olup olmadığı konusunda yapılan çalışmalarda çoğunlukla; atopi varlığı veya ailede atopi öyküsünün olması çocukluk çağı ALL gelişim riskini azalttığı öne sürülmektedir (15-

17). Bazı çalışmalarda ise alerjik durumun hematolojik malignensi gelişim riski üzerine koruyucu etkisinin olmadığı bildirilmiştir (18). ALL tedavisinde yoğun kemoterapi süreci bittikten sonra idame tedavisi sırasında ve sonrasında alerjik hastalık gelişim sıklığı ile ilgili literatürde fazla çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda yoğun kemoterapi sonrası idame tedavisi alan ve idame tedavisi biten ALL'li hastaların beyaz küre, absolü nütrofil, absolü lenfosit sayılarını, lenfosit alt gruplarını ($CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$, $CD16^+56^+$ ve Th/Ts oranı), Ig düzeylerinde meydana gelen değişikliklerini ve alerjik durumlarını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lösemiler

Akut lösemi çocukluk çağlarında en sık görülen neoplastik hastalığıdır. Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu oluşturmaktadır. Avrupa ve Amerika'da 1-15 yaş grubunda kazalardan sonra en sık 2. ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde aynı yaş grubunda ölüm nedenleri arasında infeksiyon, kalp hastalıkları ve kazalardan sonra 4. sırada yer almaktadır (1-3).

2.1.1. Tanımlama ve Sınıflandırma

Lösemiler normal myeloid ve lenfositler hematopoezin belirli bir basamakta duraksaması ve dizinin immatür hücrelerinin klonal artışı olarak tanımlanabilir (1). Normal kemik iliğinde eritroid, myeloid ve megakaryositer serilerin ana, ara ve olgun hücreleri bulunurken, periferik kanda da yine bu serilerin olgun hücreleri bulunmaktadır. Akut lösemide ise normal kemik iliği hücrelerinin yerini blast adı verilen farklılaşmamış ana hücreler almıştır. Blastlar kemik iliğinden periferik kana ve diğer sistemlere yayılarak akut lösemiye özgü ağır klinik tablonun oluşmasına yol açarlar (2,3). Lösemi patofizyolojisindeki geçerli teori; kendiliğinden sonsuz çoğalma yeteneği olan, diferansiyasyon gösteremeyen hematopoetik prekürsörlerin, mutant hematopoetik progenitör hücreden gelişmesiyle açıklanmaktadır. Değişik çalışmalar da lösemının klonal orijinli olduğunu desteklemektedir (2-4). Lösemiler akut ve kronik olarak sınıflanır. Bugünkü bilgiler ışığında 'akut' olgunlaşmamış blastik hücrelerin hızlı çoğalması için kullanılırken, 'kronik', göreceli olgun hücrelerin daha yavaş artışını tanımlamaktadır (1,4). Yetişkinlerin aksine çocukluk çağı lösemilerinin %97'si akut lösemilerdir. En sık tipi ALL'dir ve çocukluk çağı lösemilerin %80-85'ini oluşturur. Akut miyeloblastik lösemi (AML) %20 oranında görülür. Akut indifferansiye lösemi çok nadirdir (<%0.5). Akut karışık hücreli lösemi iki grupta incelenebilir. Bunlar iki veya daha fazla myeloid antijen pozitifliği gösteren ALL (My+ALL; tüm ALL olguların %6'sı) ve 2 veya daha fazla lenfoid antijen pozitifliği gösteren AML (Ly+AML; tüm AML olgularının %17'si) olmak üzere 2'ye ayrılır (1).

Kronik lösemiler ise çocukluk çağı lösemilerinin %3'ünü oluşturur. Philadelphia kromozomu pozitif miyeloid lösemi ve juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) olmak üzere iki grupta toplanmıştır (1,3). Çocuklarda akut lösemiden çok daha nadir olmakla beraber kronik myelositer lösemi de görülür. Kronik lenfositik lösemiye ise çocukluk çağında hemen hemen hiç rastlanmaz (1,2) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Çocukluk çağı lösemilerinde sınıflandırma

Akut Lösemiler (%97)	Kronik Lösemiler (%3)
Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) (%75-80)	Philadelphia Kromozomu (+) Miyeloid Lösemi
Akut Myeloid Lösemi (AML) (%15-20)	Juvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML)
Akut İndiferansiye Lösemi (<%0.5)	
Akut Karışık Hücreli Lösemi	

2.1.2. Tarihçesi

Literatürde ilk kez 1827'de lösemili bir olgu bildirilmiştir (20). Daha sonraları Virchow (21) 1845'de hastalığı 'beyaz kan' olarak nitelemiş ve iki yıl sonra da literatüre lösemi terimini kazandırmıştır. Lösemi 1913'lere gelindiğinde, kronik lenfositik, kronik miyeloid, akut lenfositik, miyeloblastik, monositik ve eritrolösemi olarak sınıflanıyordu. Her ne kadar birçok klinisyen çocukluk çağı lösemilerinin 1960'lara kadar aynı grupta tutup benzer tedavi vermişse de akut lenfoid ve miyeloid lösemilerin prednizolon ve metotreksata farklı yanıtlarından dolayı sınıflamanın çok önemli olduğu ve yeni tekniklerin gerekliliği anlaşılmıştır. Özel boyama teknikleri, elektron mikroskobu, kromozom analizleri ve moleküler genotip belirleme gibi yöntemler geliştikçe lösemiler daha iyi anlaşılmıştır (21).

Literatürde bildirilen kür sağlanmış ilk lösemi olgusu 1930'da arsenik oksit, ışınlama ve iki kardeşten transfüzyonlarla hayatta kalan bir yetişkin hastadır (22). Metotreksat, prednizolon ve merkaptopürin kullanımının başlamasına rağmen

1960'ların başlarında çocukluk çağı ALL'sinde 5 yıllık yaşam oranları %3-5 civarında idi (21). Yoğun kemoterapiye geçilmesi ile birlikte ALL tedavisinde başarı oranları artmaktadır. Çocuklarda 5 yıl olaysız sağkalım %80, erişkinlerde ise birçok olguda kök hücre nakli yapılmasına karşın bu oran %40 civarındadır (23). Bu büyük başarıda ALL biyolojisinin anlaşılması, risk gruplarına göre tedavi geliştirilmesi, farmakoloji ve destek tedavilerindeki gelişmeler, randomize kontrollü çalışmalar ve yakın uluslararası işbirliği etkin olmuştur. Bu yaklaşım aynı zamanda diğer çocukluk çağı kanserlerin tedavisi için de örnek oluşturmuştur. Yakın gelecekte tam iyileşme oranlarının %90'a çıkacağı düşünülmektedir (23, 24).

2.1.3. Epidemiyoloji

Çocuklarda lösemnin görülme sıklığı yılda ortalama 3.45:100000 olarak bildirilmektedir. Beyaz çocuklar için bu oran biraz daha yüksek, siyah ırk için daha düşüktür (1,2). ALL olgularına tüm dünyada genel olarak Kuzey Amerikalı ve Avrupalı beyazlarda, Asya toplumlarına göre daha sık rastlanmaktadır. Ülkemizde çocukluk çağında lösemi insidansı 100000'de 1.5'tur (2,3) ve 2-6 yaş arasında insidansda artan bir pik görülmektedir (2-4, 25). Erkek çocuklarında kız çocuklarına oranla biraz daha fazla görülmektedir (2-4). Onbeş yaş altı vakalarda ALL sıklığı erkek çocuklarda kız çocuklarla karşılaştırıldığında %20'lere varan oranlarda daha sık görülmektedir (4). Onbeş-ondokuz yaş grubunda ise erkeklerde ALL kızlara göre 2 kat daha sık görülmektedir (4). Bazı çocuklarda lösemi görülme sıklığı normal popülasyondan daha yüksektir. Tek yumurta ikiz eşlerinde, ataksi telanjiektazi, down sendromu, bloom sendromu, fanconi anemisi gibi kromozom bozuklukları olan bazı doğumsal anomali sendromlarında, wiscott-aldrich sendromu gibi bazı konjenital immün yetersizliklerde ve radyasyon ya da kimyasal karsinojenlerin etkisinde kalmış çocuklarda lösemi olasılığı daha fazladır (1-4) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Lösemide yüksek risk grupları

	Yaklaşık risk
Lösemili çocuğun tek yumurta ikiz eşi	1:5
Lösemili çocuğun kardeşi	1:720
Bloom sendromu	1:8
Down sendromu	1:95
Radyoterapi uygulanmış polisitemia vera	1:6

2.1.4. Etiyopatogenez

Günümüzde lösemilerin etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber multifaktöryel olduğu, hasta ile içinde bulunduğu çevresel etmenler arasında karşılıklı etkileşim sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. İyonize edici ışınlar (radyasyon), kimyasal karsinogenler (benzen) ve enfeksiyöz ajanlar, özellikle virüsler akut lösemi gelişiminden sorumlu tutulan çevre faktörleridir. Ebstein-Barr virusu çocuklarda Burkitt lenfoması ve L3 tipi akut lenfoblastik lösemiden, insan T hücreli lenfotropik virüsler 1, 2 erişkin T hücreli lösemi gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Virus etkisi ile oluşan mutasyon sonucu normal bir gen (protoonkogen) kanser yapıcı özellik kazanabilir (onkogen) veya tümör baskılayıcı genin (anti-onkogen) etkisi ortadan kalkarak neoplastik hastalık gelişebilir. P53 çocukluk çağı solid tümörlerinde ve akut lenfoblastik lösemide sıklıkla mutasyonu görülmüş tümör baskılayıcı bir gendir. Akut lösemi gelişimine yol açan bazı mutasyonlarda da Bcl-2 proteini gibi apoptozisi (proglamlanmış hücre ölümü) engelleyen genler ortaya çıkabilir (1-4). Bu genetik değişiklikler hematopoetik kök hücrelerin lösemik transformasyonuna yol açar. Böylece hücre yenilenmesinde kontrol ortadan kalkar, normal proliferasyonu sağlayan kontroller etkisizleşir, olgunlaşmada duraksama olur ve apoptoz sinyallerine direnç gelişir. Bazı genetik lezyonlarda bu mekanizmaların sadece biri gerçekleşirken bazılarında ise birden fazla mekanizma rol oynar (2,3).

Çocukluk çağı lösemilerin %97'si akut lösemi, %3'ü kronik lösemidir. Akut lösemi olgularının %80-85'ini akut lenfoblastik lösemi, %15-20'ini lenfoblastik dışı veya akut non-lenfoblastik lösemi, %2'sini de farklılaşmamış veya stem hücreli lösemi oluşturmaktadır (1-4).

2.1.5. Akut Lenfoblastik Lösemi

Çocukluk çağı akut lösemi vakalarının %80-85'ini oluşturan akut lenfoblastik lösemi en sık 3-4 yaşları arasında, erkek çocuklarında ve beyaz ırkta görülür (1-4). Onbeş yaşından küçük çocuklar arasında yaklaşık olarak 3.4/100000'dür ve 3-4 yaşlar arasında pik yapmaktadır (2,25). Erkeklerde benzer yaş grubu kızlarla karşılaştırıldığında 1.1-1.4 kat daha sık görülmektedir (4,25). ALL morfolojik ve immünolojik yöntemlerle çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır (1-4).

Morfolojik, İmmünolojik ve Sitogenetik Özellikler

Günümüzde akut lenfoblastik lösemnin morfolojik ayırımında en sıklıkla kullanılan ve lenfoblastları morfolojik özelliklerine göre L1, L2, L3 alt gruplarına ayıran sınıflama Fransa, Amerika ve Britanya'nın ilk harflerini taşıyan FAB sınıflamasıdır (1-4) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. FAB sınıflamasına göre ALL alt gruplarının özellikleri

Lenfoblast	L1	L2	L3
Büyüklik	Küçük	İri değişken	Büyük
Nükleus	Düzgün	Düzensiz, çentikli	Düzgün
Kromatin	Yoğun	İnce	İnce
Nükleolus	Hiç yok, küçük	Büyük, belirgin	Belirgin
Sitoplazma	Çok dar	Daha geniş	Koyu bazofilik, bol vakuollü
Görülme sıklığı	Sık	Ender	Ender
Prognoz	İyi	Kötü	Kötü

ALL'de prognoz ve tedavi açısından immünolojik sınıflama da en az morfolojik sınıflama kadar önem taşır. Lösemi hücrelerinin yüzey antijenlerinin incelenmesi ile yapılan bu sınıflamaya göre ALL olgun B hücreli, T hücreli ve common ALL olmak üzere üç büyük alt gruba ayrılır (1-4) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. İmmünolojik özelliklerine göre ALL alt grupları

	Thücreli	B hücreli	Common ALL	
			CALLA (+)	CALLA (-)
Olguların dağılımı (%)	15-20	1-3	65	15
Yüzey antijenleri				
HTL	+	-	-	-
E-rozet	+	-	-	-
CALLA	-	-	+	-
sIg	-	+	-	-

Çocukluk çağında olgun B hücreli ALL, vakaların %1-3'ünü oluşturur. Bu tip lösemide hücreler yüzey immünglobulinleri taşır ve prognozu kötüdür. Morfolojik sınıflamadaki L3 grubu B hücreli bir lösemidir. T hücreli ALL, vakaların %15-20'sini oluşturur. Lenfoblastlar koyun eritrositleri ile E rozet oluşturmalarını sağlayan reseptörleri taşır ve insan timus lösemi antijeni ile serolojik olarak saptanabilir. T lenfoblastlar morfolojik olarak L1 ve L2 alt grubundandır. Çocuklarda en sık olarak common ALL görülür. Bu alt grupta T ve olgun B hücrelerinin özellikleri bulunmamasına karşın büyük bir kısmında olağan akut lösemi antijeni (CALLA) mevcuttur. Böylece CALLA(+) ALL çocukluk çağı lösemileri arasında en sık görülen ve prognozu en iyi olan alt gruptur. Hücreler morfolojik olarak L1 veya L2 özelliği gösterebilir (2-4).

ALL'de morfoloji ve immün fenotipin yanısıra prognozu belirleyen çok önemli bir faktör de lenfoblastlardaki sitogenetik değişikliklerdir. Bu nedenle günümüzde akut lösemilerde MIC sınıflaması (M=morfoloji; I=immünoloji; C=sitogenetik) uygulanır. Hem sayısal hem de yapısal kromozom değişiklikleri prognostik önem taşır. Hiperdiploidi görülen hastalarda prognoz daha iyi, hipodiploidi, psödodiploidi ve tetraploidide daha kötü, haploidde çok kötüdür. T(12;21), (p12;q22) translokasyonu iyi prognoz, t(8;14), t(9;22), t(4;11) ve t(1;19) translokasyonları çok kötü prognoz işaretidir (1-3).

Prognostik Faktörler

Minimal toksisite ile yüksek kür oranlarının sağlanabilmesi için hasta gruplarına uygun tedavinin belirlenmesinde prognostik faktörlerin tanımlanması önemlidir. Risk sınıflamasının önemli bir hedefi ilk tam yanıt sonrası allojeneik kök hücre naklinden fayda görebilecek çok yüksek nüks riski taşıyan hastaların belirlenmesidir. Klinik parametreler, immünofenotip, sitogenetik, tedavi yanıtı ve minimal rezidüel hastalık günümüzde ALL hastalarında risk sınıflamasında kullanılan faktörlerdir (26). ALL'de tedavi sonuçlarını, uygulanan tedavi kadar blastik hücrenin biyolojisi ve hastanın cevabı da etkilemektedir. National Cancer Institute (NCI)'a göre en önemli risk belirleyici klinik özellikler; hastaların tanı tarihindeki yaş ve beyaz küre düzeyleridir. Tanı anında hastaların yaşının 1 ile 9 arasında ve lökosit sayısının $50 \times 10^9/L$ 'nin altında olması relaps için düşük risk kriteridir. Hastaların 2/3'ü düşük riskli ALL grubunda olup, 4 yıllık hastaliksız yaşam oranı %80 iken geri kalan 1/3'ü yüksek riskli gruptadır. Bu gruptaki 4 yıllık yaşam süresi %64'lerde olduğu bildirilmektedir (4). Çalışmalarda erkek cinsiyetin kötü prognoz taşıdığı bildirilmektedir (1-4,25). Lökosit sayısının $50000/mm^3$ 'den fazla olması kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmiştir (19, 25). Özellikle 1-9 yaş arası çocuklarda yaşam süresinin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (2-4, 25). Blastik hücrenin immünofenotipinin de prognostik önemi vardır. T hücreli ALL vakalarında hastaliksız yaşam oranı düşüktür ve prognoz diğer tiplere göre daha kötüdür (4). T-ALL'de lösemik hücreler metotreksat ve sitarabin gibi kemoterapötiklere dirençli olduğundan prognoz kötüdür. Ancak risk gruplarına göre kemoterapi yoğunluğunun düzenlenmesinden sonra ($5 \text{ gr}/m^2$ dozunda metotreksat) B öncül hücreli ALL'lere yakın kür şansı elde edilmektedir (3, 4). C-ALL prognostik açıdan en iyi immünolojik gruptur. CD10 negatif, immatür öncül B hücreli ALL olan ProB ALL'de ise MLL gen mutasyonları daha sık olduğundan prognoz göreceli kötüdür (3).

ALL'de önemli pronostik bir gösterge de, sitogenetik ve moleküler özelliklerdir (25, 27). Spesifik genetik anomaliye bağlı olarak, lösemik hücrelerin ilaç sensitivite ve rezistansı değişebilmektedir ve buna bağlı olarak da prognoz belirlenebilmektedir. Hiperdiploidi, t(1;19), t(12;21) iyi prognozlu iken hipodiploidi,

t(9;22), t(4;11) kötü prognoz göstergeleridir. P53 tümör supressör genindeki mutasyon ALL'li çocuk hastalarda kötü pronoz göstergesidir (2,4).

ALL'de prognoz üzerine etkili özelliklerden birisi de, lösemik hücrelerin ilaç duyarlılığı olup, remisyona indüksiyon sırasında kandan ya da kemik iliğinden lösemik hücrelerin temizlenme hızı ile ölçülebilmektedir. Tedaviye erken yanıt prognozun en belirleyici özelliği olup Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) çalışmalarında prednisolon tedavisi ardından (1 hafta) periferde blast sayısı 1000 blast/ μ l altına düşmüşse hastaliksız yaşam oranları %61 olarak bildirilmektedir (33). Kemoterapi ile elde edilen sitoredüksiyon hızı, tam remisyona olasılığının ve remisyona süresinin önemli bir habercisidir (25, 28). Rivera ve ark. (29) 15. gün kemik iliği blast hücre oranları %5'den az veya %5'den fazla olan ALL'li çocuklarda, sırasıyla %81'e karşı %19'luk hastaliksız yaşam oranları rapor etmişlerdir.

Tanı anında SSS tutulumu olması kötü prognostik faktördür. Kötü prognozla ilişkilendirilmiş olan diğer kriterler içinde erkek cinsiyet, malnütrisyon, metotreksat ya da merkaptopürinin kırmızı hücrelerde aktif metabolitlerinin düşük olması ve ilaç-rezistans ilişkisidir. Prognozu etkileyen faktörler Tablo 2.5'de özetlenmiştir (2-4). ALL'de risk sınıflaması Tablo 2.6'da özetlenmiştir (33).

Tablo 2.5. ALL'de prognozu etkileyen faktörler

Faktör	Prognoz iyi	Prognoz iyi değil
Yaş	3-7	<1, >10
İrk	Beyaz	Siyah ırk
Cins	Kız	Erkek
Lökosit sayısı	<10000/mm ³	>50000/mm ³
Trombosit sayısı	>100000/mm ³	<100000/mm ³
Hemoglobin	<7g/dl	>10g/dl
Adenopati	(-)	(+)
MSS lösemisi	(-)	(+)
Mediastinal kitle	(-)	(+)
Lenfoblast tipi	LI	L2, L3
Kromozom anomalisi	(-)	(+)
İmmünolojik özellik	T dışı hücreli	T ve B hücreli
Remisyon indüksiyona yanıt	14. günde kemik iliğinde blast sayısı ≤ %5	14. günde kemik iliğinde blast sayısı ≥ %25

Tablo 2.6. Risk sınıflaması

Risk grubu	Kriterler
Standart (SRG)	Lökosit < 20000/mm ³ ve yaş≥1 ve <6 yıl 8. gün periferde blast sayısı < 1000/mm ³ T immünolojisi yok t(9,22) ve BCR/ABL (-) t(4,11) ve MLL/AF4 (-) 33. gün M1 kemik iliği
Orta (MRG)	Lökosit=20000/mm ³ veya yaş<1 veya ≥6 yıl veya T (-) Ve: 8. gün periferde blast sayısı < 1000/mm ³ t(9,22) ve bcr/abl (-) t(4,11) ve MLL/AF4 (-) 33. gün tam remisyon (M2 kemik iliği)
Yüksek * (HRG)	8. gün periferde blast sayısı ≥ 1000/mm ³ t(9,22) ve/veya bcr/abl (+) t(4,11) ve/veya MLL/AF4 (+) 33. gün M2/M3 kemik iliği mediastinal kitle > başlangıç çapının %30'u SSS hala (+)

* Kriterlerden biri yeterli

Klinik Bulgular

Lösemik hücrelerin aralıksız olarak çoğalması sonucu normal hematopoez baskılanmakta ve lösemnin klinikteki bulguları olan anemi, trombositopeniye bağlı kanama, enfeksiyonlar görülebilmektedir. Ayrıca lösemik hücrelerin herhangi bir organı infiltre edebileceği göz önüne alındığında hastalarda organomegali ve organ fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilmektedir (1,4,25). ALL'nin ortaya çıkışı oldukça sinsi veya aksine ani olabilir. Nadiren hiçbir belirti vermeyen çocukta hastalık rutin kan incelemesinde saptanabileceği gibi, hasta ağır kanama diyatezi, enfeksiyon ya da

solunum güçlüğü bulguları ile de gelebilir (2, 4). Hastaların %50-60'ında görülebilen en sık bulgu ateş olup, vakaların en az 2/3'ünde lösemiye bağlıdır ve indüksiyon tedavisi başlangıcından sonraki ilk 72 saatte ortadan kalkmaktadır. Bununla birlikte hastaların genellikle nötropenik olmaları ve nötrofil fonksiyonlarının bozulması gibi nedenlerle tüm ateşli hastaların enfeksiyonu ayırt edilene kadar geniş spektrumlu İ.V. antibiyotik tedavisi alması gerekmektedir. Vakaların büyük çoğunda anemiye bağlı halsizlik ve kolay yorulma yakınmaları olup, ateş, enfeksiyon belirtileri, uzun kemik ve eklem ağrıları mevcuttur (1,3). Hastaların 1/3'ü özellikle de küçük çocuklarda kemik tutulumu ile ilgili olarak kemik ağrısı, artraljiye bağlı olarak topallama ya da yürümeyi reddetme olabilir (2,4). Özellikle küçük çocuklarda eklem ve kemik ağrıları sıktır. En sık alt ekstremiteler tutulur ve tanı sırasında %20-30 olguda saptanır. Lösemik hücrelerin periostu tutmasından, kemik enfarktından, ya da kemik iliği mesafesinin artan blast yükü ile genişlemesinden kaynaklanır. Belirgin kemik ağrıları olan çocukların çoğunda hematolojik parametrelerin normal değerde olması ve bazı hastalarda periferik kanda lösemik hücre bulunmayışı (alösemik lösemi) tanıyı geciktirmektedir (30). Bu hastalar artrit, artralji veya romatoid artrit tanısı ile izlenir. Kanama birçok hastada görülebilmekte ve genellikle mukozalar kanamalar şeklinde olabilmektedir (2,4). İştahsızlık, karın ağrısı ve MSS belirtileri de görülebilir. Fizik muayenede genellikle ciltte solukluk, peteşi, ekimozlar, extramedüller tutulumla bağlı olarak hepatosplenomegali ve yaygın lenfadenopati saptanabilir (1,4). Ayrıca oküler tutulum, çeşitli göz bulguları şeklinde kendini gösterebilmekte; retinal hemoraji, bunun dışında orbitanın lösemik infiltrasyonu optik sinir, retina, iris, kornea ya da konjunktivada görülebilmekte ve hastalarda fotofobi, gözde ağrı ve görme bulanıklığı gelişebilmektedir. Testiküler tutulum skrotumda ağrısız büyüme ya da hidrosel şeklinde görülebilir. Tanı anında %2 hastada testiküler tutulum bildirilmektedir. Santral sinir sistemi (SSS) lösemisine bağlı olarak baş ağrısı, kusma, kranial sinir paralizisi görülebilmektedir. Tanı anında hastaların %15-29'sinde SSS tutulumu vardır (1, 3, 4). Tanı anında MSS tutulumu olan çocuklarda yaygın veya fokal nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Artmış intrakraniyal basınç bulguları, halsizlik, baş ağrısı, sabah kusmaları, papilla ödemi görülebilir, genellikle ense sertliği eşlik etmez. Hipotalamus tutulumuna bağlı olarak polifaji, hirsutizm, davranış değişiklikleri görülebilir. Parankimal tutulumla bağlı

bulgular: fokal nörolojik bulgular, hemiparezi, kafa çift felçleri, ataksi, dismetri, hipotoni, hiperrefleksi, arka hipofiz tutulumuna bağlı diabetes insipidus ortaya çıkabilir. Omurilik tutulumu ALL'de nadirdir, bölgesel epidural lösemik infiltrasyonu spinal kord basısına yol açabilir. Sırt ve bacak ağrısı, uyuşukluk, hissizlik, idrar ve dışkılama problemleri görülebilir (30). Daha az rastlanılan bulgular ise subkutan nodüller, leukemia cutis, tükürük bezlerinde büyüme (Mikulicz sendromu), kranial sinir paralizileri, priapizmdir. Epidural spinal kord kompresyonu, nadir fakat paraparezi ve parapleji gelişimini önlemek için acil tedavi gerektiren ciddi bir durumdur. Ağızda kandida infeksiyonu sıktır. Tiflitis, çekumda nekrotizan enterokolit gelişmesidir. Ağır nötropeni ve sepsis varlığında sağ alt kadranda ağrısı, hassasiyet, abdominal distansiyon bulgularıyla belirti verir (1-4).

Laboratuvar Bulguları

ALL tanısı ilk konulduğu zaman çoğu kez normokrom normositer anemi, lökositoz, trombositopeni ve periferik yaymada blastların olduğu görülür. Vakaların yaklaşık %10'unda ise periferik kan bulguları tamamen normaldir. Bazı vakalarda lökopeni mevcuttur. Periferik kanda blast görülmeyen bu gibi vakalar alösemik lösemi olarak isimlendirilmiştir. Periferik kan bulguları farklılık göstermesine karşın ALL'de hiç değişmeyen laboratuvar bulgusu, kemik iliğinde normalin üzerinde (>%5) blast saptanmasıdır. Kemik iliğinin normaldeki heterojen görünümünün aksine monotipi gösteren tek tip hücreli bir tablo ortaya çıkar (2,3).

ALL'de lenfoblastların parçalanmasıyla açığa çıkan pürinlerin yıkılması sonucu kanda ürik asit düzeyi genellikle yüksektir. Kandaki ürik asit böbrek tübülüslerine oturarak akut böbrek yetersizliği ile sonuçlanan ürik asit nefropatisine yol açabilir. Lösemik hücre yükü ve aynı zamanda prognozla da korelasyon gösteren bir başka parametre de serum laktik dehidrogenaz (LDH) düzeyidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu %10-20 hastada olup hafiftir, klinik ve prognozta öneme sahiptir (4,25). Lenfoblastlardan açığa çıkan fosfatlar kalsiyumu bağlayarak kanda kalsiyum düzeyinin düşmesine neden olabilir. Hipokalsemiye bağlı konvülsiyon görülebilir (2). Masif renal tutulumu olan hastalarda kreatinin, üre nitrojen, ürik asit ve fosfor seviyeleri yükselmektedir. Böbrek tutulumunun tedaviyi yönlendirici etkisi

olmadığı gibi prognoz üzerinde de anlamlı etkisi bulunmamaktadır. İdrar analizinde mikroskopik hematüri ve ürik asit kristalleri görülebilmektedir (3, 4).

Serum immünglobulin (Ig) düzeyleri 1/3 hastada hafif düşük bulunmaktır. Bu düşüklük normal lenfositlerin sayıca ve fonksiyonca azalmalarından ileri gelmektedir (4).

BOS dikkatle incelenmelidir ve 1/3 hastada lösemik blastlar BOS'un dikkatle incelenmesiyle bulunabilir ve bu hastaların çoğunda nörolojik semptomlar yoktur. SSS lösemi tanımı, her mikrolitre BOS'da en az 5 lökosit olması ve birlikte sitosantrifüjde tek bir blast tesbit edilmesi ya da sitosantrifüjde birden çok lösemik blast görülmesidir. Klinikte de kranial sinir paralizisi tesbit edilen vakalarda mutlaka SSS tutulumundan şüphe edilmesi gerekmektedir (1,4).

ALL'de radyolojik incelemede vakaların %8-10'unda mediastinal kitle, %50'sinde kemiklerde metafizlerde transvers çizgiler, periost reaksiyonu, osteoliz, osteoskleroz, osteopeni ya da patolojik kırıklar görülebilir (2,3). Batın ultrasonografisinde ise karaciğer ve dalak büyüklüğü bu organ tutulumlarında tesbit edilebilmektedir. Renal tutulumu olan hastaların %30-50'sinde böbrek büyüklüğü tesbit edilebilmektedir (4).

Tedavi

ALL tedavisinde amaç lösemik blastların oluşumunu durdurmak ve yok etmek, aynı zamanda normal kemik iliği hücrelerinin çoğalıp, görev yapmalarını sağlamaktır (2, 3). Tedavi; kemoterapi (remisyon indüksiyon, MSS proflaksisi ve konsolidasyon ve idame tedavisi), kemoterapi dışı tedavi ve psikoterapi olarak 3 bölümde ele alınır (1, 2, 4). Akut lenfoblastik lösemide çeşitli faktörler prognozu etkiler. Tanı konulduğu zaman bu faktörlere göre prognozun belirlenerek tedavi protokolünün seçilmesi büyük önem taşır. ALL'de tedaviye yanıt ve sağkalım oranları 1960'lı yılları başlarında %10 düzeyine ulaşmazken, bugün çoklu kemoterapi ile hastaların %80'inde tam şifa sağlanabilmektedir. Randomize kontrollü klinik çalışmalar, yoğun kemoterapi kombinasyonlarının denenmesi, MSS proflaksisi, risk gruplarının belirlenip tedavi yoğunluğunun ayarlanması sonucu son 40 yılda yaşam süresinde belirgin ilerlemeler sağlamıştır (23, 28). Bugün en uygun tedavi protokollerinin uygulanabildiği hasta gruplarında elde edilen istatistikler tüm

ALL'li çocukların %65-70'inin 5 yıl tam remisyonda kalabildiğini göstermiştir. Bu istatistikler bunların da %85'inin tam şifa bulduklarını göstermektedir (3,4). Kırk yılı aşkın bir süredir ALL'li çocukların sağkalım oranları klinik çalışmalar, terapileri ve sonuçları geliştirdiğinden dolayı artmıştır. Çocukluk çağı ALL'lerinde gerek yeni antineoplastik ilaçların devreye girmesi, gerekse bakım imkanlarının artması ile, iyileşme ve kür oranları %80'lere çıkmıştır (23, 25). Bütün ALL kemoterapi protokollerinde öncelikle remisyon indüksiyonu, sonrasında rezidüel lösemiye yok etmek için konsolidasyon, MSS eradikasyonu ve idame tedavi şemaları bazı farklılıklarla uygulanmaktadır (4).

ALL tedavisi bazı basamaklardan oluşmaktadır. Bunlar, remisyon indüksiyon tedavisi, konsolidasyon tedavisi, idame tedavilerini içermektedir. Bu tedaviler esnasında hastaya değişik kemoterapötik ilaçlar verilmektedir. Bu ilaçlar prednizolon, vinkristin, daunurobisin, sitarabin, metotreksat ve asparaginazdan oluşmaktadır (3-4). Kemoterapötik ilaçlar genel olarak kemik iliği ve immün sistem supresyonu yaparak enfeksiyonlara ve kanamalara eğilimi artırmaktadırlar. Bizde kendi kliniğimizde BFM-2000 protokolünü uygulamaktayız.

Kemoterapi tedavisinde ilke, prognozu iyi olan vakalarda ilaçları toksik etkileri en az görülebilecek şekilde, prognozu kötü olan vakalarda ise yaşam süresini uzatabilmek için en yoğun bir şekilde uygulanmaktadır. İlaçların kombine olarak verilmesi tek ilaçtan daha etkilidir. İlaç kombinasyonları hazırlanırken bölünmekte olan hücre ile istirahat durumundaki hücreyi öldürebilen ilaçların birarada verilmesine ve bunların birbirlerinin toksik etkilerini artırıcı olmamalarına dikkat edilir (2,3).

Remisyon indüksiyonu: ALL'de remisyon, lösemiye ait bütün fizik bulgu ve belirtilerin kaybolması, periferik kan bulgularının normale dönmesi, kemik iliğinde blast sayısının %5 veya daha az olması ve normal hücrelerin tekrar ortaya çıkması diye tanımlanır (1, 3). Deksametazon veya prednizolon, vinkristin, asparaginaz bazen de ek olarak bir antrasiklinden oluşan kemoterapötikler uygulanır. Teorik olarak kanserli hücrelerin direnç kazanmadan önce yoğun kemoterapi ile yok edilmesi varsayımına dayanılarak yüksek riskli gruplarda remisyon indüksiyonunun erken ve agresif kemoterapi ile sağlanmasını planlayan çalışmalar vardır. Modern kemoterapi ve destek tedavisi ile hastaların %97-99'u remisyona girmektedir. Remisyona

girmeyen hastaların relaps riski çok yüksek olduğundan, bu hastalara allojenik kök hücre nakli birçok araştırmacı tarafından önerilmektedir (2, 3).

Konsolidasyon/Reindüksiyon (Güçlendirme): Tam remisyon sağlanmasına rağmen vücutta 1×10^{10} kadar lösemik hücre vardır. Modern kemoterapi protokollerinin çoğunda remisyon sağlandıktan hemen sonra yoğun kemoterapi ile erken reindüksiyon programı uygulanır. Şu anda geçerli olan protokollerin çoğunda kemoterapinin 16-20. haftalarında geç reindüksiyon kemoterapisi uygulanmaktadır. Remisyon elde edildikten sonra MSS profilaksisine alınır (2-4).

MSS Tedavisi: 1970'li yıllardan başlayarak yüksek doz (2400cGy) kranial ve spinal ışınlama ile MSS relapslarının önüne geçilmeye çalışılmıştır, ancak yüksek morbidite ve geç komplikasyonlar farkedilince yoğun intratekal metotreksat tedavisi standart ve orta risk ALL'de radyoterapinin yerini almıştır. Kranial ışınlama dozları da 1800 ve 1200 cGy düzeyine çekilmiştir. Şu anda genel olarak uygulanan protokollerde kranial ışınlama MSS relapsı için yüksek risk oluşturan hastalarla (ör. yüksek lökosit sayısı ile başvuran T-ALL hastaları gibi) sınırlıdır (31,32). Bu dönemde metotreksat intratekal olarak verilir ve beraberinde 1800 Rad kranial ışınlama yapılır. Önceki yıllarda radyasyon dozu daha yüksek tutulmuşsa da büyük dozlar lökoensefalopati gibi beyin dokusunda hasar yapan ciddi bir komplikasyona yol açtığı için azaltılmıştır. Son yıllarda ise özellikle az riskli hastalarda kranial ışınlama terk edilmiş, yalnızca intratekal ilaç verilerek profilaksi uygulanmaktadır (2, 3).

İdame tedavisi: Üçüncü dönemde ise hasta idame tedavisine alınır. İdame tedavisinde genel prensip, tedavinin 2 yıl boyunca risk gruplarına uygun olacak şekilde devam edilmesidir. Düşük risk grubu olan hastalara, idame tedavisinde ağırlıklı olarak günlük 6-merkaptopürin ve haftalık metotreksat uygulanmaktadır. Yüksek risk grubunda hastaların idame tedavisinde ise 6-merkaptopürin, prednizolon, metotreksat, vinkristinin yanısıra pirimidin analogu olan sitarabin ve etaposid dönüşümlü olarak kullanılmaktadır (1-4).

Psikoterapi: Lösemi tanısının hasta ve yakınlarında oluşturduğu psikolojik sorunların çözülmesi çok önemlidir. Bu nedenle deneyimli bir psikolog lösemi tedavisi ile uğraşan ekipte yer almalıdır (2,3).

2.2. BFM Protokolleri

ALL'de tedavi; hastalığın klinik ve biyolojik özellikleri yanında en önemli prognostik faktör, yani başarıyı belirleyen en önemli kriter haline gelmiştir. BFM grubu, 1970 yılından günümüze yürüttükleri birbirini izleyen sekiz çok merkezli çalışma ile ALL tedavisinde önemli bir yer edinmiş ve uygulamaları dünya çapında yaygınlık kazanmıştır (33).

2.2.1. TRALL-BFM 2000 Protokolü

TRALL-BFM 2000 protokolü , ALL-BFM 95 protokolü modifiye edilerek hazırlanmıştır.Yapılan modifikasyonlar, Cerrahpaşa pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalının modifiye BFM protokolleri ile 10 yılı aşan deneyimi, diğer modifiye BFM protokolü kullanan ülke gruplarının sonuçları ve Türk BFM grubunu oluşturan araştırmacıların deneyimleri ve yapılan ortak toplantılarda alınan kararlar doğrultusunda belirlenmiştir. Türk ALL-BFM 2000 protokolünün ana ilkeleri şöyledir:

- 1.Yaş ve lökosit sayısını temel alan, ALL-BFM 95 protokolündeki risk sınıflaması kullanılacaktır.
2. Kemoterapi doz ve uygulamaları, yüksek doz metotreksat ve folinik asit dışında aynen protokolde olduğu gibi korunmuştur.
3. RT ile kranial profilaksi uygulamaları, uygulanan metotreksat dozu ve deneyimlerin olumlu sonuçları göz önüne alınarak modifiye edilmiştir.
4. Destek bakımı ile ilgili bölümler araştırmacılara sadece yol gösterme amacı taşımakta olup, ülke koşullarımıza göre gerekli değişiklikler yapılmıştır (33).

2.2.2. TRALL-BFM 2000 Protokol Sonuçları

1. Yüksek doz metotreksat tedavisi $5g/m^2$ dozda uygulandığında, serum metotreksat düzeyi ölçümü ile takip edilerek folinik asit verilmesi gerekmektedir. Serum metotreksat düzeyi ölçümü, çok merkezli çalışmaya katılmak isteyen birçok merkezde mümkün olmadığından, ortak toplantıda ilk aşamada sadece orta risk grubu (MRG) T-ALL'de uygulanmasına karar verilmiştir.
2. Standart risk grubu (SRG), T-ALL dışında MRG ve yüksek risk grubunda (HRG) metotreksat $1g/m^2/36$ saat infüzyonla ve sadece 48. ve 54. saatlerde 2 doz folinik asit

ile uygulanacaktır. Bu uygulamada serum düzeyi ölçümüne gerek yoktur. Bu uygulama BFM-Rezidiv protokollarında başarılı bulunmuş ve Cerrahpaşa deneyiminde toksisite çok düşük olup, iyi tolere edilmiştir.

3. T-ALL olan MRG olgularında metotreksat $5\text{g}/\text{m}^2/24$ saat infüzyonla uygulanacak, folinik asit tedavisi serum metotreksat düzeyi ölçülerek protokoldeki ilkelere göre ayarlanacaktır. Ölçüm yapılmadığı durumlarda folinik asit tedavisine yine 42. saatte, ancak $30\text{mg}/\text{m}^2$ dozla başlanacak ve 48., 54. ve 60. saatlerde $15\text{mg}/\text{m}^2$ ile sürdürülecektir. Sıvı retansiyonu varsa 6 saat sonra 1 doz daha eklenebilir.

4. SSS proflaksisinde kranial RT SRG hastalarda uygulanmayacak, ≥ 2 yaş MRG hastalarda 12 Gy, ≥ 2 yaş HRG hastalarda 18 Gy olarak uygulanacaktır. İnisyel SSS tutulumunda doz 18 Gy'dir. Bir- iki yaş arası hastalarda sadece T-ALL MRG, HRG ve inisyel SSS tutulumunda 12 Gy radyoterapi uygulanacaktır.

5. BFM 95 protokolunda MRG'de tedavi başarısını arttırmak amacı ile protokol M'de metotreksatı izleyerek sitozin arabinosid ve idamede 6 kez vinkristin-deksametazon randomizasyonla uygulanmaktadır. Uluslararası BFM çalışma grubu tarafından da randomizasyonu sürdürülen bu kolların yararı henüz bilinmediğinden protokolumuzun dışında bırakılmıştır. Eğer bu randomizasyon kollarının daha başarılı olduğu açıklanırsa protokolumuza eklenecek ve araştırmacılara bildirilecektir.

6. BFM protokollarında L-asparaginaz tedavisi süresince %2-11 oranında görülen kanama veya tromboz komplikasyonu riskini belirlemede yeterli bilgi verecek bir pıhtılaşma veya faktör testi günümüzde bilinmemektedir. ATIII düzey ölçümü ve pıhtılaşma aktive olduğunda önerilen ATIII replasmanı ülkemiz koşullarında zor ve masraflıdır. Replasmanda taze donmuş plazma veya diğer faktör konsantratlarını kullanmanın yararsız olduğu BFM ve BFM dışı çalışmalarda gösterilmiştir. Protokol 1'de L- asparaginaz dozunun $5000 \text{ Ü}/\text{m}^2$ 'ye indirilmesinin komplikasyonları azaltacağı beklenmektedir.

7. E.Coli L-Asparaginaza bağlı şiddetli alerjik reaksiyon gelişen durumlarda alternatif L-Asparaginaz preparatları kullanılır. Bunlardan Erwinia Asparaginaz farmakokinetik çalışmalara dayanarak, HR bloklarda $25.000 \text{ UI}/\text{m}^2$, ancak protokol 2'de $4 \times 20.000 \text{ UI}/\text{m}^2$ olarak kullanılacaktır. Diğer alternatif PEG- Asparaginaz HR bloklarda $2500 \text{ IU}/\text{m}^2$, protokol 2'de 8. Gün tek doz olarak $1000 \text{ UI}/\text{m}^2$ uygulanabilir.

8. HRG'de, HR bloklarını izleyerek granülosit koloni stimüle edici faktör tüm hastalarda araştırmacının seçimine göre kullanılacaktır (33).

2.3. Kemoterapötik İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

2.3.1. L-Asparajinaz

E.coli ve *Erwinia chrysanthemia* kültürlerinden hazırlanan bir enzimdir. Asparajin amino asidinin, aspartik asit ve amonyağa hidrolizini katalize eder. Böylece vücutta asparajin stoğunu azaltır. Asparajinaz, intravenöz yoldan enjekte edilir ve plazma kompartmanı içerisinde günlerce yeterli düzeyde kalır. Bu süre içinde plazmanın asparajini, bu enzim tarafından aspartik aside dönüştürülerek ortadan kaldırılır. Bunun sonucu, yaşamları için kandaki asparajine bağımlı olan tümör hücreleri yok edilmiş olur. Asparajin tümör hücrelerine protein sentezi için gereklidir. Hücre içinde asparajin yokluğunda protein sentezi ve sonuçta DNA ve RNA sentezi yapılamaz. Asparajinaz döneme özgü bir ilaçtır. Etkinliğini G1 döneminde gösterir. Asparajinaz akut lenfoblastik lösemi tedavisinde remisyon indüksiyonunda veya relaps olgularda kullanılır. Diğer ilaçlara önemli bir üstünlüğü kemik iliğini deprese etmemesidir. En sık görülen yan etkileri; pıhtılaşma faktörleri ve antitrombotik faktörlerinin sentezinin inhibisyonuna bağılı pıhtılaşma bozuklukları, pankreatit, insülin sentezinin bozulmasına bağılı hiperglisemi ve albumin sentezinin bozulmasına bağılı hipoalbuminemi, alerjik ve anaflaktik reaksiyonlardır (34, 36).

2.3.2. Daunorubisin

Streptomyces peucetius'dan elde edilen antirasiklin türevi bir antibiyotiktir. Antineoplastik etki mekanizması; DNA çift zincirinde DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu bozar. Ayrıca topoizomeraz 2'e bağılanarak DNA yarılmayı yapar. Döneme özgü olmayan bir ilaçtır ama S döneminde etkinliği en fazladır. Doz kısıtlayıcı yan etkisi kemik iliğı depresyonudur. Olguların %80 kadarında alopesi yapar. Bulantı, kusma yapar. Biri akut, diğeri de geç başlayan ve yavaş gelişen iki tür kardiyotoksik etkisi vardır. Birincisi EKG bozuklukları ile kendini gösterir, ikincisi

de kümülatif toksisite sonucu oluşan doza bağımlı ve kalp dilatasyonunun eşlik ettiği bir kardiyomiyopatiye bağlıdır (34, 36).

2.3.3. Doksurubisin (Adriamisin)

Danurobisinin hidroksi türevi olan ve aynı kaynaktan elde edilen diğer bir antirasiklin bileşimidir. Aynı mekanizma ile antineoplastik etki oluşturur. Döneme özgü olmayan bir ilaçtır. Fakat bu ilacın da S dönemindeki hücelere etkinliği en fazladır. Toplam kümülatif dozu $550\text{mg}/\text{m}^2$ 'yi geçmemelidir. Aksi takdirde kardiyomiyopati ve ona bağlı kalp yetmezliği riski belirgin olarak artar (34, 36).

2.3.4. Vinka Alkaloidleri

Bu grupta bulunan antineoplastik ilaçlar: Vinka rosea bitkisinin dimerik alkaloidleri olan vinkristin, vinblastin, onun yarı sentetik türevi olan vindesin ve vinorelbin, Podophyllum bitkilerinden elde edilen podofilotoksin, onun iki yarı sentetik türevi olan etopozid ve tenipozid ile, Taxus türü bitkilerden elde edilen taksanlar olan paklitaksel ve dosetakselidir. Primer etkileri mitozun metafaz döneminde mikrotübüllerden ibaret olan mitoz içciklerinin oluşmasının önlenmesidir (etopozid ve tenipozid hariç). Mikrotübüllerin yapı taşı olan tübülün moleküllerine bağlanarak onları çöktürürler ve mikrotübülleri oluşturmak üzere biraraya gelmelerini bozarlar. Sonuçta hücre bölünmesinin metafazda durmasına ve hücre ölümüne neden olurlar. Bu nedenle M dönemine özgü ilaçlardır. DNA sentezini ve yapısını bozmazlar. Nöronların mikrotübüllerinin oluşmasını da bozduklarından nörotoksik etkileri de vardır. Etopozid, hücre siklusunu daha erken dönemde (geç S veya G2 döneminde) durdurur. DNA kırıklarına veya başka şekillerde DNA hasarlarına yol açarlar. Başlıca yan etkileri kemik iliği depresyonu, lenfoid doku hipoplazisi, bulantı ve kusma, alopesi, ateş, periferik nöropati, flebit, mukozit ve kardiyotoksisitedir (34,36).

2.3.5. Folik Asit Antimetabolitleri

Bu grupta metotreksat ve aminopterin vardır.

Metotreksat

Kimyaca folik asidin 4-amino, N10-metil analogudur. Metotreksat dihidrofolat redüktaz enziminin aktif noktasına sıkı bir şekilde bağlanarak enzimi inhibe eder. Tetrahidrofolat sentezinin inhibisyonu timidilat ve pürin nükleotidlerinin biyosentezinin durmasına yol açar. Bu yapı taşlarının üretilmemesi hücre çoğalması için gerekli olan DNA ve RNA'nın sentezini ve enerji üretimi için gerekli ATP sentezini inhibe eder. Metotreksatın hücredeki toksik etkileri dışardan ilaç olarak verilen folinik asit (N5 formiltetrahidrofolat) tarafından antagonize edilir (34,36).

2.3.6. Pürin Antimetabolitleri

Bu grupta 6-merkaptopürin(purinethol) ve 6-tioguanin (Thioguanine) adlı ilaçlar vardır.

6-Merkaptopürin (6-MP)

Kanser hücresinde DNA ve RNA sentezini bozarak sitotoksik etki yapar. En önemli kullanış yeri lösemilerin idame tedavisidir. En önemli toksik etkileri kemik iliği depresyonuna bağlı olanlardır (34,36).

Tioguanin

Hücrede aktif metaboliti olan 6-tioguanin- 5-fosfata dönüştürülür. Bu madde yaşamsal önemi olan çeşitli metabolik yolları bozar. Ayrıca DNA ve RNA'nın yapısına katılır. Böylece tioguanin çeşitli mekanizmalar ile sitotoksik etki yapar (34,36).

2.3.7. Pirimidin Antimetabolitleri

Bu grupta 5-Fluorourasil, sitarabin, gempitabin, kladribin ve raltitreksed bulunur. Bu grup ilaçların antiviral etkileri de vardır.

5-Fluorourasil

Vücutta önce fluorouridilata ve daha sonra bir dezoksinükleotid olan fluorodezoksiüridilata dönüştürüldükten sonra etkinlik kazanır. Bu aktif metabolit timidilat sentetaz enzimini inhibe ederek timidilat oluşması azalır. Böylece hücrede

timin sentezi bozulmuş olur ve DNA sentezi duraklar. Fluorourasil, ikincil önem olan diğer bir mekanizma ile de sitotoksik etki yapar. Fluorourasilden vücutta oluşan fluorouridilat RNA yapısına katılır ve böylece RNA fonksiyonlarını, bu arada hücrede protein sentezini bozar. Fluorourasil çoğalan hücreler üzerinde, istirahat halindekiyle göre daha fazla sitotoksik etki yapar. Fulorourasilin başlıca yan etkileri: gastrointestinal bozukluklar ve kemik iliği depresyonudur. Belirgin lökopeni yapabilir. Anoreksi, bulantı, kusma en sık görülendir. Mukozit doz kısıtlayıcı yan etkidir. İntravenöz infüzyon başladıktan 48-72 saat sonra tehlikeli derecede koroner spazma neden olabilir. Bu durum Ca antagonistleri ile düzeltilebilir. Alopesi, onkolizis, dermatit, pigmentasyon, el ayak sendromu gibi cilt toksisitesine neden olabilir. Somnolens, serebellar ataksi ve yukarı motor nöron belirtileri gibi nörotoksik yan etkileri ve konjuktivit, blefarit, nazolakrimal kanal stenozu gibi oküler toksisite belirtilerine neden olabildiği bildirilmiştir (34).

Sitarabin (Sitozin Arabinozid, Arabinozilsitozin)

Sitarabin vücutta aktif metaboliti olan arabinonofuranozilsitozin trifosfata dönüşür. Bu metabolit DNA polimeraz α 'yı inhibe eder ve ayrıca DNA onarımını da bozar. Döneme özgü bir ilaçtır, S dönemindeki hücreleri en fazla etkiler. Kemik iliğini güçlü bir şekilde deprese eder, enjeksiyon yerinde flebit yapar. Yüksek dozda hepatotoksik etkinlik gösterir, ayrıca serebral ve sebellar fonksiyonları bozar (34,36).

2.4. Bağışıklık Sistemi ve Gelişimi

Bağışıklık sistemi hücrelerinin kökeni, kemik iliğinin kök hücre adı verilen ve farklı yönde gelişme yeteneği olan primitif hücrelerdir. Kök hücrelerinden farklılaşarak oluşan hücrelerden immün sistem ile ilişkili olan iki gruptur. Birinci grupta lenfoid hücre yönünde gelişen hücrelerden oluşan B ve T lenfositleri ile lenfositlere benzeyen, ancak B ve T lenfosit reseptörü taşımayan natural killer (NK) hücreler bulunur. NK hücreler sitotoksik özellik gösterirler. İkinci grup, miyeloid hücre yönünde farklılaşma gösteren monosit ve polimorf nüveli (PMN) lökositlerden oluşur. Dolaşımdaki monositler dokularda makrofajlara dönüşür. Makrofajlar antijenleri T lenfositlere sunarlar (37).

Lenfositler timus ve kemik iliği gibi primer lenfoid organlarda olgunlaşırlar. Olgunlaşan lenfositler kan dolaşım yolu ile sekonder lenf organlarına yerleşirler. T ve B lenfositler yüzey membranlarındaki reseptörlerin ve protein doğasında antijen moleküllerinin farklılığı ile tanınırlar. Lenfositlerin yüzeyindeki moleküllere (antijenik belirleyicilere) karşı monoklonal antikolar geliştirilmiştir. Bu antikolar floresan boyalar ile işaretlenmekte ve akım sitometri yöntemi ile lenfositlerin alt grupları ayırt edilebilmekte ve sayılabilmektedir. Monoklonal antikolar ile saptanan yüzeyel antijenler; CD (clusters of differentiation- farklılaşan antijen grupları) olarak adlandırılmaktadır. İnsanda lenfoid hücreler doğumdan önce karaciğer ve kemik iliğinde, doğumdan sonra primer lenfoid organlarda (T hücreleri timusda, B hücreleri kemik iliğinde) olgunlaşır (37).

2.4.1. T Lenfositleri

Olgun T hücreleri kan dolaşımına geçerek dalak, lenf nodülleri, peyer plakları gibi sekonder lenfoid dokulara giderler. Dolaşımdaki lenfositlerin %60-80 kadarını T lenfositleri oluşturmaktadır (35). Olgunlaşan T lenfositleri Th (helper hücreler, yardımcı T hücreleri), Ts (sitotoksik T hücreleri) gibi alt gruplara ayrılırlar. T lenfositlerinin %70'i Th, %25'i Ts'dir (2). Periferik kandaki T hücrelerinin üçte ikisi CD4, üçte biri CD8 yüzey markerleri taşıyan lenfositlerdir (35). CD4 yüzey markeri taşıyan subpopülasyon, geç duyarlılıktan sorumlu efektör hücrelerle, sitotoksik ve supressör T hücrelerinin olgunlaşmasına yardımcı T hücrelerini kapsar. Bu popülasyonun hücreleri, B hücrelerinin antikor yapan plasma hücrelerine dönmelerini de indükte eder. Bu nedenle CD4 markeri taşıyan bu lenfositlere 'T helper/endüktör hücreler'denmektedir (35).

Kandaki lenfositlerin %35-60 kadarını CD4 Th alt grup hücreleri oluşturmaktadır. Bu alt grup T hücreleri ortak bir prokürsör hücreden farklılaşarak gelişirler. Bunlar, IL2 sentezleyen ama henüz IL-4 veya IFN- γ sentezlemeyen naif CD4 T hücrelerini ihtiva eden bir havuz oluştururlar. Gelecek immün cevaplara göre, IFN- γ sekrete eden Th1 veya IL-4 sekrete eden Th2 fenotipine farklılaşırlar (35). Th hücreler Th1 ve Th2 olmak üzere 2 tiptir. Th1 aktive olduğunda IL-2 ve IFN- λ oluştururken Th2 hücreler IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13'ü oluşturur (37). Th1 hücrelerinin fonksiyonu Th1 tipi sitokinlerle makrofajların fagositoz ve mikrop

öldürme yeteneklerini güçlendirerek, enfeksiyonlara karşı savunmayı oluşturmaktır. Ayrıca B hücrelerini, yüksek afiniteli Fc γ reseptörlerine ve kompleman komponentlerine bağlanan Ig G1 ve IgG3 antikorlarını sentezlemeye yöneltir. Th2 alt grup hücreleri ise B hücrelerini, IgM, kompleman fikse etmeyen IgG4 ve Ig E sentezine yöneltir. Dolayısı ile bu hücreler, akut ve kronik enflamasyonu ve geç tipte hücresel aşırı duyarlılığı inhibe ederler. Th2 alt grubundaki lenfositler, Ig E dahil, antikor yapımına etkin olarak katılırlar ve eozinofiliyi endüklerler. Th1 alt grubundaki lenfositler ise, özellikle opsonizan antikor yapımına yardımcı olmakla beraber, asıl sitolitik aktivite gösterirler. Th2 klonlarının esas itibariyle hümmoral immün cevapların; Th1 klonlarının ise, sellüler immün cevapların oluşmasında etkin rol oynadıkları anlaşılmaktadır (35). Th1 lenfositler sitotoksik T hücresi ve gecikmiş aşırı duyarlılık tipi yanıtları güçlendirici işlev yaparlar. Th2 lenfositler ise B hücre yanıtlarını ve allerjik duyarlılaşmayı güçlendirirler (2). Th lenfositleri, MHC klas-2 molekülleri ile sunulan peptidleri tanırlar ve antikor yapıcı B lenfositlerinin, sitotoksik T hücreleri ve supresör T hücrelerinin aktivitelerini şiddetlendirirler. Th hücrelerinin azlığında efektör T ve B hücrelerinin antijene cevabı zayıf olur. Bu hücreler ayrıca çeşitli lenfokinler salgılayarak, T hücrelerinin, monosit ve makrofajların ve diğer bazı hücrelerin sayıca ve etkinlikçe güçlenmelerini sağlarlar. Bu etkinlikleri ile Th lenfositleri immün orkestranın şef hücrelidir (35).

CD8 yüzey markerı taşıyan alt gruplarında geç duyarlılık reaksiyonlarını ve antikor yapımını inhibe eden ‘T supresör’ hücreleri ile ‘sitotoksik’ (sitolitik) fonksiyon yapan efektör T hücreleri bulunur. Bu hücreler MHC klas-1 molekülleri ile sunulan peptidleri tanırlar. Sitotoksik T lenfositleri virüs, parazit ve bakteri ile enfekte hücreler, tümör hücreleri, doku ve organ transplant hücreleri gibi organizmaya zararlı veya yabancı hücrelere doğrudan saldırırlar. Bu hücreler hedef hücrelere, yüzeylerindeki spesifik reseptör moleküller aracılığı ile bağlanırlar ve onların membranlarının bütünlüğünü bozup hücreyi lizise uğratarak öldürürler. Fonksiyonları nedeniyle sitotoksik hücrelere, ‘öldürücü hücre’ de denmektedir. Supresör (regülatör) T lenfositleri sitotoksik ve helper T hücre etkinliğini baskılayarak immün reaksiyonların aşırıya kaçmasına izin vermezler (35).

İmmün balans için CD4/CD8 (endüktör-helper/sitotoksik-supresör) oranı önem taşır. Çünkü bu hücreler birbirlerinin fonksiyonlarını negatif feedbackler ile

kontrol ederek immün cevabın optimal düzeyde sürdürülmesini sağlarlar. Normalde bu oran 1.7-2'dir (35).

2.4.2. Doğal Öldürücü (Natural Killer; NK) Hücreler

NK hücreleri doğal immünitenin major hücreleridir. Dolaşımdaki lenfositlerin %10-15 kadarını NK hücreleri oluşturmaktadır. Kemik iliğinde %5-10; dalakta %1-5 kadar olup, timus ve lenf nodlarında seyrek olarak yer alırlar. NK hücrelerinin yüzey antijenleri farklıdır. T hücre yüzey reseptörü ve yüzey immünglobulini taşımazlar. NK hücreleri immün komplekslerde IgG bağlayan düşük afiniteli Fc γ RIII reseptörleri (CD16) ve IL-2R ile onları spesifiye eden CD56, CD94 yüzey moleküllerini taşırlar. Karakteristik olarak T hücreleri CD3⁺ CD56⁻ CD16⁻ oldukları halde, NK hücreleri CD3⁻ CD56⁺ CD16⁺ olarak tanımlanırlar. NK hücreleri, IL-2 ve CD16 ligandları ile stimüle edildiklerinde IFN- γ , TNF β ve GM-CSF sentezleyerek ve makrofajları aktive ederek bakteri enfeksiyonlarını kontrol ederler ve hatta bakterileri perforin yoluyla doğrudan lizise edebilirler. NK hücrelerinin asıl görevi, virüs ile enfekte konak hücrelerini ve tümör hücrelerini öldürmektir. Bu hücreler diğer lenfositlerden daha büyük oldukları ve sitoplazmalarında diğer lökositlerdekine benzeyen bolca granül taşıdıkları için 'büyük granüllü lenfosit' olarak da isimlendirilmişlerdir. Bunlar hedef hücrelere doğrudan saldırarak sitolitik etki gösterirler. Fagositik aktiviteleri yoktur ve lizozom gibi mikrobisidal sistemlere sahip değildirler. Ancak Ig G için Fc reseptörü taşıdıklarından antikora bağımlı hücre sel sitotoksik bir etki de gösterebilirler. NK hücrelerinin hedef hücreleri tahribindeki major mekanizma, bu hücrelerdeki granüllerin hedef hücreye ekzositozu ile tetiklenen apoptozdur (35).

2.4.3. B Lenfositler

B lenfositler dolaşımdaki lenfositlerin %5-15'ini oluşturur. Bu hücreler tarafından sentez edilen Ig molekülleri bu hücrelerin yüzey membranlarında bulunurlar ve sIg (surface Ig) olarak adlandırılırlar. Bu moleküller antijenler için özgül reseptör görevi yaparlar. Periferik dolaşımdaki B lenfositlerinin çoğunda sIgM ve sIgD birlikte bulunur. Pek az B lenfosit yüzeyinde sIgG, sIgA ve sIgE molekülleri taşır. IgA taşıyan B lenfositler daha çok barsak mukozasında bulunur. B lenfositlerin

çoğunda MHC (major histokompatibilite kompleksi) sınıf 2 antijenleri de vardır ve bu antijenler T lenfositleri ile etkileşimde önemlidir. İnsan B lenfositlerinin alt gruplarının ayırımında genellikle CD19, CD20, CD22 molekülleri kullanılmaktadır. B lenfositler kemik iliği kök hücrelerinden lenfopoez ile gelişir. Fetusta B lenfositler kök hücrelerinin ilk yapıldığı yer olan karaciğer ve dalakta gelişmeye başlar. İnsanda B lenfositlerin olgunlaşması kemik iliğinde devam eder ve yüzbinlerce farklı antijeni tanıyan lenfositler oluşur. Antijen ile uyarılma ve salgılanan lenfokinlerin etkisi ile yüzeyde ayrı ayrı IgG, IgA, IgM, IgE molekülleri bulunan B lenfositler oluşur. B lenfositler antijenik uyarı sonucu plazma hücresine dönüşür. Bu evrede yüzeyel Ig reseptörleri kaybolur. Plazma hücreleri Ig salgırlar ve ölürlür. B lenfositlerinin yüzeyinde farklı izotipten IgG molekülü bulunması antijen uyarımı sonucudur ve plazma hücresine dönüşüm süresince meydana gelir. Bu olaya dönüşüm (switching) adı verilir. Dönüşümün antijene, bağımlı bir olay olduğu ve T lenfositlerinin salgıladığı sitokinlerin etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir. Bir B hücresi yüzeyindeki farklı sınıftan antikorların tümü tek bir antijen özgüllüğü gösterir. Olgun B lenfositlerin yüzeyinde antijene bağımlı dönüşüm olayından sonra tek Ig sınıfı kalır ve plazma hücresi yalnızca o sınıftan Ig salgırlar. Doğumdan sonraki ilk 6 günde IgM'nin serum konsantrasyonu hızla artar. IgM artışı hızla devam ederek 1 yaş civarında erişkin düzeyine yaklaşır. Normal yenidoğanın kordon kanında IgA saptanamaz. Saptanabilir düzey posnatal yaşamın 13.gününde olur. IgA düzeyi yavaş yavaş artarak 6-7 yaşlarında erişkin düzeye ulaşır. Materanal IgA 6.-8. aylarda kaybolur, süt çocuğu IgG sentezini artırarak 7-8 yaşında erişkin düzeyini yakalar. İlk yaş içinde IgG1 ve IgG3 sentezi IgG2 ve IgG4 sentezinden daha hızlıdır. IgG3 10 yaşında, IgG2 12 yaşında erişkin düzeyini yakalar. Tüm immünglobulinler 4-5 aylık süt çocuklarında en düşük düzeydedir. Ig E'nin gelişme hızı IgA'a benzer (37).

2.5. Kemoterapötik İlaçlar ve İmmün Sistem

Yabancı antijenin vücudu girişi sonucu oluşan immün yanıtın peşpeşe gelen 5 dönemi vardır.

- Antijenin makrofajlara alınışı ve işlenmesi
- İmmün mesajın immün sistemin efektör hücreleri olan T ve B lenfositlere transferi ve onların o antijene özgü alt-popülasyonunun (klonunun) tetiklenmesi

- Bu özgül lenfosit klonunun proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşması
- Özel antikorların, interleokinlerin ve diğer immünite mediyatörlerin salıverilmesi
- Dokularda antikorlara, diğer mediyatörlere ve aktive edilmiş T hücrelerine reaksiyon oluşması

Antijenin uyarmasına kadar o antijene özgü efektör lenfositler istirahat halindedir; antijenin uyarması ile yukarıdaki olaylar zinciri başlatılır. İmmünomodülatör ilaçların etkisine en duyarlı basamak 3. basamak yani hücre proliferasyonudur. Bu nedenle antiproliferatif yani antineoplastik ilaçların bir kısmı aynı zamanda, immünosupresif tipteki en önemli immünomodülatör ilaçlardır. İmmünosupresyon yapan ilaçlar glukokortikoidler, antiproliferatif ilaçlar, siklosporin ve takrolimustur. İmmünosupresif ilaçların çoğu, CD4 tipi T lenfositlerin aracılığı ile oluşturulan red reaksiyonunun, otoimmünite gelişmesine yol açan hastalıkların (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi), psöriyazis ve atopik dermatitin tedavisinde kullanılır. Akut allogreft reddi reaksiyonunu güçlü bir şekilde önlerler. Red reaksiyonunun önlenmesinde ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların temel etki yeri CD4 tipi T lenfositlerdir (38). Bu şekilde bağışıklık yanıtını baskılamaktadırlar.

2.5.1. Antineoplastik İlaçların İmmün Sistem Üzerine Olan Etkileri

Miyelotoksisite: Kemoterapötik ilaçlar en çok hızlı proliferasyon gösteren hücrelere toksik etki gösterirler. Bu nedenle antikanser ilaçların en sık rastlanan yan etkilerinden biri kemik iliği depresyonudur (63). Antineoplastik ilaçların tedavide en önemli morbidite ve mortalite nedeni kemik iliği toksisitesidir (38). Bleomisin, asparaginaz, sisplatin ve vinkristin hariç antineoplastik ilaçların hemen tümü miyelotoksisiteye yol açarlar. Kemik iliğinin bütün elemanları için toksisite söz konusudur (34). Antikanser ilaçların büyük çoğunluğu kemik iliği depresyonu yaparak anemi, lökopeni ve trombositopeniye neden olurlar (64). Nötropeni birçok tedavi rejiminden sonra karşılaşılabileceğimiz bir durumdur (38). Kemoterapötik ilaçların değişik kan elemanlarına yönelik toksik etkileri aynı değildir. Aynı gruptan ve benzer ilaçlar arasında bile önemli ayrılıklar göze çarpar. Örnek vermek gerekirse alkilleyici ilaçlar grubundan klorambusil, busulfan ve siklofosfamidin miyelosupresif

etkileri oldukça farklıdır. Bunlardan klorambusil kısa süreli nötropeni yapmakla beraber esas etkisi lenfositler üzerinedir. Siklofosamid ise önemli ölçüde nötropeni yapmaktadır. Genel olarak faz spesifik antikanser ilaçların kemik iliği depresyonu kısa süreli düzelir. Buna karşılık faz spesifik olmayanlar uzun süreli kemik iliği depresyonuna yol açarlar (65).

İmmünsüpresyon: Antineoplastik ilaçların çoğu nötropenin yanı sıra hücrel ve humoral immüniteyi baskılayarak immünsüpresyona yol açarlar. Bu durum enfeksiyona duyarlılığı ve fırsatçı enfeksiyon sıklığını artırır (65). Antikanser ilaçların çoğunluğu immünosupresif etkiye sahiptir. Genellikle antijen uyarılmasına yakın dönemde verilen ilaçlar maksimum immünosupresif etki gösterirler. Ancak hemen belirtmek gerekir ki, kemoterapötik ajanların immünosupresif etkisi çoğunlukla hayvanlar üzerinde denenmiş ve insanlar üzerinde bu konuda yapılan çalışmalar bazen çelişkili sonuçlar vermiştir (39-41). Bununla beraber antikanser ilaçların büyük çoğunluğunun sellüler immün fonksiyonları baskı altına altına aldığı, 6-merkaptopürin, 6-tioguanin, azotiopürin gibi antimetabolitler, metotrexate ve siklofosamidin hem sellüler hem de humoral immüniteyi etkiledikleri öne sürülmüştür (42, 43). Gerek sellüler ve gerekse humoral immün cevap gerçekte değişik hücrelerin birbirleri ile ilişkili, zincirleme bir seri reaksiyonu sonucu oluşur (63). Bu olayları şöylece özetleyebiliriz.

- 1- Antijenin lokalizasyonu ve makrofaj gibi yardımcı hücrelerin girişi
- 2- Efektör hücrelerin öncülleri tarafından antijenin tanınması
- 3- Blastik transformasyon ve lenfositlerin olgunlaşması
- 4- Lenfosit olgunlaşması (diferansiyasyonu) sonucu efektör hücrelerin oluşması
- 5- Efektör hücreler yolu ile antikor ve sitostatik faktörlerin yapımı

Antikanser ilaçların, immün cevap oluşmasında özetlenen bu aşamalardan bir veya birkaçını engelleyerek sellüler ve/veya humoral immüniteyi etkilediği düşünülmektedir.

Genellikle kısa süre içinde uygulanan remisyon indüksiyon tedavilerinde immün baskı kısa sürede ortaya çıkar, buna karşılık tedavi kesildikten kısa süre sonra düzelme olur. Uzayan intensif tedavilerde ise iyileşme oldukça uzamaktadır. Ayrıca aynı ilacın düşük dozlarda günlük uygulanması genellikle sellüler immüniteyi etkilediği halde, yüksek dozda intermitan uygulanması humoral immüniteyi baskı

altına almaktadır. Kemoterapiye bağılı immünosupresyonun en önemli sonucu, özellikle intrasellüler mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlardır (63).

Malign hastalıklar için kullanılan kemoterapötik ilaçlar hem immün sistemin etkisini hem de lenfosit proliferasyon cevabını azaltmaktadır. Markasz ve ark.(44) yaptığı bir çalışmada sık kullanılan 29 kemoterapötik ajanın sitotoksik T lenfositlerinin üzerine olan sitotoksik aktivitesi araştırıldı. Doketaksel, vincristin, klorambusil, mitomisin-c, doxorubisin ve bleomisin sitotoksik T lenfositlerini inhibe ettikleri saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda da bazı kemoterapötik ajanların sitotoksik T lenfositleri inhibe edebileceği gösterildi. Vinristinin sitotoksik T lenfosit yanıtını inhibe edebileceği invitro olarak daha önceden gösterilmişti. Siklofosamid düşük dozlarda uygulandığı zaman Treg hücre aktivitesini azaltmakta, yüksek dozlarda ise direk tümör sitotoksik etkileri ortaya çıkmaktadır (45).

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler immün reaksiyonun gerek iltihap öncesi dönemini ve gerekse iltihabi reaksiyon dönemini non-spesifik bir şekilde süprese ederler. Ayrıca immünolojik nedenlere dayanmayan iltihabi reaksiyonu da inhibe ederler. Geniş spektrumlu ve güçlü immünosüpresif etkinlik gösterirler. T ve B lenfositlerin antijeni tanınmasını önlemezler. Fakat glukokortikoidler;

(i) T lenfositlerinin sitokin (interlökin-1, -2, -3, -5, tümör nekroz faktörü-alfa ve interferon-gama gibi) salgılamasını ve böylece hücre sel immünolojik reaksiyonu başlatmasını önlerler. Bu etkinin moleküler temeli glukokortikoidlerin hücrede kendilerine özgü sitoplazmik glukokortikoid reseptörlerine bağlandıktan sonra çekirdeğe geçmesi, orada sitokin genlerinin promotor bölgesindeki bağlanma yerine bağlanarak genin transkripsiyonunu inhibe etmesi ve ayrıca nükleer faktör kapp B'nin aktivasyonunun inhibe etmesidir.

(ii) B lenfositlerin antikor oluşturma yeteneğini inhibe ederler.

(iii) Makrofajların ve onların öncülü olan monositlerin ve ayrıca polimorfonükleer lökositlerin migrasyon ve fagositoz yeteneğini inhibe ederler. Bu hücrelerin lizozomlarını stabilize ederler.

(iv) Lenfositlerin dolaşımdan lenf düğümlerine ve kemik iliğine yani extravasküler kompartmana kaymalarını arttırırlar. Dolaşımdaki lenfosit düzeyini

azaltırlar. T lenfositlerde yaptıkları lenfositopeni B lenfositlerdekinden daha fazladır. Lenfosit yıkımını arttıırırlar ve lenfatik dokuyu ufaltırlar (lenfolitik etki). Lenfoid dokuda proliferasyonu inhibe ederler, böylece lenfolitik etki yaparlar. Lenfosit proliferasyonu üzerine negatif etkilidir.

(v) Kompleman sisteminin aktivasyonunu engellerler (36,38).

Antiproliferatif İlaçlar

Antineoplastik olarak kullanılan alkilleyici ve antimetabolit türü ilaçlardan bazıları, neoplazmalara karşı kullanılan dozlarına oranla daha düşük dozlarda immünosüpresyon yapmak için kullanılırlar. Sitotoksik immünosüpresif ilaçlar diye de adlandırılırlar. İmmünosüpresif etkinlik göstermeleri, esas olarak, immün reaksiyonlarda rol oynayan lenfositlerin, makrofajların ve polimorfonükleuslu lökositlerin yapımını inhibe etmelerine bağlıdır. Hayvanlarda deneysel olarak yapılan gecikmiş (hüresel) tipteki immün reaksiyonlarda ve sitotoksik tipteki immün reaksiyonlarda, antimetabolit tipteki ilaçların, antikora bağlı reaksiyonlarda olduğundan daha fazla immünosüpresif etkinlik gösterdikleri saptanmıştır. Bu nedenle CD4 tipi T lenfositlerin birinci planda rol aldıkları hüresel immünite reaksiyonlarında antimetabolit tipi antiproliferatif ilaçlar alkilleyicilere tercih edilirler (38).

Alkilleyiciler

Alkilleyiciler ön ilaçlardır. Alkillenme DNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunu bozar. Kemik iliği ve lenfoid dokuda baskılanma yaparlar. Kemik iliği üzerinde tek dozlarının etkisi oldukça uzun sürer ve kan hücreleri tablosuna geç yansır. Lenfoid dokuyu bozmaları, immünosüpresif etkinliğin temelini oluşturur. Bu etkiler sonucu kanda lökosit ve lenfositlerin sayısı azalır. Kemik iliği en fazla busulfana, etileniminlere ve nitrozoörelere, lenfositler ise biskloretilaminlere, özellikle de siklofosfamide duyarlıdır. Sayılan ilaçlar içinde kemik iliğine en fazla toksik olan busulfandır. Lenfositler busulfan, etileniminler ve nitrozoörelere tarafından fazla etkilenmezler, bu nedenle bu ilaçların immünosüpresif etkileri yoktur. Bu gruptaki ilaçların çoğunda kümülatif kemik iliği toksisitesi de söz konusudur. Alkilleyici ilaçların tümü kemik iliğini deprese eder (36,38).

Siklofosfamid: Alkilleyici tipte bir antineoplastik ilaçtır. Sitotoksik immünoşüpresif ilaçların en güçlüsü olduğu kabul edilir. Bazen şüpresör T lenfositleri baskılamak suretiyle paradoksik olarak immünoştimülasyon yapar . B lenfositler üzerinde, T lenfositlerde olduğundan daha etkilidir. En sık görülen yan etkilerinden biri kemik iliği baskılanmasıdır. Kemik iliği baskılanmasına bağılı lökopeni ve trombositopeni ilaca başladıktan 1-2 hafta sonra en düşük değere iner (36,38).

Klorambusil: Alkilleyici tipte bir antineoplastik ajandır. Kemik iliğini daha az deprese eder. İmmünoşüpresif ilaç olarak da kullanılır (38).

İfosfamid: Siklofosfamidin analogudur. Kemik iliği üzerindeki toksik etkisi siklofosfamide oranla azdır (38).

Busulfan: Kümülatif miyelotoksik etkisi mevcuttur. Özellikle stem hücreleri olmak üzere, kandaki tüm elemanları baskılar ve aylarca süren uzun, kümülatif miyelosüpreyona neden olabilir (36,38).

Nitrozürelere: Diğer alkilleyici ilaçlara oranla kemik iliğini daha fazla baskırlar. İlaça bağılı lökopeni 4-6 haftada en düşük düzeye ulaşır (38). Nitrozüre grubu ilaçlar doğrudan kök hücreye verdikleri hasar nedeniyle 6-8 hafta süren miyelosüpresyona yol açabilir (46).

Prokarbazin: En yaygın görülen toksik etkileri lökopeni ve trombositopenidir.

Dakarbazin: Myelosüpresyon hafif ve orta dereceli olarak değışir (38).

Antimetabolitler

En önemli toksik etkilerinden biri kemik iliği toksisitesidir. Pürin veya pirimidin prekürsörlerinin sentezlerini inhibe ederler veya onlarla yarışarak DNA veya RNA sentezini inhibe ederler. Maksimal sitotoksik etkilerini hücre siklusunun S fazında gösterirler (38).

Metotreksat: Folik asit antimetabolitidir. Kemik iliği baskılanması en sık görülen yan etkisinden biridir (34). Sitotoksik ilaçlar ağırlıklı olarak lenfositler gibi hızlı bölünebilen hücrelere etki etmektedir. Bu durum bize metotreksat gibi sitotoksik ilaçların anti-inflamatuar ve immünoşüpresif etkileri olduğunu göstermektedir. Metotreksatın B hücre fonksiyonlarına etkileri invitro olarak gösterilmiştir. Metotreksat ile tedavi edilen 78 pediatrik romatoloji hastalarında yapılan bir

çalışmada serum immünglobulin (Ig G, Ig A ve Ig M) seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Yine bu çalışmada subkutan metotreksat tedavisi alan hastaların oral metotreksat tedavisi alan hastalara oranla serum Ig G seviyelerinde daha fazla bir azalma görülmüştür. Bunun nedeninin doz ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (47). Metotreksatın DNA ve RNA sentezi için gerekli olan de novo pirimidin ve pürin sentezini engellediği ve bunun sonucunda inflamasyon işlemine dahil olan lenfositlerin hücrel çoğalmasını engellediği düşünülmektedir (48). Cronstein, ve ark.'nın (54) metotreksatın moleküler etki mekanizması ile ilgili yayınladığı bir yazıda metotreksatın romatoid artrit tedavisindeki etkisini hücre çoğalmasını azaltarak, T hücrelerinin apoptozis oranını arttırarak, sitokin üretimini ve hümmoral cevapları değiştirerek yaptığını göstermektedir. Birçok yayın hücre çoğalması ve apoptozis üzerine olan metotreksatın etki mekanizmasının; hücre içindeki reaktif oksijen seviyelerindeki değişikliklere, pirimidin yolundaki enzimlerin inhibisyonuna, apoptozis artışına neden olan aktive edilmiş T hücrelerinin artışına, enzim aktivasyonu için gerekli olan metil transferaz aktivitesinin azalmasına, hücrel mikroçevre elementlerinin (ör: nükleotid veya doğal folatlar gibi) azalmasına bağlı değişebildiğini göstermektedir (48-53). Birçok çalışmada metotreksatın hücre çoğalması inhibe edici ve apoptozisi indükleyici etkisinin doz ve zaman bağımlı olabileceğini belirtmiştir (48-52). Adenozin bir pürin nükleozidi olup, 4 spesifik adenozin reseptörüne bağlanmaktadır. Bu reseptörlerin adenozin için affiniteleri farklı olup, farklı hücreleri etkileyerek immün regülasyonda farklı etkiler meydana getirmektedirler (48). Örneğin A1-reseptörün ligasyonu nötrofillerin immün stimülasyonuna neden olurken, A2- reseptörün ligasyonu immünsüpresyona neden olmaktadır. Metotreksatın anti-inflamuar etkilerinin ağırlıklı olarak A2-reseptör uyarımına bağlı olduğu düşünülmektedir (48). Cronstein ve ark. (54) yaptığı bir çalışmada fibroblast ve endotel hücrelerinin metotreksat ile tedavi sonucunda bu hücrelerden adenozin salınımının arttığı ve salınan adenozin sonucunda nötrofillerin konnektif doku hücrelerine adezyonunun inhibe edildiği gösterildi. Böylece invivo olarak metotreksatın inflamasyonu azaltma mekanizması öne sürülmüş oldu. Metotreksatın T hücre aktivasyonunun indüklediği sitokin üretiminde inhibitör olduğu saptandı (48, 55, 56). Pürin ve pirimidinlerin denovo sentezinin bozulmasına bağlı olarak sitokin inhibisyonu oluşmaktadır (48). Yapılan bir çalışmada metotreksat

ile tedavi edilen farelerde splenik T hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan serum sitokin seviyeleri ve sitokin üretimi değerlendirilmiştir. Splenik T hücreleri tarafından üretilen spontan ve IL-15'in indüklediği tümör nekrozis faktör (TNF) seviyesinin metotreksat tedavisi verilen farelerde azaldığı saptanmıştır. Ayrıca metotreksat ile tedavi edilen sağlıklı farelerde splenik T hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilen TNF serum seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (57). Metotreksat proliferasyonun S fazına etki ederek çoğalan hücrelere etki etmektedir. Ayrıca B hücre fonksiyonları üzerinde inhibitör etkisi bulunmaktadır (6). Metotreksatın makrofaj fonksiyonları üzerine süprese edici etkisi bulunmakta ve IL-1 ve süperoksid anyon üretimini uyarmakta ve nötrofillerin kemotaksisini inhibe etmektedir (57-60). Xinqiang ve ark.(61) yaptığı bir çalışmada romatoid artritte düşük doz metotreksat tedavisi sonucunda deneysel olarak CD4+ CD25+ Treg hücrelerinin üretiminde artış olduğu ve sonucunda Th1 sitokinlerinin azalarak, Th2 sitokinlerinin arttığı ve Th1'den Th2'e doğru kaymanın indüklendiği gösterilmiştir (61).

Azatiopirin: Purin antimetaboliti olan bir ilaçtır. Vücutta yavaş olarak 6-merkaptapurine ve daha sonra bir ribonükleotid türevine dönüşmek suretiyle etkinlik kazanır (38). Bu bileşiklerin hepsi hücre içinde DNA sentezini engellerler (62). Başta CD4 tipi T hücreleri olmak üzere çeşitli immün sistem hücrelerinde yeni pürin nükleotid sentezini inhibe ederek onların proliferasyonunu engeller. Kemik iliği depresyonuna bağlı lökopeni, nötropeni yapabilirler (38). Azatioprin metaboliti olan 6-tioguanin, 6-tioguanin trifosfata dönüşerek alloreaktif T lenfositlerde GTPaz RAC 1'e bağlanır. RAC1'in bloke edilmesiyle CD28'den kaynaklanan ko-stimulatuar sinyali apoptotik sinyale dönüştürür ve aktive T lenfosit yıkımına yol açar (62).

6-Merkaptopürin (6-MP): Pürin antimetabolitidir. En önemli toksik etkisi miyelosüpresyondur (34).

Tioguanin: Pürin antimetabolitidir. Çeşitli mekanizmalarla sitotoksik etki yapar (34).

Fludarabin: Bir adenin analogudur. En önemli yan etkileri arasında miyelosüpresyon ve uzun süreli immünosüpresyon yer almaktadır. Fludarabin kullanımı nedeniyle hücrel immünite baskılanır ve fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkışı riski artar. CD4 pozitif hücrelerin sayısı azalır ve fırsatçı enfeksiyon olayları

artar. Fludarabinin yaptığı immüsupresyon (lenfopeni) aylar boyunca sürebilmektedir (34).

Kladribin: Bir dedeoksiadenozin pürin analogudur. Miyelotoksik etkisi uzun süreli olabilir. Hücresel tipte immün yetmezlik durumuna yol açar (34).

5-Fluorourasil: Bir pirimidin analogudur. Yan etkileri içinde kemik iliği baskılanması görülebilmektedir. İlk enjeksiyondan 9-14 gün sonra miyelosüpresyon görülür. Lökosit sayısında azalma yapar (34).

Sitozin Arabinozid: Pirimidin antagonisti bir antimetabolittir. Deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi yapmakta olan, bölünme fazındaki (S-fazı) hücrelere spesifik sitotoksik etki gösterir. Ayrıca hücrelerin G1-fazından S-fazına geçmesini engeller. Miyelotoksisite görülen yan etkileri arasındadır (34). Kemik iliğinin potent bir depresörüdür. Sitarabin immün sistemi baskılar. Escherichia coli-VI antijeni ve tetanoz toksoidine karşı antikor yanıtını baskıladığı gösterilmiştir. Bu baskılanma hem primer hem de sekonder antikor yanıtı sırasında görülür. Tedavi kesildikten birkaç gün sonra immün sistem normale döner. Sitarabin ayrıca, dinitroklorobenzene karşı gecikmiş aşırı duyarlılık deri reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan hücresel kaynaklı immün yanıtı da baskılar. Başlamış olan gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları üzerinde etkisi yoktur. Hücre kültür çalışmaları sitarabinin antiviral etkisi olduğunu da göstermiştir (36). Sitarabin güçlü bir miyelosüpresandır. İndüksiyon tedavisi sırasında hastayı yakın tıbbi gözlem altında tutmak ve hergün lökosit, trombosit sayımı yapmak gerekir. Kemik iliği süpresyonuna bağlı ölümcül komplikasyonlara (granülositopeniya bağlı enfeksiyonlar) karşı dikkatli olmak gerekir. Sitarabin kemik iliğini baskılayan bir ilaç olduğu için tedavi sırasında lökopeni görülebilir. Bu reaksiyonların şiddeti doza ve tedavi programına bağlıdır. Hücresel ya da hümmoral bağışıklığı etkileyen dozlarda tek başına ya da diğer sitostatiklerle birlikte kullanılan sitarabine bağlı olarak viral, bakteriyel, fungal, parazitik ya da saprofitik enfeksiyonlar görülebilir (36).

Bitkisel Alkaloidler

Vinca Alkaloidleri: Lökosit fagositozu, kemotaksis ve nöronlarda aksonal transport gibi mikrotübüllerin yer aldığı hücresel aktiviteleri inhibe ederler.

Vinblastin Sülfat: Başlıca yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır. En sık oluşan yan etkiler arasında lökopeni de görülmektedir (34). Bu durum enfeksiyon riskini arttırmaktadır.

Vinkristin Sülfat: Antitümör ve sitostatik etkileri mevcuttur. Lökosit sayısında azalma görülebilir, lökopeni bildirilmiştir (36). Vinblastin ve diğer birçok antineoplastik ilacın aksine belirgin kemik iliği toksisitesine yol açmaz (34). Vincristin sülfat ile tedavi edilirken vücudun normal direnç mekanizması azalabileceğinden aşya karşı vereceği cevap da azalabilir. Vücudun aşya karşı vereceği cevap immüsupresyona sebep olan ilaç kullanımına ve immüsupresyon tipine bağlıdır. Eğer nötropeni olursa bir enfeksiyon ihtimali düşünölmelidir (36).

Topoizomeraz İnhibitörleri

Etoposid (VP-16): Başlıca yan etkileri arasında lenfoid hipoplazi, kemik iliği baskılanması bulunmaktadır. Doz sınırlayıcı toksisitesi lökopenidir (34,36).

Sitotoksik Antibiyotikler

DNA fonksiyonunu bozarak etki gösterirler.

Daktinomisin (Aktinomisin D): Kemik iliğini baskılar.

Doksorubisin: Kemik iliğini baskılar (34).

Diğer Antitümör Ajanlar

Sisplatin: Miyelosüpresif etkinliğı orta derecededir (34,36). Doza bağımlı, kümülatif ve reversibl olan lökopeni gözlenmiştir. Ağır kemik iliğı depresyonu (agranülositoz ve/veya aplastik anemi) yüksek doz sisplatin dozlarından sonra ortaya çıkabilir. Lökosit sayısında belirgin bir düşme sıklıkla yaklaşık olarak uygulamadan 14 gün sonra gözlenmektedir.

Karboplatin: Miyelosüpresif etkisi sisplatinden fazladır (34,36).

L-Asparaginaz: Deneysel olarak yüksek dozlarda asparaginazın immüsupresif etkisi gösterilmiştir. Asparaginaz büyük bir protein olduğı için antijeniktir, dolayısıyla antikor oluşumu ve değışen oranlarda hipersensitivite görülebilmektedir. Ayrıca kemik iliğı depresyonuna bağılı enfeksiyonları şiddetlendirebilmektedir (36).

2.6. Alerjik Hastalıkların Patogenezi

Alerji veya aşırı duyarlılık (hipersensitivite) alerjen veya antijene karşı vücudun abartılı veya beklenmeyen immün yanıtıdır. Alerjenler genelde protein yapısında olup, asidiktirler. Molekül ağırlıkları 10000-70000 dalton arasındadır. Alerjenler vücuda inhalasyon, sindirim, enjeksiyon yolu ile veya mukoza yüzeylerine doğrudan temas yolu ile alınır. Alerjik hastalıkların patogenezi ile ilgili ilk çalışmalar 1921'de Praustnitz ve Küstner adlı araştırmacılar tarafından yapılmış ve alerjik kişilerin serumunda 'atopik reagin' bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Buluştan yaklaşık 45 yıl sonra bu 'atopik reagin' serumdan izole edilmiş ve bunun yeni bir sınıf immünglobulin (Ig E) olduğu saptanmıştır (2). Daha sonra, B hücrelerinden Ig E antikoru sentezini düzenleyen T hücre kaynaklı sitokinlerin keşfedilmesiyle yeni bir dönem başlamıştır. T helper 1 (Th1) ve T helper 2 (Th2) sınıflaması yapılmış ve alerjik hastalıkların patogenezi 'Th2 hipotezi' ile açıklanmaya çalışılmıştır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları 4 tip olarak sınıflandırılmıştır. Birinci tip aşırı duyarlılık reaksiyonunda mukoza yüzeylerinden vücuda giren alerjenler lokal antijen sunan hücreler (APC: antijen presenting cells) tarafından alınıp işlenir ve Thelper (TH) hücrelerine sunulur. Th hücreleri mikroçevresindeki sitokinlerin ve transkripsiyon faktörlerinin etkisi ile Th2 şeklinde differansiye olur ve saldıkları sitokinlerle B hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Böylelikle özgül Ig E antikorları üretilir. Üretilen özgül Ig E mast hücreleri ve bazofillerin yüzeyindeki reseptörlerine kolaylıkla bağlanarak bu hücrelerin duyarlılaşmasını sağlar. Alerjen tekrar vücuda girdiğinde duyarlılaşmış mast hücreleri üzerindeki özgül Ig E antikorlarına köprü oluşturacak şekilde bağlanır ve hücre içindeki kalsiyum miktarının artmasına neden olur. Bunun sonucunda mast hücrelerinde bulunan granüller birbirleriyle birleşerek (füzyon) kaybolurlar (degranülasyon). Hücreden histamin, proteazlar, proteoglikan ve kemotaktik faktörler gibi hazır bulunan aracı maddeler (mediatörler) salınır. Antijenik uyarıdan sonraki 6-8 saat içinde de yeni sentezlenen lökotrienler (C4,D4,E4), prostaglandin (D2), PAF (platelet activating faktör) salınır. Ortama salınan bu medyatörlerin proenflamatuar etkisi ile alerjik reaksiyonlar ortaya çıkar. Bu reaksiyonlar damar geçirgenliğinde artışa ve vazodilatasyona, bronşiyal düs kaslarda kasılmaya ve müküs yapımında artışa neden olurlar. Böylece alerjenle temastan sonraki erken faz klinik tablosu gelişir. Bu süreç, örneğin deri prick

testinde, ilk 15-30 dakikada kabartı ve kızartı oluşması ile belirlenir. Bu primer reaksiyondan sonra ortama salınan sitokinler ve mast hücreleri tarafından yeni sentez edilip salınan medyatörler aracılığı ile çeşitli enflamatuar hücreler (eozinofil, nötrofil ve mononükleer hücreler) bölgeye toplanır. Ayrıca bölgedeki diğer enflamatuar hücreler (trombositler, endotel hücreleri) olaya katılır ve bu süreçleri çeşitli sekonder kompleks olaylar izler. Deri prick testinde kabarıklık ve kızartı yerinde 6-12 saat sonra beliren ve 24-72 saatte kaybolan enflamatuar bir lezyon gelişir. Bu da geç faz yanıtıdır ki atopik hastalardaki kronik enflamasyon bu mekanizma ile açıklanmaktadır. Bu evre hücresel enflamasyonun klinik belirtileri ile karakterizedir (2).

Th1 ve Th2 hücreleri aynı Thelper prekürsör hücreden kaynağını alır. Çevresel ve genetik faktörler antijen sunumu sırasında etkili olup, bu polarizasyonun hangi yönde olacağını belirler. Çevresel faktörler arasında antijenin giriş yolu, fiziksel yapısı, miktarı, adjuvanın özelliği önemlidir. Genetik faktörler ise hala tartışmalıdır. Th1 özellikle intrasellüler yerleşimli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlara karşı koruyucu yanıtı oluşturur. Th2 hücrelerinin ürettiği sitokinler differansiyasyon ve aktivasyonu indükler. Özellikle yaşamın ilk yıllarındaki çevresel faktörler, enfeksiyöz ajanlarla defalarca karşılaşma henüz immatür olan immün sistemin eğilimini, immün yanıtın Th2'den Th1'e kaymasını sağlar. 'Hijyen hipotezine' göre batı tipi yaşam biçiminin yaygınlaşmasıyla çevrede flora değişmiş, daha temiz suların ve besinlerin tüketilmesi, doğal enfeksiyonlarla daha az karşılaşma ve alerjenlerle daha fazla karşılaşma da Th2 yanıtının ağırlık kazanmasına yol açmıştır (2).

2.7. Alerji ve Lösemi Arasındaki İlişki

Çocukluk çağı ve adolesan döneminde lösemi için hazırlayıcı birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bu risk faktörleri genetik durumlar, intrauterin ve postnatal dönemde terapötik radyasyona maruziyet veya kemoterapötik ajanlara maruziyet şeklinde olabilmektedir (15,16). Atopik hastalığın da (astma, egzema, saman nezlesi) birçok malignensi için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (15,66). Yirminci yüzyılın sonlarına doğru dünyada atopik hastalık prevalansında artış görülmüştür. Gözlenen bu artışın nedenleri henüz bilinmemekle birlikte; hijyen hipotezi ile

açıklanmaya çalışılmaktadır (15 67). Sayıca daha küçük aileler, gelişmiş sağlık kuruluşlarının varlığı, antibiyotik kullanımında artış, paraziter enfeksiyon insidansında azalma, fekal-oral yolla geçen enfeksiyon insidansında azalma bu hipotezi içermektedir (15,68).

Hayatın erken döneminde kir ve toprak ile daha az maruziyet, daha az bakteri ve endotoksinlerle temas, daha az enfeksiyon gelişmesi Th 2 hücrelerinin daha fazla aktive olup alerji gelişimine daha fazla neden olmaktadır (16, 69,70) Epidemiyolojik çalışmalarda bebeklik döneminde hayvanlar ile daha fazla temas eden ve çiftliklerde yaşayan çocuklarda alerji gelişim riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (16, 71, 72).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; hayatın erken dönemindeki enfeksiyonların indüklediği artmış kortizol seviyesinin prelösemik hücreleri uzaklaştırdığı ve akut lösemi riskini azalttığı ileri sürülmüştür (73).

Atopik yapı ve kanser arasındaki neden ilişkisini açıklamak için 2 zıt hipotez öne sürülmüştür (15). Birincisi immün surveylans hipotezi olup, bu hipoteze göre: İmmün sistem malign antijenleri yabancı gibi tanımakta, malign hücrelere karşı bir cevap ortaya çıkarmakta ve potansiyel olarak kanser hücrelerini önleyerek bunu yapmaktadır (15, 74). Atopik durum varlığının; immün sistemin malign hücreleri tanınması ve yok etmesindeki farkındalığı arttırdığı düşünülmektedir (18, 75). Bu hipotezi destekleyen gözlem; immün sistemi baskılanmış insanlarda immün sistemi çalışır durumda olan insanlara göre malignensilerin insidansında artış olmasıdır (76). İkinci hipotez ise; antijenik uyarı hipotezi olup, alerjen ile immün sistemin kronik uyarılması karsinogenez riskini arttırmaktadır (75, 76). Çoğalan hücrelerde artan sayı nedeniyle genetik hata ihtimali, örneğin protoonkogen mutasyon riski artmaktadır (75). Bu mekanizma otoimmün hastalık ve malignensi arasındaki pozitif ilişkinin açıklaması olarak öne sürülmüştür. Çocukluk çağı kanserlere hangi mekanizmanın uygulanabileceği konusunda bir açıklık olmayıp, araştırmacılar lösemi çalışmalarının çoğunda ters ilişki rapor etmişler ve immün surveylans hipotezini daha güçlü olarak desteklemişlerdir. Diğer ihtimaller arasında lösemik prosesin atopik olayları indükleyebileceği, hem atopik yapının, hem de löseminin ortak etolojilerinin olması sayılabilmektedir (15).

Atopik hastalığın lösemi de dahil olmak üzere birçok malignensiye karşı koruyucu olduğu araştırılmıştır. Elde edilen epidemiyolojik bilgilere göre atopik yapı/alerjiler (astma, egzema, saman nezlesi) ile çocukluk çağı ve adolesan dönemi lösemileri ALL ve AML arasındaki ilişkiyi saptamak için Linabery ve ark.'ı (15) 1952- Mart 2008 tarihleri arasında literatür bilgileri araştırılarak bir metaanaliz yapılmış. 10 vaka-kontrol çalışması değerlendirilmiş. Ondokuz yaş altı lösemi tanısı almış kişiler, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak atopik hastalık, astma, atopik dermatit/egzema, alerjik rinit/saman nezlesi veya ürtiker raporlarına ulaşılmış ve ALL ile astma, egzema ve saman nezlesi arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir

Rudant ve ark.'nın (16) 2003-2004 yılları arasında yaptıkları çalışmada; 634 ALL, 86 AML hastası ve 1494 kişiden oluşan kontrol grupları değerlendirilmiş. Astma, egzema hikayesi ile ALL gelişim riski arasında ters bir ilişki bulunmuştur.

Schüz ve ark.'nın (17) yaptığı 1130 ALL hastası ve 2957 kişilik kontrol grubundan oluşan bir çalışmada; atopi varlığı veya ailesinde atopi hikayesinin olması çocukluk çağı ALL gelişim riskini azalttığı ileri sürülmüştür.

Önceki yapılan birçok çalışmanın aksine Söderberg ve ark.'nın (78) yaptığı çalışmada alerjik durumun hematolojik malignensi gelişim riski üzerine koruyucu etkisinin olmadığı, aksine alerjik durumların bazı hematolojik malignensiler için riski arttırabileceği öne sürülmüştür.

Smith ve ark (79); hijyen hipotezinin çocukluk çağı lösemisine uygulanabileceğini göstermişler. Bu etyolojik çalışmada; hepatit A enfeksiyon prevalansındaki azalma Amerika Birleşik Devletleri ve Japonyada artmış ALL riski ile ilişkili bulunmuştur. Bunun tersi bir ilişki bulunsaydı; ALL insidansının atopi prevalansının artışıyla birlikte azalması beklenecekti. Bu durum ALL'nin etyolojisinde multifaktöryel nedenlerin rol oynaması ve atopinin tek bir nedene uyması şeklinde açıklanabilirdi.

Biyolojik bir mekanizma olmamasına rağmen; çocukluk çağı/adolesan lösemi ve atopik hastalıkları birbirine bağlayan ana faktörün immün sistem olgunlaşmasındaki hız olduğu bilinmektedir (80). Th2 hücrelerin Th1 hücrelerine göre daha baskın olması atopiye yatkınlığı açıklamaktadır (81). Her hücre tipinin spesifik bir sitokin profili olup, sonuç ile ilişkilidir. İnfantlar immün profil olarak Th2 hücre hakimiyeti ile doğarlar, atopik yapıda olmayan infantlar 2 yaşına doğru

Th1 hücre hakimiyetine kayarlar, fakat ailede atopi hikayesi olan infantlar Th2'den Th1'e geçişte başarısız olmaktadır. Enfeksiyöz ajanlara olan erken maruziyetin bu değişimi uyardığı düşünülmektedir (82)

Strullu ve ark.'nın (66) yaptığı bir çalışmada; ALL tanısı almış 33 çocukta kullanılan asparaginaz ve kortikosteroid tedavisinin antikor üretimini azaltabileceği ve sessiz hipersensitivite durumunun gelişmesine neden olabileceği ileri sürülmüştür.

Tüm kemoterapötik ilaçlar hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilmektedir. Artan hasta topluluğunda kemoterapötik ilaçlara olan maruziyette artış; duyarlılaşmaya ve hipersensitivite reaksiyonlarının gelişmesine neden olmaktadır (83). Bu reaksiyonlar hafif dereceden hayatı tehdit edici boyuta kadar olabilmektedir. Bu semptomlar arasında flushing, kaşıntı, bulantı, sırt ağrısı, taşikardi, hipotansiyon, zorlu nefes alma yer almaktadır (84). Kemoterapötik ajanlara karşı gelişen hipersensitivite sıklıkla tedavinin kesilmesine neden olmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar; kemoterapötik ajanlara karşı hipersensitivite reaksiyonları gelişen hastalara standartize edilmiş hızlı desensitizasyon programları uygulanarak ilaç alerjenlerine karşı geçici tolerasyon sağlanmakta ve güvenilir, etkin bir şekilde almaları gereken tedavi verilebilmektedir (85).

Bonno ve ark.'ı (86) L-asparaginaza karşı anafilaksi gelişen 2 hastada desensitizasyon programını başarılı bir şekilde uygulamıştı. Akbayram ve ark.'nın (87) yaptığı çalışmada ise L-asparaginaza karşı hipersensitivite gelişen 9 hastaya uygulanan desensitizasyon programının güvenilir olup, E.coli L-asparaginaz uygulamanının devamına olanak sağlamıştır.

ALL tedavisinde yoğun kemoterapi süreci bittikten sonra idame tedavisi sırasında ve sonrasında alerjik hastalık gelişim sıklığı ile ilgili literatürde çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda artan sayıda hayatı tehdit eden tip 1 alerjik reaksiyonlara bağlı gelişen gıda alerjileri rapor edilmektedir (88). Karaciğer transplantasyon sonrası anafilaksi reaksiyonu gelişen ilk hasta 1997 yılında rapor edilmiştir. Gelişen bu reaksiyonun yer fıstığı alerjisine bağlı geliştiği ve transplante edilen karaciğer parçası ile transfer edildiği belirtilmiştir (89). Fakat son yayımlar; karaciğer transplantasyonu yapılan alıcıda gelişen kazanılmış alerji ile vericinin alerjik durumu arasındaki ilişkiyi açıklamada yetersiz kalmıştır.

Transplantasyon sonrasında uygulanan immünsupresif tedavinin solid organ alıcılarındaki alerjik reaksiyonları kolaylaştırıldığı farz edilmektedir (88). Kemik iliği ya da solid organ transplantasyonu sonrasında gıda alerji gelişimi nadir fakat transplantasyonun ciddi bir komplikasyonudur. Başlangıçta alerjinin, transplante edilen organ ile birlikte vericinin lenfositlerinin pasif transferi sonucunda geliştiği düşünülmekteydi (90). Karaciğer transplantasyonu sonrasındaki takrolimus tedavisi ve gıda alerjisi gelişimi arasındaki ilişki ilk olarak Lacaille ve ark.'ı (91) tarafından 1997 yılında öne sürülmüş. Sonrasında takrolimus immünsupresyonu altında iken karaciğer transplant alıcılarında gıda alerjisi ile ilişkili semptomlar tanımlanmıştır (90). Takrolimus tedavisi ile immün sistemi baskılanan karaciğer transplant alıcılarında %10-17 oranında gıda alerji prevalansında artış rapor edilmiştir (88).

İmmünsupresör olan siklosporin A'nın IL-2 üzerindeki inhibitör etki ile Th1 lenfositlerde selektif bir supresyon meydana gelmekte ve daha potent bir ilaç olan takrolimus ise Th2 lenfositleri uyarak alerjik immün yanıt ortaya çıkarmaktadır. Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-5; Ig E üreten B hücrelerini ve eozinofiliyi uyarmaktadır (90).

Granot ve ark.'nın (90) yaptığı bir çalışmada; siklosporin A ve takrolimus ile tedavi edilen ve karaciğer transplantasyonu yapılan, yaşları 1.9-21 yaş arası değişen 30 çocuk ve adolesan hastada Ig E aracılı immün yanıt değerlendirilmiş ve transplantasyon sonrası gıda alerjisi gelişen hastalarda sıklıkla periferik kanda eozinofili, total Ig E seviyesinde artış ve spesifik Ig E antikorları pozitif olarak gösterilmiştir.

Asanta-Korang ve ark.'nın (92) çalışmasında kalp nakli yapılan 49 hastanın 19'unda eozinofili saptanmış, 11 hastada da alerjik semptomların olduğu gösterilmiştir.

Lykavieris ve ark.'nın (93) yaptığı bir çalışmada 121 hastadan oluşan bir serinin %10'unda anjioödem geliştiği, bu hastaların 4'ünde takrolimus ilaç dozunun azaltımına gidilmiş olup, 8'inde siklosporin A tedavisine geçilmiştir.

Oral tolerans; antijenik gıda proteinlerinin immün sistem tarafından önemsenmemesine neden olmaktadır. Normal çevreler altında immünolojik ve fonksiyonel bariyerler gıda ve patojenik organizmaları ayırtedebilme yeteneğindedir (88). Birçok farklı mekanizma sonucunda oral toleransın kırılması ile genelde küçük

çocuklarda gıda alerjileri ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalar; Ig A veya supresör CD8⁺ T lenfositler gibi koruyucu faktörlerin yokluğu, artmış barsak geçirgenliğinin neden olduğu artmış antijen emilimi, barsak enfeksiyonları ve ilaçlara karşı olan mukozal bütünlüğün bozulması şeklinde sayılabilmektedir (94).Özbek ve ark.'nın (88) yapmış olduğu çalışmada takrolimus sıklıkla kullanılan immünsupresiv ilaç olup, barsak geçirgenliğini arttırarak immün sistemde disregülasyona neden olduğu ileri sürülmüştür. Küçük yaş, immünsupresiv ilaçlar, gastrointestinal enfeksiyonlar ve EBV enfeksiyonu oral toleransın kırılmasına bağlı olarak gıda alerjilerinin gelişimine neden olabilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında 1999-2009 tarihleri arasında ALL tanısı konup, remisyon indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi yapıp idame tedavisine geçilen 21 hasta ve idame tedavisi biten 29 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak da aynı yaş ve cinsiyette, enfeksiyonu olmayan 39 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı.

Çalışmamızda yoğun kemoterapi sonrası idame tedavisi alan, idame tedavisi biten ALL'li hastalarda ve kontrol grubunda immün sistem değişikliklerini değerlendirmek amacıyla; beyaz küre, absolü nötrofil, absolü lenfosit sayıları, lenfosit alt grupları ($CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$, $CD16^+56^+$ ve TH/TS oranı), Ig düzeylerinde (Ig G, Ig M ve Ig A) meydana gelen değişiklikleri ve alerjik hastalık sıklığını araştırdık.

İdame tedavisi alan, tedavisi biten hastalar ve kontrol grubundaki sağlıklı çocukların öyküsü alınarak, fizik muayeneleri yapıldı. Alerjik hastalık sıklığını değerlendirmek için her hastaya aile öyküsü (astma, egzema, alerjik rinit), klinik özellikleri (alerjik rinit, alerjik konjunktivit, astım, atopik dermatit), alerjiye yönelik yakınmaları ve içinde buldukları ortam ve çevresel faktörleri içeren bir anket formu dolduruldu (95) (ek 1). Alerjik durumu değerlendirmek için absolü eozinofil sayısı, total Ig E, spesifik Ig E alerjenleri ve inhale alerjenleri içeren phadiatop testi çalışıldı.

Hastalardan poliklinik kontrolünde yaklaşık 10 cc venöz kan örneği alındı. Bu venöz kan örneklerinden ESOĞÜTF hematoloji laboratuvarında Beckman Codelter kan sayımı cihazı, LH750-GNS analizörü ve VCS yöntemi ile tam kan sayımı (beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı, absolü lenfosit sayısı ve absolü eozinofil sayısı) çalışıldı.

Becton Dickinson FACSCalibur cihazı ve flow cytometry (akış hücre metre) tekniği ile monoklonal antikor kullanılarak lenfosit alt grupları ($CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$, $CD16^+56^+$, Th/Ts oranı) hematoloji laboratuvarında çalışıldı.

BECKMAN IMAGE Immunochemistry system cihazı ve nefrolometrik yöntemi ile immünglobülin düzeyleri (Ig G, Ig M ve Ig A) ve MODULAR ANALYTICS E170 cihazı kullanılarak total Ig E düzeyi hematoloji laboratuvarında çalışıldı.

Beyaz küre, absolü nötrofil ve absolü lenfosit sayıları, lenfosit alt grup değerleri ve immunoglobulin düzeyleri aynı yaş grubundaki sağlıklı çocukların referans aralığına göre değerlendirildi (ek 2-4).

Spesifik Ig E alerjenleri [mantarlar (miks), ağaçlar (miks), yabancı ot (miks), D1 ve D2 ev tozu akarı, yumurta akı, inek sütü, kakao, soya, domates, çilek, bal arısı venomu, eşek arısı venomu, hamam böceği, penisilin V, penisilin G, lateks, pamuk, hidatik kist, ascaris, buğday unu, kedi, köpek] ve phadiotop (alerji tarama testi) florenzimimmünoassay prensibi ile Pharmacia Diagnostics firmasının Unicap 100 adlı cihazı ile hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

Phadiotop alerji tarama testi 4 çeşit miks ve 3 tek spesifik alerjen içermektedir. Bunlar gross (g)x4 (g1-Kokulu yonca [İlkbahar otu], g5-Delice otu [Yemlik çimen], g7-Hasır out, g12-Çavdar, g13-Sarı darı), tree (t)x4 (t7-Meşe ağacı, t8-Kara ağaç, t11-Çınar, t12-Söğüt, t14-Kavak), wheat (w)x1 (w1-Adi tohum, w6-Misk otu [Karadeniz poleni], w9-Sinir out, w10-Akkaz ayağı, w11- Dikenli Çöven [Kalya otu]), mold (m)x1 (m1-Penicillium notatum, m2-Clodosporium herbarum, m3-Aspergillus fumigates, m6-Alternaria alternate [Alternaria tenius]), ev tozu akarı (e), e1-Kedi epiteli, e2-köpek epiteli, d1-Dermatophagoides pteronyssinus (ev tozu akarı) şeklinde sıralanmaktadır.

Çalışma protokolü için ESOGÜTF Etik Kurul'dan 3 Nisan 2009/4 sayılı karar ile onay alındı. Çalışmaya alınan çocukların aileleri çalışmanın amacı ve yöntemi anlatılarak bilgilendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS for Windows 15.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları kullanıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n, ortanca değer ve 25'inci ve 75'inci yüzdelik değerler olarak ifade edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uyumları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak araştırıldı. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler One Way Anova (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Fisher LSD Methodundan yararlanılmıştır) testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen skor değişkenlerinde olan verilerin grup sayıları ise Kruskal-Wallis (bu testin çoklu karşılaştırmalarında Dunn's Method

yararlanılmıştır) ve Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Chi-Square testi uygulanmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında 1999-2009 tarihleri arasında ALL tanısı konup, remisyon induksiyon, konsolidasyon tedavisi yapıp idame tedavisi alan 21 hasta ve idame tedavisi biten 28 hasta ile kontrol grubu olarak aynı yaş ve cinsiyette 39 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan 49 hastanın 24'ü (%49) kız, 25'i (%51) erkek, kontrol grubunun ise 23'ü (%59) kız, 16'sı (%41) erkek idi. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya alınan 13 hasta 2-7 yaş grubu arasında, 23 hasta 7-12 yaş grubu arasında, 13 hasta ise 12 yaş üzerinde idi. Kontrol grubuna alınan 11 sağlıklı çocuk 2-7 yaş grubu arasında, 12 sağlıklı çocuk 7-12 yaş grubu arasında, 16 sağlıklı çocuk ise 12 yaş üzerinde idi (Tablo 4.1). Hasta grubunun yaşı ortalama 9.51 ± 4.87 , ortanca değeri 9 (5.5-13.5), kontrol grubunun yaşı ortalama 10.26 ± 4.96 , ortanca değeri 10 (5-15) idi. Her iki grup arasında yaşlar açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

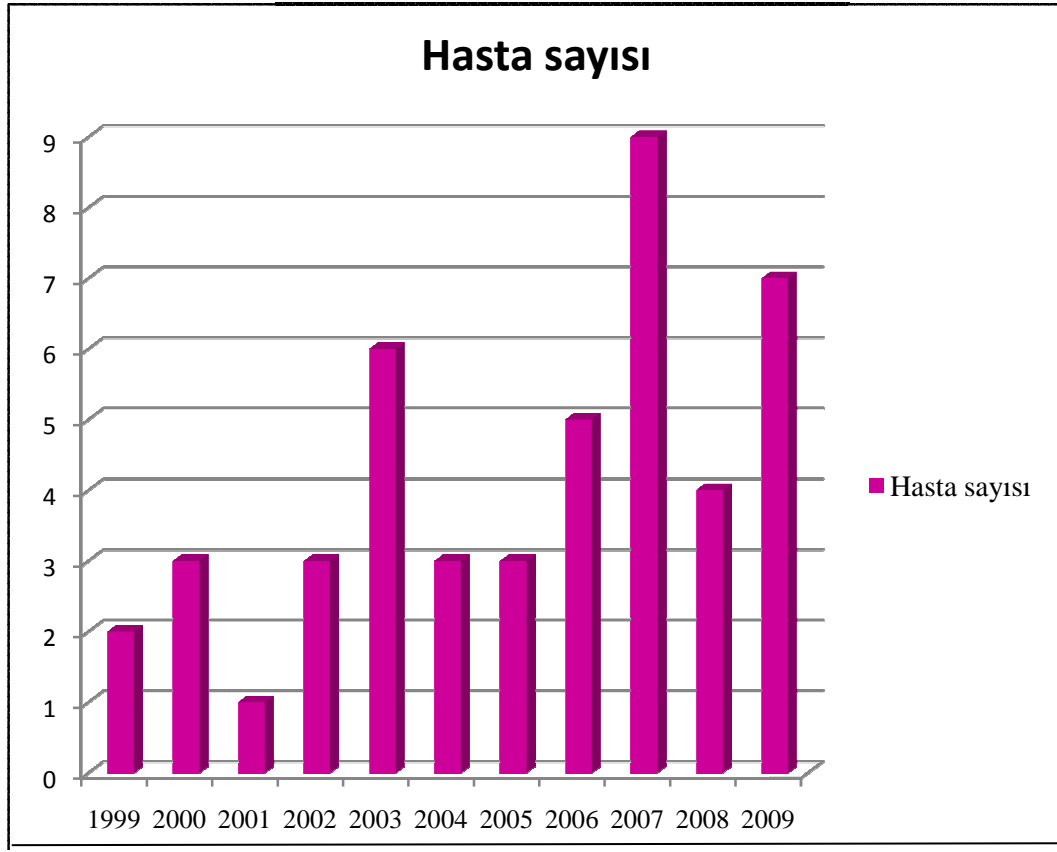
Yaş	Hasta (n)		Kontrol (n)	
	Kız	Erkek	Kız	Erkek
2-6 yaş	3	10	4	7
7-11 yaş	12	7	7	3
12 yaş ve üzeri	9	8	12	6
Toplam	24	25	23	16

Hastalar 2 gruba ayrılarak çalışmada değerlendirildi (Tablo 4.2). Gruplar idame tedavisi alan 21 hasta (%43) ve tedavisi bitip, izlemde olan 28 hastadan (%57) oluşmaktaydı.

Tablo 4.2. Hasta grubunun tedavi dönemine göre dağılımı

	n	%
Tedavi alan	21	%43
Tedavisi biten	28	%57
Toplam	49	%100

Hastaların ALL tanısı aldıkları yıllara göre dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastalar 1999-2009 yılları arasında akut lenfoblastik lösemi tanısı aldı. Bu hastalardan 2 kişiye 1999 yılında, 3 kişiye 2000 yılında, 1 kişiye 2001 yılında, 3 kişiye 2002 yılında, 6 kişiye 2003 yılında, 3 kişiye 2004 yılında, 3 kişiye 2005 yılında, 5 kişiye 2006 yılında, 9 kişiye 2007 yılında, 4 kişiye 2008 yılında ve 7 kişiye ise 2009 yılında ALL tanısı konuldu (Şekil.4.1).



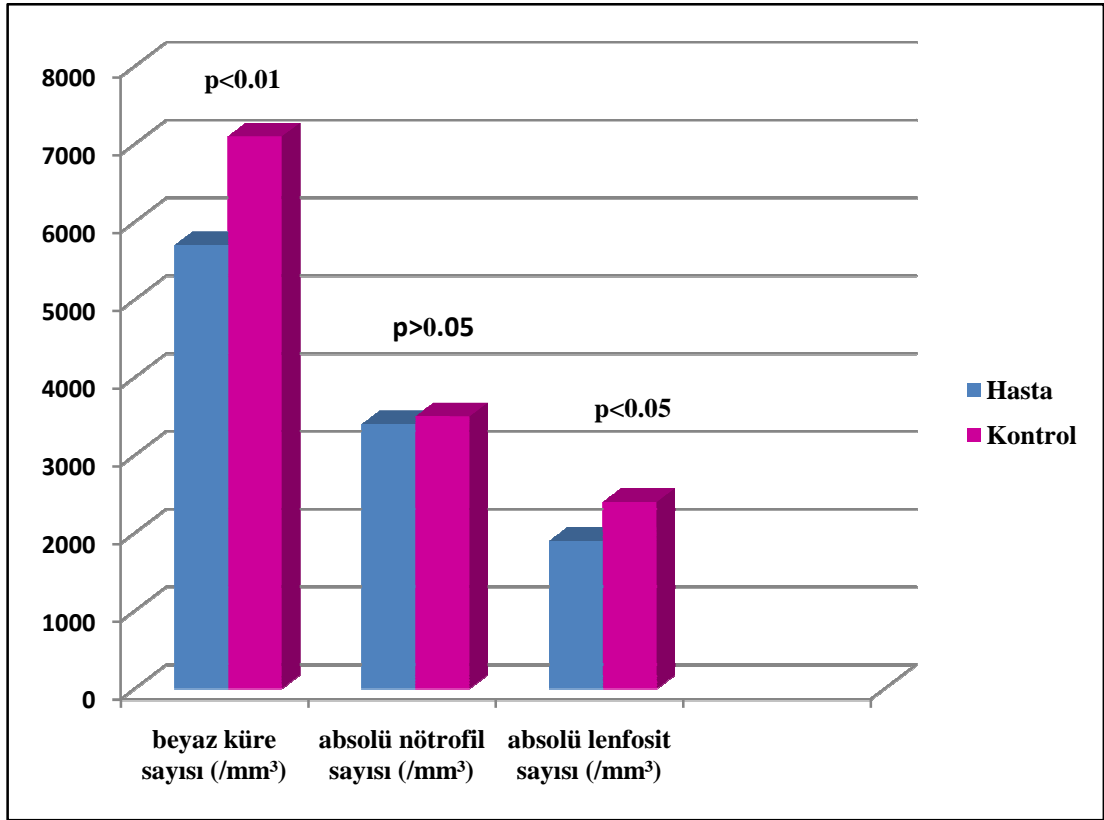
Şekil 4.1. Hastaların ALL tanısı aldıkları yıllara göre dağılımı

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı ve absolü lenfosit sayı değerlerine göre değerlendirildi. Hastaların beyaz küre sayısı ortalama değeri $6077.14 \pm 3016.80 / \text{mm}^3$, ortanca değeri 5700 (3550-7800) $/\text{mm}^3$ iken, kontrol grubunun beyaz küre sayısı ortalama değeri $7574.36 \pm 2037.38 / \text{mm}^3$, ortanca değeri 7100 (5800-9300) $/\text{mm}^3$ olarak bulundu ve hasta grubunda beyaz küre sayısının kontrol grubuna göre düşük olduğu saptandı ($p < 0.01$). Lökopeni olan hasta sayısı 17 (%34.6) idi. Hasta grubunun absolü nötrofil sayısı ortalama değeri $3468.76 \pm 2260.97 / \text{mm}^3$, ortanca değeri 3400 (1800-4350) $/\text{mm}^3$ iken; kontrol grubunun absolü nötrofil sayısı ortalama değeri $4261.54 \pm 1995.21 / \text{mm}^3$, ortanca değeri 3500 (2700-5700) $/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Her iki grup arasında absolü nötrofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Nötropeni olan hasta sayısı 8 (%16.3) iken, kontrol grubunda nötropeni saptanmadı. Hasta grubunun absolü lenfosit sayısı ortalama değeri $2104.08 \pm 1108.61 / \text{mm}^3$, ortanca değeri 1900

(1300-2750) /mm³; kontrol grubunun ise absolü lenfosit sayısı ortalama değeri 2543.59±974.89 /mm³, ortanca değeri 2400 (1800-2900) /mm³ olup, hasta grubunun absolü lenfosit sayısının kontrol grubuna göre düşük olduğu bulundu (p<0.05). Lenfopeni olan hasta sayısı 21 (%42.8) olarak saptandı (Tablo 4.3) (Şekil 4.2).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarında beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı ve absolü lenfosit sayısı

	Hasta grubu ortalama±SS ortanca (25%-75%)	Kontrol grubu ortalama±SS ortanca (25%-75%)	p
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	6077.14±3016.80 5700(3550-7800)	7574.36±2037.38 7100(5800-9300)	<0.01
Absolü nötrofil sayısı (/mm ³)	3468.76±2260.97 3400(1800-4350)	4261.54±1995.21 3500(2700-5700)	>0.05
Absolü lenfosit sayısı (/mm ³)	2104.08±1108.61 1900(1300-2750)	2543.59±974.89 2400(1800-2900)	<0.05



Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarında beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı ve absolü lenfosit sayısının dağılımı

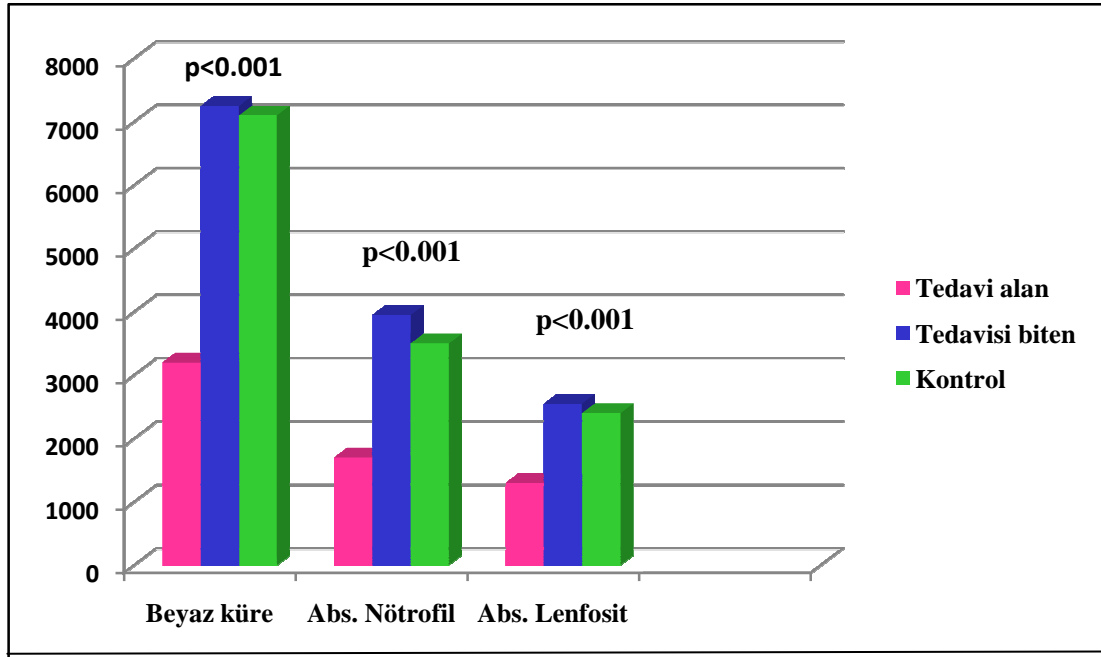
Hasta grubu idame tedavisi alan ve idame tedavisi bitenler olarak değerlendirildiğinde; tedavi alan hasta grubunun beyaz küre sayısı ortalama değeri $4495.24 \pm 3419.87 / \text{mm}^3$, ortanca değeri $3200 (2800-4525) / \text{mm}^3$; tedavisi biten hasta grubunun beyaz küre sayısı ortalama değeri $7263.57 \pm 2027.40 / \text{mm}^3$, ortanca değeri $7250 (5950-7800) / \text{mm}^3$ olarak bulundu. Beyaz küre sayısı; tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulundu ($p < 0.001$). Tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarında tedavi alan hasta grubuna göre beyaz küre sayısı istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise beyaz küre sayısı açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavi alan hasta grubunun absolü nötrofil sayısı ortalama değeri $2642.86 \pm 2279.67 / \text{mm}^3$, ortanca değeri $1700 (1550-2650) / \text{mm}^3$; tedavisi biten hasta grubunun absolü nötrofil sayısı ortalama değeri $4088.21 \pm 1560.80 / \text{mm}^3$, ortanca değeri $3950 (3335-4700) / \text{mm}^3$ olarak bulundu.

Absolü nötrofil sayısı tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel farklılık bulundu ($p<0.001$). Tedavisi biten hasta grubunda tedavi alan hasta grubuna göre absolü nötrofil sayısının istatistiksel olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavi alan hasta grubunun kontrol grubuna göre absolü nötrofil sayısı istatistiksel olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise absolü nötrofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hasta grubunun absolü lenfosit sayısı ortalama değeri $1442.86\pm 738.63 /\text{mm}^3$, ortanca değeri 1300 (1100-1725) $/\text{mm}^3$; tedavisi biten hasta grubunun absolü lenfosit sayısı ortalama değeri $2600.00\pm 1088.90 /\text{mm}^3$, ortanca değeri 2550 (1900-3100) $/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Absolü lenfosit sayısı tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak farklılık bulundu ($p<0.001$). edavisi biten hasta ve kontrol gruplarında; tedavi alan hasta grubuna göre absolü lenfosit sayısının istatistiksel olarak yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise absolü lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.3).

Tablo 4.4. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı ve absolü lenfosit sayısı

	Tedavi alan ortalama±SS ortanca (25%-75%)	Tedavisi biten ortalama±SS ortanca (25%-75%)	Kontrol ortalama±SS ortanca (25%-75%)	P			
				TA-TB-K	TA-TB	TA-K	TB-K
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	4495.24±3419.87 3200 (2800-4525)	7263.57±2027.40 7250 (5950-7800)	7574.36±2037.38 7100 (5850-9175)	<0.001	<0.05	<0.05	>0.05
Absolü nötrofil sayısı (/mm ³)	2642.86±2779.67 1700 (1550-2650)	4088.21±1560.81 3950 (3335-4700)	4261.54±1995.21 3500 (2800-5550)	<0.001	<0.05	<0.05	>0.05
Absolü lenfosit sayısı (/mm ³)	1442.86±783.63 1300 (1100-1725)	2600.0±1088.90 2550 (1900-3100)	2543.59±974.89 2400 (1825-2850)	<0.001	<0.05	<0.05	>0.05

TA: Tedavi alan TB: Tedavisi biten K: Kontrol



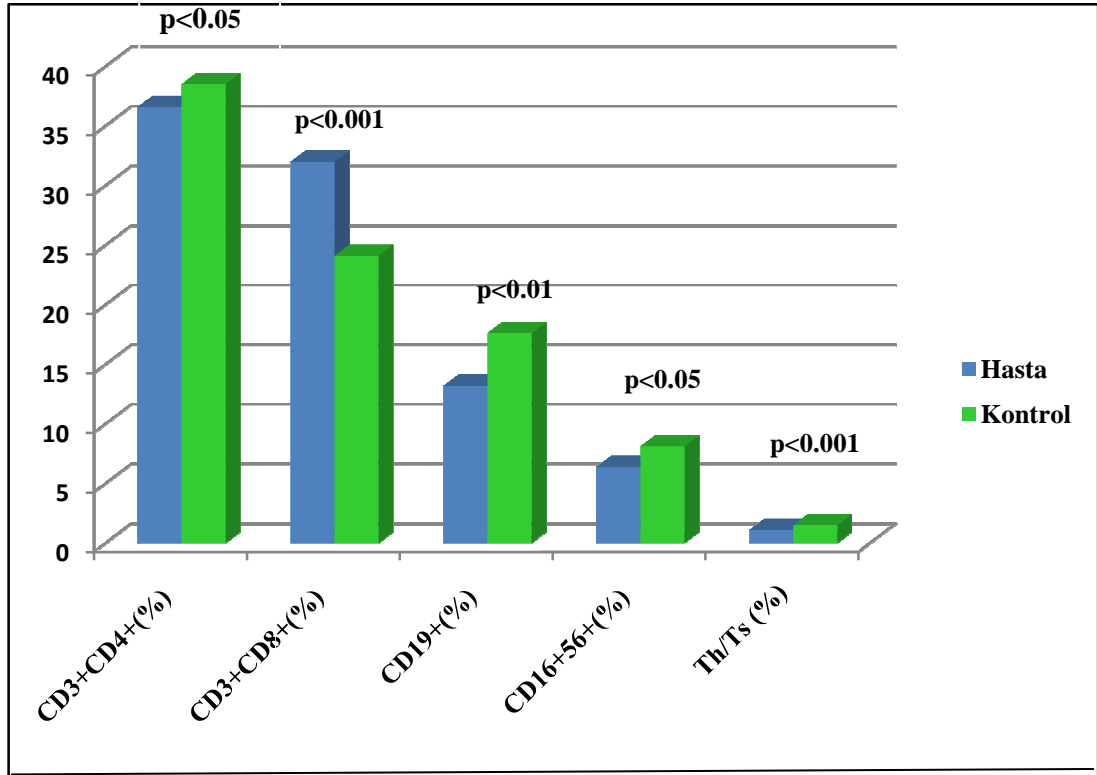
Şekil 4.3. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında beyaz küre sayısı, absolü nötrofil sayısı ve absolü lenfosit sayısının dağılımı

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları lenfosit alt grupları yüzde değerine göre değerlendirildi. Hastaların $CD3^+CD4^+$ ortalama değeri 36.11 ± 7.38 , ortanca değeri 36.60 (33.35-39.60) iken; kontrol grubunun $CD3^+CD4^+$ ortalama değeri 39.19 ± 4.85 , ortanca değeri 38.50 (36.50-42.10) olarak bulundu. Hasta grubunda saptanan $CD3^+CD4^+$ değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$). Yaş grubuna göre $CD3^+CD4^+$ değeri düşük olan hasta sayısı 3 (%6.1) iken, kontrol grubunda $CD3^+CD4^+$ değeri düşük kişi saptanmadı. Hasta grubunun $CD3^+CD8^+$ ortalama değeri 34.31 ± 10.23 , ortanca değeri 32 (26.85-40.45) iken; kontrol grubunun $CD3^+CD8^+$ ortalama değeri 24.31 ± 5.14 , ortanca değeri 24.10 (20.20-28.00) olarak saptandı. Hasta grubunda saptanan $CD3^+CD8^+$ değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$). Yaş grubuna göre; hasta ve kontrol grubunda $CD3^+CD8^+$ değeri düşük olan kişi saptanmadı. Hasta grubunun $CD19^+$ ortalama değeri 11.92 ± 8.00 , ortanca değeri 13.2 (3.2-17.15) iken; kontrol grubunun $CD19^+$ ortalama değeri 16.90 ± 4.00 , ortanca değeri 17.6 (13.5-19.3) olarak saptandı. Hasta grubunda saptanan $CD19^+$ değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu bulundu ($p < 0.01$). Yaş grubuna göre $CD19^+$ değeri düşük olan hasta sayısı 18

(%36.7) iken, kontrol grubunda CD19⁺ değeri düşük olan kişi saptanmadı. Hasta grubunun CD16⁺56⁺ ortalama değeri 7.36±4.53, ortanca değeri 6.4 (4-9.7) iken; kontrol grubunun CD16⁺56⁺ ortalama değeri 9.34±4.47, ortanca değeri 8.1 (5.8-12.8) olarak saptandı. Hasta grubunda saptanan CD16⁺56⁺ değerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü (p<0.05). Yaş grubuna göre CD16⁺56⁺ değeri düşük olan hasta sayısı 28 (%57.1) iken, kontrol grubunda 11 kişide (%28.2) CD16⁺56⁺ değeri düşük olarak saptandı. Hasta grubunun Th/Ts oranı ortalama değeri 1.10±0.37, ortanca değeri 1.1 (0.85-1.4) iken; kontrol grubunun Th/Ts oranı ortalama değeri 1.64±0.46, ortanca değeri 1.5 (1.3-1.9) olarak saptandı. Hasta grubunda Th/Ts oranının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü (p<0.001) (Tablo 4.5) (Şekil 4.4.).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup değerleri

Lenfosit altgrupları (%)	Hasta grubu ortalama±SS ortanca (25%-75%)	Kontrol grubu ortalama±SS ortanca (25%-75%)	p
CD3⁺CD4⁺	36.11±7.38 36.6 (33.3-39.6)	39.19±4.85 38.5 (36.5-42.1)	<0.05
CD3⁺CD8⁺	34.30±10.23 32 (26.85-40.45)	24.31±5.14 24.1 (20.2-28)	<0.001
CD19⁺	11.92±8.00 13.2 (3.2-17.15)	16.9±4.0 17.6 (13.5-19.3)	<0.01
CD16⁺56⁺	7.36±4.53 6.4 (4-9.7)	9.34±4.47 8.1 (5.8-12.8)	<0.05
Th/Ts	1.10±0.37 1.1(0.85-1.4)	1.64±0.46 1.5(1.3-1.9)	<0.001



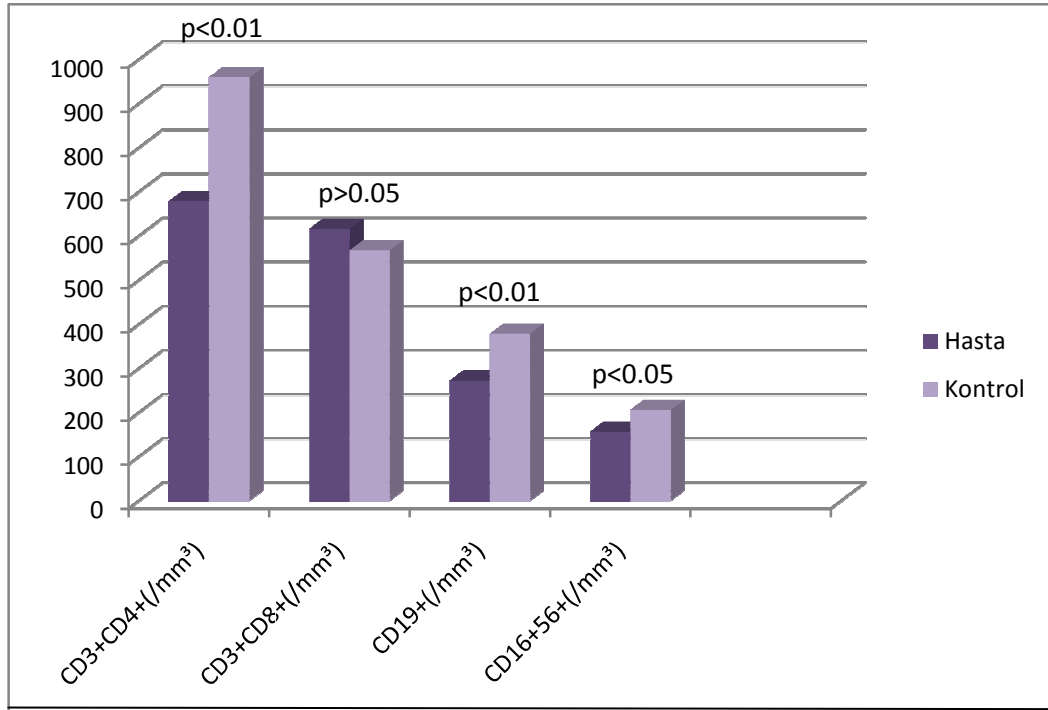
Şekil 4.4. Hasta ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup yüzde değerlerinin dağılımı

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları lenfosit alt grupları absöü sayılarına göre; hastaların ortalama absöü $CD3^+CD4^+$ sayısı $737.30 \pm 364.13/mm^3$, ortanca değeri $687.30 (436.70-980.00)/mm^3$ iken; kontrol grubunun $CD3^+CD4^+$ ortalama değeri $988.45 \pm 370.48/mm^3$, ortanca değeri $959.20 (734.40-1136.70)/mm^3$ olarak bulundu. Hasta grubunda saptanan $CD3^+CD4^+$ absöü sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu göröüldü ($p < 0.01$). Hasta grubunun $CD3^+CD8^+$ ortalama değeri $693.16 \pm 414.05/mm^3$, ortanca değeri $615.60 (492.00-812.85)/mm^3$ iken; kontrol grubunun $CD3^+CD8^+$ ortalama değeri $606.01 \pm 236.54/mm^3$, ortanca değeri $567.00 (419.90-717.20)/mm^3$ olarak saptandı. Hasta grubunda saptanan $CD3^+CD8^+$ değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hasta grubunun $CD19^+$ ortalama değeri $295.63 \pm 278.65/mm^3$, ortanca değeri $271.80 (29.75-466.33)/mm^3$ iken; kontrol grubunun $CD19^+$ ortalama değeri $441.47 \pm 231.93/mm^3$, ortanca değeri $378.00 (268.80-569.70)/mm^3$ olarak saptandı. Hasta grubunda saptanan $CD19^+$ değerinin

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.01$). Hasta grubunun $CD16^+56^+$ ortalama değeri $158.38\pm123.30/mm^3$, ortanca değeri $156.00 (48.70-219.50)/mm^3$ iken; kontrol grubunun $CD16^+56^+$ ortalama değeri $245.95\pm177.53/mm^3$, ortanca değeri $205.20 (128.00-323.90) /mm^3$ olarak saptandı. Hasta grubunda saptanan $CD16^+56^+$ değerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 4.6, Şekil 4.5).

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup absolü sayıları

	Hasta grubu ortalama\pmSS ortanca (25%-75%)	Kontrol grubu ortalama\pmSS ortanca (25%-75%)	p
CD3⁺CD4⁺ (/mm³)	737.30\pm364.13 687.30 (436.70-980.00)	988.45\pm370.48 959.20 (734.40-1136.70)	<0.01
CD3⁺CD8⁺ (/mm³)	693.16\pm414.05 615.60 (492.00-812.85)	606.01\pm236.54 567.00 (419.90-717.20)	>0.05
CD19⁺ (/mm³)	295.63\pm278.65 271.80 (29.75-466.33)	441.47\pm231.93 378.00 (268.80-569.70)	<0.01
CD16⁺56⁺ (/mm³)	158.38\pm123.30 156.00 (48.70-219.50)	245.95\pm177.53 205.20 (128.00-323.90)	<0.05



Şekil 4.5. Hasta ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup absolü sayıları

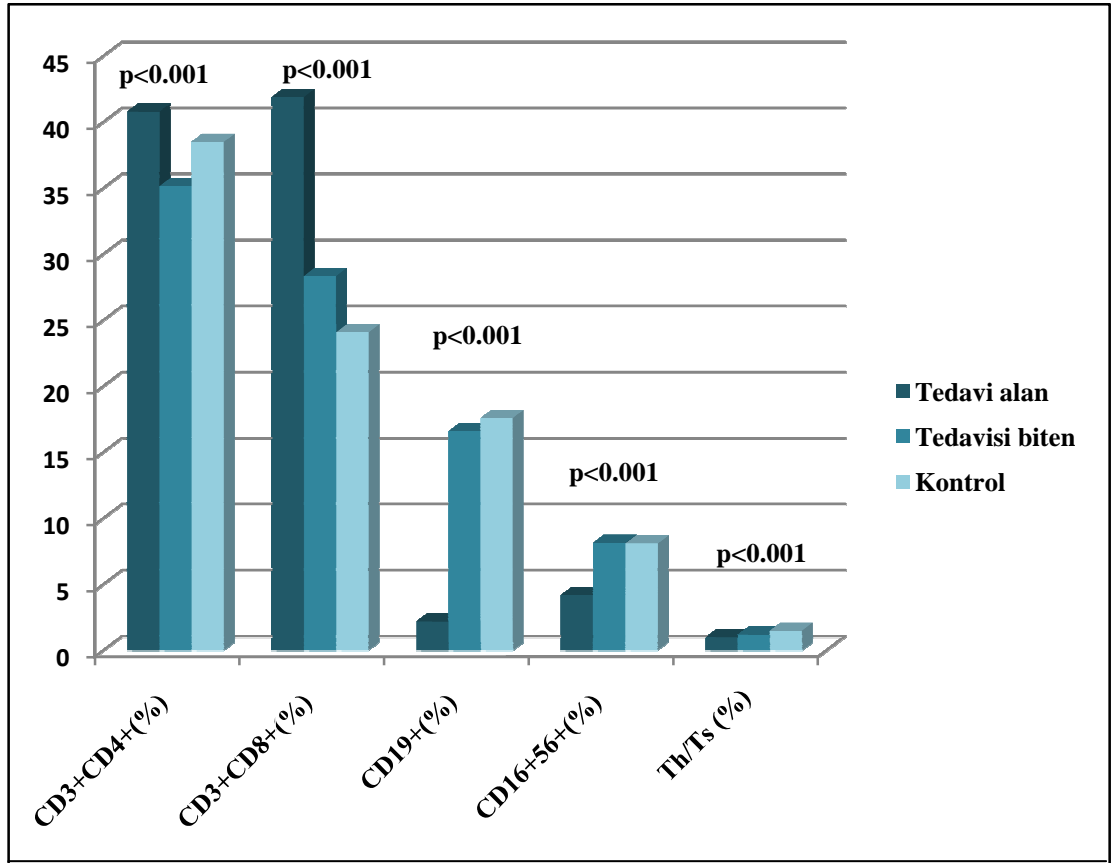
Hasta grubu idame tedavisi alan ve idame tedavisi bitenler olarak değerlendirildiğinde; tedavi alan hasta grubunun $CD3^+CD4^+$ ortalama yüzde değeri 39.13 ± 9.38 , ortanca değeri 40.80 (37.05-42.95) iken; tedavisi biten hasta grubunun $CD3^+CD4^+$ ortalama değeri 33.84 ± 4.39 , ortanca değeri 35.15 (31.85-36.65) olarak saptandı. $CD3^+CD4^+$ değeri; tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($p < 0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta grubuna göre çalışılan $CD3^+CD4^+$ değerinin istatistiksel olarak yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$). Tedavi alan hasta ve kontrol gruplarında ise $CD3^+CD4^+$ değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavisi biten hasta grubunda saptanan $CD3^+CD4^+$ değerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$). Tedavi alan hasta grubunun $CD3^+CD8^+$ ortalama değeri 41.46 ± 10.33 , ortanca değeri 41.90 (33.85-46.86) iken, tedavisi biten hasta grubunun $CD3^+CD8^+$ ortalama değeri 28.94 ± 6.10 , ortanca değeri 28.35 (24.70-31.80) olarak saptandı. $CD3^+CD8^+$ değeri tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($p < 0.001$). Tedavisi

biten hasta ve kontrol gruplarında; tedavi alan hasta grubuna göre çalışılan $CD3^+CD8^+$ değerinin istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavisi biten hasta grubunda saptanan $CD3^+CD8^+$ değerinin; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). Tedavi alan hasta grubunun $CD19^+$ ortalama değeri 4.98 ± 5.48 , ortanca değeri 2.20 (0.83-7.40) iken; tedavisi biten hasta grubunun $CD19^+$ ortalama değeri 17.13 ± 5.08 , ortanca değeri 16.60 (13.10-19.60) olarak saptandı. $CD19^+$ değeri tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan $CD19^+$ değerinin istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise $CD19$ sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hasta grubunun $CD16^+56^+$ değeri ortalama değeri 5.27 ± 3.69 , ortanca değeri 4.20 (2.53-7.43) iken; tedavisi biten hasta grubunun $CD16^+56^+$ ortalama değeri 8.93 ± 4.53 , ortanca değeri 8.15 (5.25-11.25) olarak saptandı. $CD16^+56^+$ değeri tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan $CD16^+56^+$ değerinin istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise $CD16^+56^+$ değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hasta grubunun Th/Ts oranı ortalama değeri 0.98 ± 0.41 , ortanca değeri 1 (0.7-1.23); tedavisi biten hasta grubunu Th/Ts oranı ortalama değeri 1.18 ± 0.32 , ortanca değeri 1.2 (1-1.4) olarak saptandı. Tedavi alan ve tedavisi biten hasta grupları arasında çalışılan Th/Ts oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Tedavi alan ve tedavisi biten hasta gruplarında; kontrol grubuna göre Th/Ts oranının istatistiksel olarak düşük olduğu bulundu ($p<0.001$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.6).

Tablo 4.7. İdame tedavisi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup yüzde değerleri

Lenfosit alt grupları	Tedavi alan ortalama±SS ortanca (25%-75%)	Tedavisi biten ortalama±SS ortanca (25%-75%)	Kontrol ortalama±SS ortanca (25%-75%)	p			
				TA-TB-K	TA-TB	TA-K	TB-K
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	39.13±9.38 40.8 (37.05-42.95)	33.84±4.39 35.15 (31.85-36.65)	39.19±4.85 38.5 (36.50-42.03)	<0.001	<0.05	>0.05	<0.05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	41.46±10.33 41.90 (33.85-46.83)	28.94±6.10 28.35 (24.70-31.80)	24.31±5.14 24.10 (20.25-27.75)	<0.001	<0.05	<0.05	<0.05
CD19 ⁺ (%)	4.98±5.48 2.2 (0.83-7.40)	17.13±5.08 16.60 (13.10-19.60)	16.90±4.0 17.6 (13.53-19.28)	<0.001	<0.05	<0.05	>0.05
CD16 ⁺ 56 ⁺ (%)	5.27±3.69 4.20 (2.53-7.43)	8.93±4.53 8.15 (5.25-11.25)	9.34±4.47 8.10 (5.85-12.80)	<0.001	<0.05	<0.05	>0.05
TH/TS	0.99±0.41 1 (0.70-1.23)	1.18±0.32 1.20 (1-1.4)	1.64±0.46 1.5 (1.3-1.9)	<0.001	>0.05	<0.001	<0.001

TA:Tedavi alan TB: Tedavisi biten K: Kontrol



Şekil 4.6. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup değerlerinin yüzde dağılımı

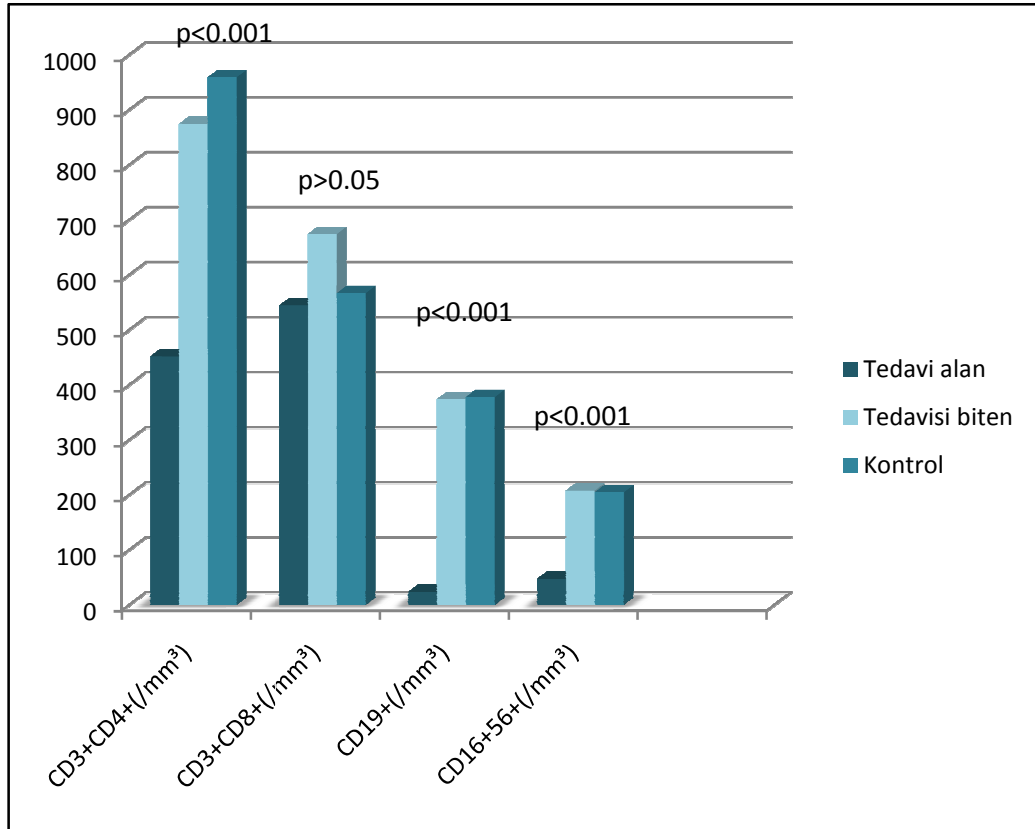
Hasta grubu idame tedavisi alan ve idame tedavisi bitenler absolü lenfosit alt grup sayıları olarak değerlendirildiğinde; tedavi alan hasta grubunun $CD3^+CD4^+$ ortalama değeri $559.33 \pm 330.29/mm^3$, ortanca değeri $452.10 (331.48-635.73)/mm^3$ iken; tedavisi biten hasta grubunun $CD3^+CD4^+$ ortalama değeri $870.77 \pm 334.37/mm^3$, ortanca değeri $874.70 (669.45-1127.20)/mm^3$ olarak saptandı. $CD3^+CD4^+$ değeri; tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($p < 0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan $CD3^+CD4^+$ değerinin istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$). Tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise $CD3^+CD4^+$ değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavi alan hasta grubunun $CD3^+CD8^+$ ortalama değeri $591.29 \pm 288.76/mm^3$, ortanca değeri $544.70 (384.35-782.48)/mm^3$ iken, tedavisi biten

hasta grubunun $CD3^+CD8^+$ ortalama değeri $769.56\pm478.43/mm^3$, ortanca değeri $674.50 (530.50-886.60)/mm^3$ olarak saptandı. $CD3^+CD8^+$ değeri tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de; istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hasta grubunun $CD19^+$ ortalama değeri $88.47\pm150.63/mm^3$, ortanca değeri $24.20 (11.48-112.20)/mm^3$ iken; tedavisi biten hasta grubunun $CD19^+$ ortalama değeri $451.00\pm250.62/mm^3$, ortanca değeri $374.20 (288.40-581.40)/mm^3$ olarak saptandı. $CD19^+$ değeri tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan $CD19^+$ değerinin istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise $CD19^+$ sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hasta grubunun $CD16^+56^+$ ortalama değeri $80.43\pm73.73/mm^3$, ortanca değeri $48 (30.68-108.13)/mm^3$ iken; tedavisi biten hasta grubunun $CD16^+56^+$ ortalama değeri $216.84\pm121.37/mm^3$, ortanca değeri $208.16 (143.60-265.05)/mm^3$ olarak saptandı. $CD16^+56^+$ değeri tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan $CD16^+56^+$ değerinin istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise $CD16^+56^+$ değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.8, Şekil 4.7).

Tablo 4.8. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup absolü sayıları

Lenfosit alt grupları	Tedavi alan	Tedavisi biten	Kontrol	p			
	ortalama±SS ortanca (25%-75%)	ortalama±SS ortanca (25%-75%)	ortalama±SS ortanca (25%-75%)	TA-TB-K	TA-TB	TA-K	TB-K
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (/mm ³)	559.33±330.29 452.10 (331.48-635.73)	870.77±334.37 874.70 (669.45-1127.20)	988.45±370.48 959.20 (742.40-1123.88)	<0.001	<0.05	<0.05	>0.05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (/mm ³)	591.29±288.76 544.70 (384.35-782.48)	769.56±478.43 674.50 (530.50-886.60)	606.00±236.54 567.00 (425.93-716.10)	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
CD19 ⁺ (/mm ³)	88.47±150.63 24.20 (11.48-112.20)	451.00±250.62 374.20 (288.40-581.40)	441.47±231.93 378.00 (274.40-550.88)	<0.001	<0.05	<0.05	>0.05
CD16 ⁺ 56 ⁺ (/mm ³)	80.43±73.73 48 (30.68-108.13)	216.84±121.37 208.16 (143.60-265.05)	245.95±177.53 205.20 (128.20-319.58)	<0.001	<0.05	<0.05	>0.05

TA:Tedavi alan TB: Tedavisi biten K: Kontrol



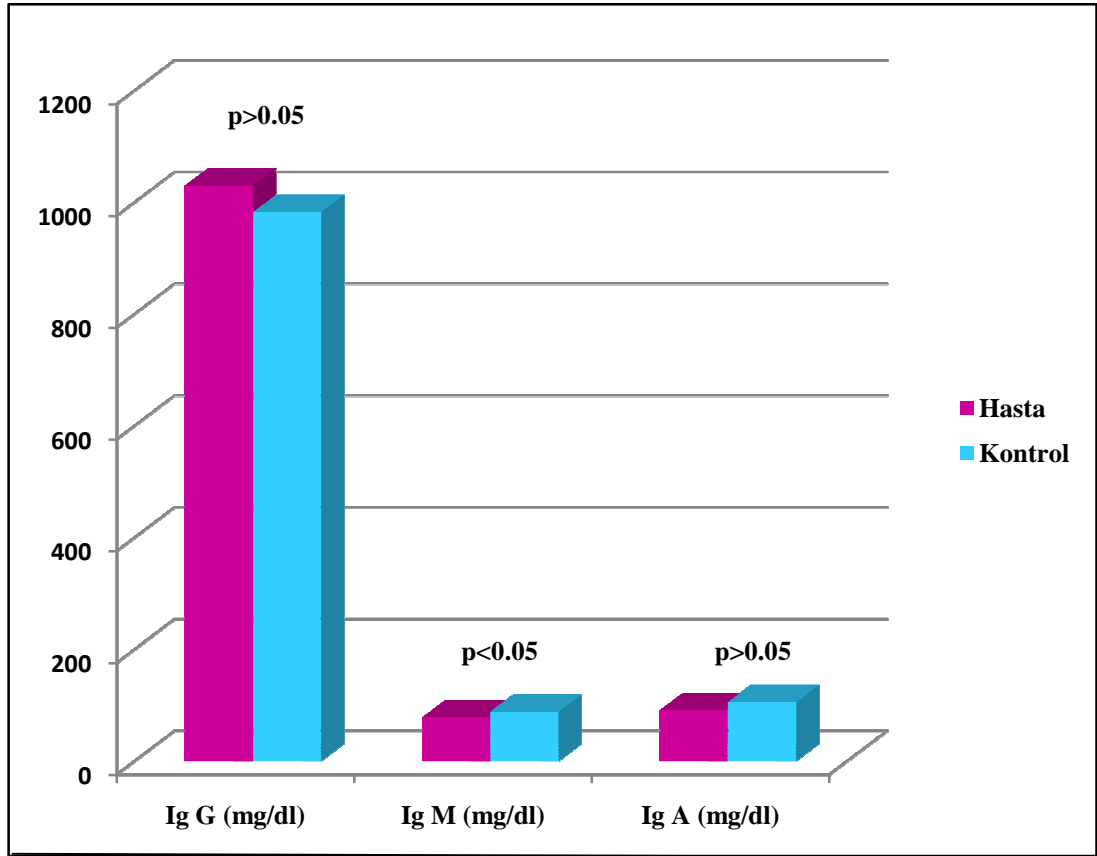
Şekil 4.7. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında lenfosit alt grup absöli sayılarının dağılımı

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları immünglobulin değerlerine göre değerlendirildi. Hastaların Ig G sayısı ortalama değeri 948.16±352.18 mg/dl, ortanca değeri 1030 (609.5-1225) mg/dl iken, kontrol grubunun Ig G sayısı ortalama değeri 953.77±309.77 mg/dl, ortanca değeri 983 (645-1200) mg/dl olarak saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan Ig G değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Yaş grubuna göre Ig G değeri düşük olan hasta sayısı 8 (%16.3) iken, kontrol grubunda 4 kişide (%10.2) Ig G değeri düşük saptandı. Hasta grubunun Ig M ortalama değeri 80.21±56.43 mg/dl, ortanca değeri 78.5 (32.2-111.5) mg/dl iken; kontrol grubunun Ig M ortalama değeri 103.17±49.42 mg/dl, ortanca değeri 88.8 (73.6-124) mg/dl olarak saptandı. Hasta grubunda saptanan Ig M değerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel düşük olduğu saptandı (p<0.05). Yaş grubuna göre Ig M değeri düşük olan hasta sayısı 9 (%18.3) iken, kontrol grubunda 1 kişide (%2.5) Ig M değeri düşük olarak saptandı. Hasta grubunun Ig A ortalama değeri 104.46±70.71 mg/dl, ortanca değeri 91.4 (49.9-145) mg/dl iken;

kontrol grubunun Ig A ortalama değeri 126.90 ± 76.49 mg/dl, ortanca değeri 106 (62.6-160) mg/dl olarak saptandı. Her iki grup arasında Ig A değeri açısından istatistiksel olarak fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Yaş grubuna göre Ig A değeri düşük olan hasta sayısı 6 (%12.24) iken, kontrol grubunda Ig A değeri düşük olan kişi saptanmadı. (Tablo 4.9) (Şekil 4.8).

Tablo 4.9. Hasta ve kontrol gruplarında Ig G, Ig M ve Ig A değerleri

İmmünglobülin (mg/dl)	Hasta grubu ortalama\pmSS ortanca (25%-75%)	Kontrol grubu ortalama\pmSS ortanca (25%-75%)	p
Ig G	948.16\pm352.18 1030 (609.5-1225)	953.77\pm309.77 983 (645-1200)	>0.05
Ig M	80.21\pm56.43 78.5 (32.2-111.5)	103.17\pm49.42 88.8 (73.6-124)	<0.05
Ig A	104.46\pm70.71 91.4 (49.9-145)	126.90\pm76.49 106 (62.6-160)	>0.05



Şekil 4.8. Hasta ve kontrol gruplarında Ig G, Ig M ve Ig A değerleri

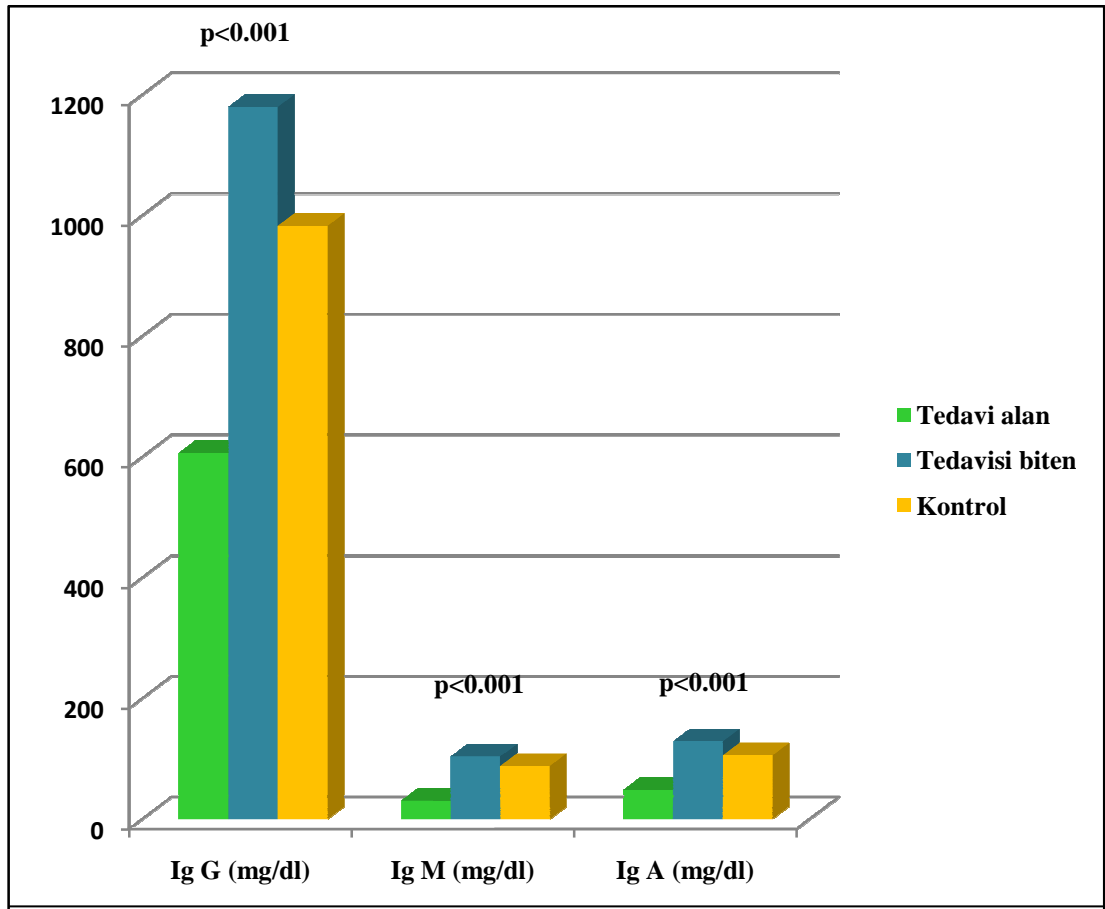
Hasta grubu idame tedavisi alan ve idame tedavisi bitenler olarak değerlendirildiğinde; tedavi alan hasta grubunun Ig G ortalama değeri 631.05±194.86 mg/dl, ortanca değeri 607 (507.25-759.50) mg/dl; tedavisi biten hasta grubunun Ig G ortalama değeri 1186±235.57 mg/dl, ortanca değeri 1180 (1045-1380) mg/dl olarak bulundu. Ig G değeri tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli fark saptandı (p<0.001). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan Ig G değerlerinin istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü (p<0.05). Tedavisi biten hasta grubunda saptanan Ig G değerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı (p<0.05). Tedavi alan hasta grubunun Ig M ortalama değeri 32.73±20.25 mg/dl, ortanca değeri 31 (22.60-36.95) mg/dl; tedavisi biten hasta grubunun Ig M ortalama değeri 115.82±47.83 mg/dl, ortanca değeri 104.05 (89.70-126.50)mg/dl olarak bulundu. Ig M değeri tedavi alan, tedavisi biten hasta ve

kontrol gruplarında arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli fark saptandı ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan Ig M değerinin istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarında Ig M değeri açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hasta grubunun Ig A ortalama değeri 49.09 ± 31.34 mg/dl, ortanca değeri 49.10 (21.53-74.05) mg/dl; tedavisi biten hasta grubunun Ig A ortalama değeri 145.98 ± 63.16 mg/dl, ortanca değeri 129.50 (103.50-189.50) mg/dl olarak bulundu. Ig A değeri tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli fark saptandı ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan Ig A değerlerinin istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise Ig A değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.10) (Şekil 4.9).

Tablo 4.10. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında Ig G, Ig M ve Ig A değerleri

İmmünglobulinler	Tedavi alan ortalama±SS ortanca (25%-75%)	Tedavisi biten Ortalama±SS ortanca (25%-75%)	Kontrol ortalama±SS ortanca (25-75%)	p			
				TA-TB-K	TA-TB	TA-K	TB-K
Ig G (mg/dl)	631.05±194.86 607 (507.25-759.50)	1186±235.57 1180 (1045-1380)	953.77±309.77 983 (648.50-1200)	<0.001	<0.05	<0.05	<0.05
Ig M (mg/dl)	32.73±20.25 31 (22.6-36.95)	115.82±47.83 104.05 (89.70-126.5)	103.17±49.42 88.80 (73.75-122.5)	<0.001	<0.05	<0.05	>0.05
Ig A (mg/dl)	49.09±31.34 49.10 (21.53-74.05)	145.98±63.16 129.50 (103.50-189.50)	126.90±76.49 106 (63.20-158.50)	<0.001	<0.05	<0.05	>0.05

TA: Tedavi alan TB: Tedavisi biten K: Kontrol



Şekil 4.9. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında Ig G, Ig M ve Ig A değerlerinin dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların alerjik yakınmaları değerlendirildiğinde:

Hasta ve kontrol grubunun içinde buldukları çevre: Hasta grubu içinde 23 kişi, kontrol grubu içinde 34 kişi olmak üzere toplam 57 kişi Eskişehir'de ikamet ediyordu. Hasta grubunda 22 kişi, kontrol grubunda da 22 kişi apartman dairesinde, hasta grubunda 27 kişi, kontrol grubunda ise 17 kişi müstakil konutta ikamet ediyordu. Hasta grubunun ikamet ettiği evde ortalama 4.42 ± 1.29 kişi yaşıyorken, kontrol grubunda ise ortalama 4.46 ± 1.86 sayıda kişi aynı evde yaşıyordu. İkamet edilen evdeki oda sayısı değerlendirildiğinde; hasta grubunda evde ortalama 3.65 ± 0.69 oda, kontrol grubunda ise ortalama 3.58 ± 0.78 sayıda oda mevcuttu. Çalışmaya alınan 46 hastanın evi güneş görürken, kontrol grubunda ise sadece 37 kişinin evi güneş görüyordu. Her iki grup arasında bu açıdan istatistiksel bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hastaların 18'inin evinde sigara içildiği, kontrol grubunda ise 26 kişinin evinde sigara içildiği belirtildi. Hasta grubu; kontrol grubu ile kıyaslandığında evde sigara içen kişi sayısının istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p < 0.01$). Hastaların 4'ünün evinde, kontrol grubundan ise sadece 1 kişinin evinde rutubet olduğu öğrenildi ($p > 0.05$). Anket sonuçları değerlendirildiğinde; 24 hastanın kış aylarında kalorifer ile, 25 hastanın ise soba ile ısındığı, kontrol grubunda ise 18 kişinin kalorifer, 21 kişinin soba ile ısındığı öğrenildi. İki grup arasında ısınma şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Hasta ve kontrol grubu arasında yatak odasında yatan kişi sayısı açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta ve kontrol grubunun içinde buldukları çevre

	Hasta grubu (n)	Kontrol grubu (n)	P
Eskişehirde ikamet eden kişi sayısı	23	34	>0.05
Apartman dairesi	22	22	>0.05
Müstakil konut	27	17	>0.05
Evdeki kişi sayısı	4.42±1.29	4.46±1.86	>0.05
Evdeki oda sayısı	3.65±0.69	3.58±0.78	>0.05
Evin güneş görmesi	46	37	>0.05
Evde sigara içen kişi sayısı	18	26	<0.01
Rutubet varlığı	4	1	>0.05
Kalorifer ile ısınma	24	18	>0.05
Soba ile ısınma	25	21	>0.05
Aynı odada yatan kişi sayısı			
1 kişi	12	12	>0.05
2 kişi	24	18	>0.05
3 kişi	6	6	>0.05
3'den fazla	7	3	>0.05
Yün halı bulunması	22	15	>0.05

Hasta ve kontrol gruplarının alerjik yakınmaları incelendiğinde; çalışmaya alınan hastaların 3'ünde (%6.12) soluk alıp vermede güçlük ve hışıltı (wheezing) olurken, kontrol grubunda bu şikayetlere rastlanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya alınan hastaların 3'ünde (%6.12) hırıltılı solunum (stridor) olurken, kontrol grubunda kimsede hırıltılı solunum olmadığı öğrenildi ($p>0.05$). Çalışmaya alınan hastaların 9'unda (%18.36) tekrarlayan öksürük atakları olurken, kontrol grubunun sadece birinde bu şikayet saptandı. Tekrarlayan öksürük açısından hasta grubunda; kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede artış olduğu bulundu ($p<0.05$).

Çalışmaya alınan hasta grubu içinden 15 kişi (%30.6), kontrol grubundan da 2 kişinin (%5.2) balgam çıkarttığı saptandı. Hasta grubunda; kontrol grubuna göre bu yakınmanın istatistiksel olarak yüksek olduğu bulundu ($p<0.01$). Hasta grubunun 21'inde (%42.8), kontrol grubunun da 6'sında (%15.3) sık tekrarlayan geniz akıntısı olduğu saptandı. Hasta grubunda; kontrol grubuna göre geniz akıntısı istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0.01$).

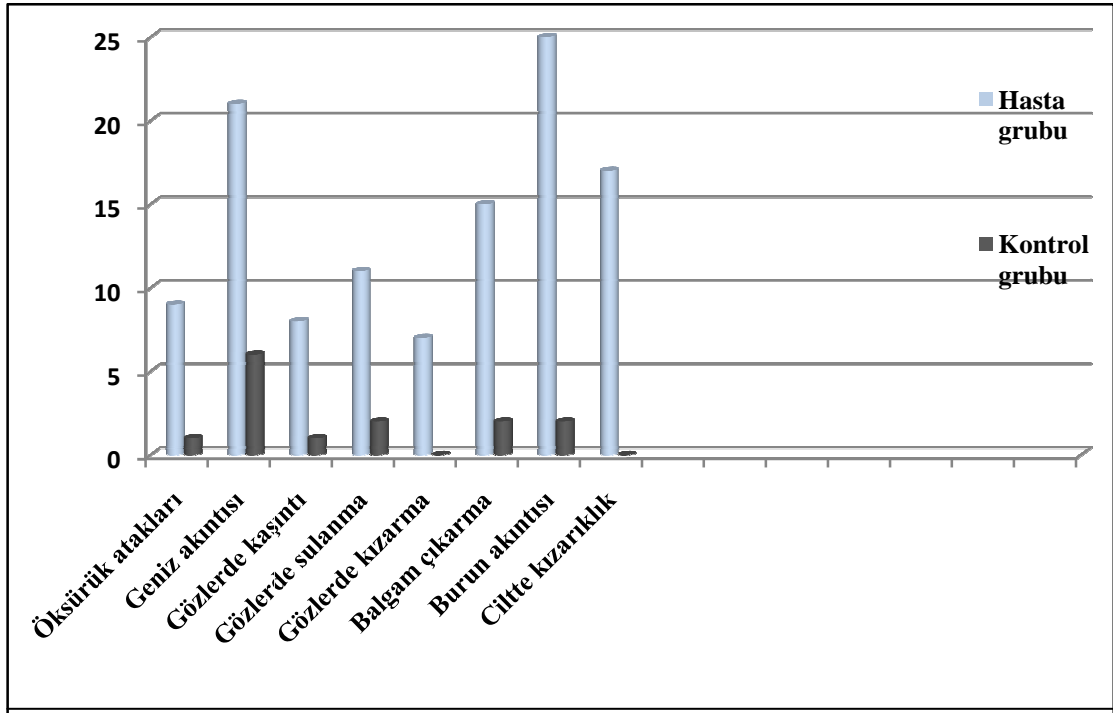
Hasta grubundan 8 hastada (%16.3), kontrol grubundan da bir kişide gözlerde sık tekrarlayan kaşıntı olduğu öğrenildi. Hasta grubundan 11 hastada (%22.4), kontrol grubundan 2 kişide gözlerde sık tekrarlayan sulanma şikayeti olduğu saptandı. Hasta grubundan 7 hastada (%14.2) gözlerde sık tekrarlayan kızarma şikayeti varken, kontrol grubunda ise gözlerde kızarma şikayeti yoktu. Hasta grubunda; kontrol grubuna göre gözlerde kaşıntı, sulanma ve kızarma yakınmalarında istatistiksel olarak artış saptandı ($p<0.05$).

Çalışmaya alınan hastaların 25'inde, kontrol grubunun 2'sinde sık tekrarlayan burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı ve hapşırık olduğu öğrenildi. Hasta grubunda; kontrol grubuna göre bu şikayetlerin istatistiksel olarak yüksek olduğu tesbit edildi ($p<0.0001$). Bu şikayetler 21 hastada soğuk havada, 9 hastada sigara dumanlı ortamda, 9 hastada ağaçlı ve çiçekli yerlerde, 7 hastada kirli havada, 5 hastada yağmurlu havada, 4 hastada ev temizliği yapılırken, 3 hastada koşarken ve merdiven çıkarken, 3 hastada değişik kokuların olduğu ortamlarda, 1 hastada sıcak havada, 1 hastada da hayvanlar ile temas sonrası arttığı öğrenildi. Ayrıca kontrol grubundan 2 kişide soğuk havada, 1 kişide sigara dumanlı ortamda, 1 kişide de ev temizliği yapılırken bu semptomların tetiklendiği öğrenildi.

Hasta grubundan 2 hastada vücutta pullanma olduğu, kontrol grubundan ise kimsede böyle bir yakınmanın olmadığı öğrenildi ($p>0.05$). Hasta grubundan 17 hastada vücutta tekrarlayan kızarıklık tarzı lezyonlar olduğu, kontrol grubunda ise kimsede böyle bir lezyon gelişmediği öğrenildi. Hasta grubu; kontrol grubu ile kıyaslandığında ciltte kızarıklık yakınmasının istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). İki hastada vücutta tekrarlayan sulanma tarzı lezyonlar olurken, kontrol grubunda böyle bir lezyon gelişmediği öğrenildi ($p>0.05$). Alerjik cilt lezyonları olan hastaların 4'ünde bu lezyonların yiyeceklerle ilişkisi olduğu öğrenildi (Tablo 4.12) (Şekil 4.10).

Tablo 4.12. Hasta ve kontrol gruplarında alerjik yakınmalar

		Hasta n (%)	Kontrol n (%)	P
Tekrarlayan öksürük atakları	Var	9 (%18.36)	1 (%2.56)	<0.05
	Yok	40(%86.14)	38(%97.44)	
Geniz akıntısı	Var	21(%42.8)	6(%15.3)	<0.01
	Yok	28(%57.2)	33(%84.7)	
Gözlerde kaşıntı	Var	8(%16.3)	1(%2.56)	<0.05
	Yok	41(%83.7)	38(%97.44)	
Gözlerde sulanma	Var	11(%22.4)	2(%5.12)	<0.05
	Yok	38(%77.6)	37(%94.88)	
Gözlerde kızarma	Var	7(%14.2)	0	<0.05
	Yok	42(%85.8)	39(%100)	
Balgam çıkarma	Var	15(%30.6)	2(%5.2)	<0.01
	Yok	34(%69.4)	37(%94.8)	
Burun akıntısı, tıkanıklık, kaşıntı, hapşırık	Var	25(%51)	2(%5.2)	<0.001
	Yok	24(%49)	37(%94.8)	
Ciltte kızarıklık	Var	17(%34,6)	0	<0.001
	Yok	32(%65.4)	39(%100)	



Şekil 4.10. Hasta ve kontrol gruplarında alerjik yakınmaların dağılımı

İdame tedavisi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında alerjik yakınmalar incelendiğinde; idame tedavisi alan hastaların 2'sinde (%9.5), idame tedavisi biten hastaların 1'inde (%3.6) soluk alıp vermede güçlük ve hışıltı saptandı. Hışıltı yakınması açısından idame tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). İdame tedavisi alan hastaların 1'inde (%4.8), idame tedavisi biten hastaların 2'sinde (%7.1) hırıltılı solunum olduğu saptandı. Hırıltılı solunum yakınması açısından idame tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İdame tedavisi alan hastaların 6'sında (%28.6), idame tedavisi biten hastaların ise 3'ünde tekrarlayan öksürük atakları olduğu saptandı. Tedavi alan hasta grubu; kontrol grubu ile kıyaslandığında tekrarlayan öksürük şikayetinin istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.01$). Tedavi alan ve tedavisi biten hasta grupları arasında tekrarlayan öksürük açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında da tekrarlayan öksürük açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

İdame tedavisi alan hastaların 6'sında (%28.6), tedavisi biten hastaların ise 15'inde (%53.6) sık tekrarlayan geniz akıntısı olduğu saptandı. Tedavisi biten hasta

grubunda; kontrol grubuna göre geniz akıntısı şikayetinin istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.01$). Tedavi alan ve tedavisi biten hasta grupları arasında geniz akıntısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca, tedavi alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında da bu semptom açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

İdame tedavisi alan hastaların 1'inde (%4.8), tedavisi biten hastaların 7'sinde (%25) gözlerde sık tekrarlayan kaşıntı olduğu öğrenildi. Tedavi alan hastaların 2'sinde (%9.5), tedavisi biten hastaların 9'unda (%32.1) gözlerde sık tekrarlayan sulanma şikayeti olduğu öğrenildi. Tedavi alan hastaların 1'inde (%4.8), tedavisi biten hastaların 6'sında (%21.4) gözlerde sık tekrarlayan kızarma şikayeti olduğu öğrenildi. Tedavisi biten hasta grubunda; kontrol grubuna göre gözlerde kaşıntı, sulanma ve kızarma semptomlarının istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.01$). Tedavi alan ve tedavisi biten hasta grupları arasında gözlerde kaşıntı, sulanma ve kızarma semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Ayrıca, tedavi alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında da gözlerde kaşıntı, sulanma ve kızarma semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

İdame tedavisi alan hasta grubunda 4 kişinin (%19), tedavisi biten hasta grubunda ise 11 kişinin (%39.3) balgam çıkarttığı saptandı. Tedavisi biten hasta grubunda; kontrol grubuna göre bu yakınmanın istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı ($p<0.01$). Tedavi alan hasta grubu ile tedavisi biten hasta grupları arasında bu yakınma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca, tedavi alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında da bu yakınma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hastaların 6'sında (%28.6), tedavisi biten hastaların 19'unda (%67.9) sık tekrarlayan burun akıntısı, burun tıkanıklığı, burun kaşıntısı ve hapşırık olduğu öğrenildi. Tedavisi biten hasta grubunda; kontrol grubuna göre bu yakınmaların istatistiksel olarak yüksek olduğu tesbit edildi ($p<0.001$). Tedavi alan ve tedavisi biten hasta grupları arasında alerjik rinit semptomları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca, tedavi alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında da bu yakınma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tedavi alan hasta grubundan 1 kişide (%4.8), tedavisi biten hasta grubundan da 1 kişide (%3.6) ciltte sulanma şikayeti olduğu öğrenildi. Tedavisi biten hasta grubundan 2 kişide (%7.1) ciltte pullanma şikayeti olurken, tedavi alan hasta grubunda böyle bir şikayet olmadığı öğrenildi. Ciltte sulanma ve pullanma şikayeti açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hastaların 10'unda (%47.6), tedavisi biten hastaların 7'sinde (%25) vücutta tekrarlayan kızarıklık tarzı lezyonlar olduğu öğrenildi. Tedavi alan ve tedavisi biten hasta grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında ciltte kızarıklık şikayetinin istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.01$). Tedavi alan ve tedavisi biten hasta grupları arasında ise bu yakınma açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.13) (Şekil 4.11).

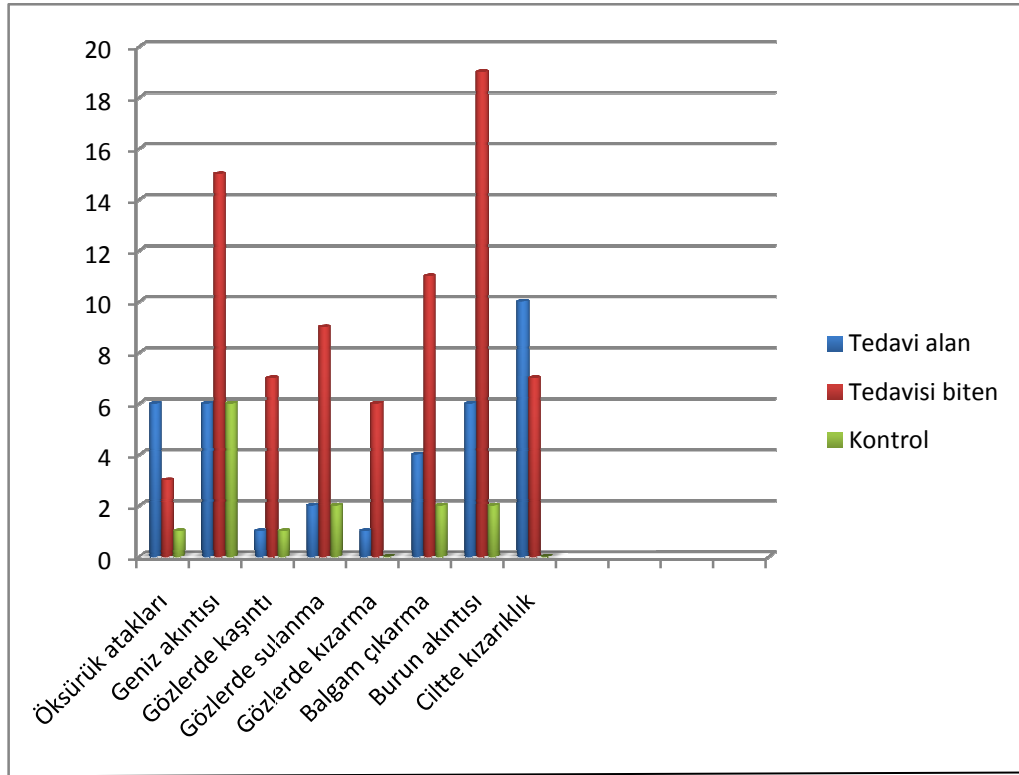
Tablo 4.13. İdame tedavisi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında alerjik yakınmalar

		Tedavi alan n(%)	Tedavisi biten n(%)	Kontrol n(%)	P		
					TA-TB	TA-K	TB-K
Tekrarlayan öksürük atakları	Var	6(%28.6)	3(%10.7)	1(%2.6)	>0.05	<0.01	>0.05
	Yok	15(%71.4)	25(%89.3)	38(%97.4)			
Geniz akıntı	Var	6(%28.6)	15(%53.6)	6(%15.4)	>0.05	>0.05	<0.01
	Yok	15(%71.4)	13(%46.4)	33(%84.6)			
Gözlerde kaşıntı	Var	1(%4.8)	7(%25.0)	1(%2.6)	>0.05	>0.05	<0.01
	Yok	20(%95.2)	21(%75.0)	38(%97.4)			
Gözlerde sulanma	Var	2(%9.5)	9(%32.1)	2(%5.1)	>0.05	>0.05	<0.01
	Yok	19(%90.5)	19(%67.9)	37(%94.9)			
Gözlerde kızarma	Var	1(%4.8)	6(%21.4)	0(%0)	>0.05	>0.05	<0.01
	Yok	20(%95.2)	22(%78.6)	39(%100)			
Balgam çıkarma	Var	4(%19)	11(%39.3)	2(%5.1)	>0.05	>0.05	<0.01
	Yok	17(%81.0)	17(%60.7)	37(%94.9)			
Burun akıntısı, tıkanıklık, kaşıntı, hapsirik	Var	6(%28.6)	19(%67.9)	2(%5.1)	<0.05	<0.05	<0.001
	Yok	15(%71.4)	9(%32.1)	37(%94.9)			
Ciltte kızarıklık	Var	10(%47.6)	7(%25)	0(%0)	>0.05	<0.001	<0.01
	Yok	11(%52.4)	21(%75.0)	39(%100)			

TA: Tedavi alan

TB: Tedavisi biten

K: Kontrol



Şekil 4.11. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında alerjik yakınmaların dağılımı

Çalışmaya alınan 4 hastada, kontrol grubundan da 1 kişide sık tekrarlayan kulak ağrısı ve kulaklarda iltihaplı akıntı olduğu öğrenildi ($p>0.05$). Hasta grubundan 3 kişide, kontrol grubundan ise 1 kişide gaitada parazit hikayesi olduğu öğrenildi ($p>0.05$). Gaitasında parazit hikayesi olan hastaların 3'ünde makatta kaşıntı hikayesi mevcuttu. Hasta ve kontrol gruplarında bu açıdan da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hasta grubunun sadece birinde doktor tanılı astım varken, kontrol grubunun hiçbirinde böyle bir tanıya rastlanmadı. Ayrıca astım tanısı nedeniyle okula gitmemezlik hiçbir grupta saptanmadı. 49 hastanın 21'i idame tedavisi almaktaydı. Ayrıca hasta grubundan biri Ca sandoz, desferal tedavisi alırken, bir hasta fenitoin tedavisi, kontrol grubundan bir kişi ise lustral tedavisi alıyordu.

Hasta grubundan 22 kişinin, kontrol grubundan da 15 kişinin aile ve akrabalarında nefes darlığı, sık bronşit geçirme ve astım tedavisi görenlerin olduğu öğrenildi ($p>0.05$). Hasta grubundan 13 kişi, kontrol grubundan ise 5 kişide aile ve akrabalarında sık tekrarlayan burun tıkanıklığı ve akıntısı olduğu öğrenildi. Hasta grubundan 12 kişi, kontrol grubundan ise 6 kişinin aile ve akrabalarında egzema ve

ilaç alerjisi olduğu öğrenildi. İki grup arasında bu açıdan da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hasta ve kontrol gruplarının ailede alerji öyküsünün dağılımı

	Hasta grubu (n)	Kontrol grubu (n)	p
Nefes darlığı, sık bronşit, astım tedavisi görenler	22(%44.89)	15(%38.46)	>0.05
Sık tekrarlayan burun tıkanıklığı, burun akıntısı	13(%26.53)	5(%12.82)	>0.05
Egzema ve ilaç alerjisi	12(%24.48)	6(%15.38)	>0.05

Tedavi alan hasta grubundan 9 kişinin (%42.9), tedavisi biten hasta grubundan 13 kişinin (%46.4), kontrol grubundan da 15 kişinin (%38.5) aile ve akrabalarında nefes darlığı, sık bronşit geçirme ve astım tedavisi görenlerin olduğu öğrenildi. Her 3 grup arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hasta grubundan 5 kişide (%23.8), tedavisi biten hasta grubundan 8 kişide (%28.6), kontrol grubundan ise 5 kişide (%12.8) aile ve akrabalarında sık tekrarlayan burun tıkanıklığı ve akıntısı olduğu öğrenildi. Her 3 grup arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hasta grubundan 7 kişinin (%33.3), tedavisi biten hasta grubundan 5 kişinin (%17.9), kontrol grubundan ise 6 kişinin (%15.4) aile ve akrabalarında egzema ve ilaç alerjisi olduğu öğrenildi. Her 3 grup arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında ailede alerji öyküsünün dağılımı

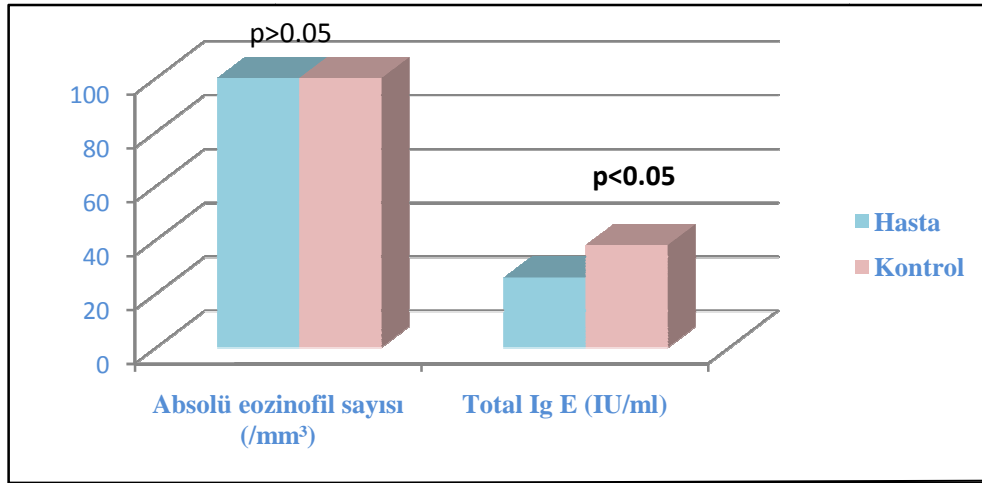
	Tedavi alan n(%)	Tedavisi biten n(%)	Kontrol n(%)	p		
				TA-TB	TA-K	TB-K
Nefes darlığı, sık bronşit, astım tedavisi görenler	9(%42.9)	13(%46.4)	15(%38.5)	>0.05	>0.05	>0.05
Sık tekrarlayan burun tıkanıklığı, burun alıntısı	5(%23.8)	8(%28.6)	5(%12.8)	>0.05	>0.05	>0.05
Egzema ve ilaç alerjisi	7(%33.3)	5(%17.9)	6(%15.4)	>0.05	>0.05	>0.05

TA: Tedavi alan TB: Tedavisi biten K: Kontrol

Hasta grubunun absolü eozinofil sayısı ortalama değeri $168.78 \pm 173.75/\text{mm}^3$, ortanca değeri 100 (100-200)/ mm^3 ; kontrol grubunun absolü eozinofil sayısı ortalama değeri $156.41 \pm 264.37/\text{mm}^3$, ortanca değeri 100(0-200)/ mm^3 olarak saptandı. Her iki grup arasında absolü eozinofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hasta grubunda total Ig E sayısı ortalama değeri 70.05 ± 172.82 IU/ml, ortanca değeri 26.67 (7.56-55.08)IU/ml; kontrol grubunda total Ig E sayısı ortalama değeri 88.90 ± 179.89 IU/ml, ortanca değeri 38.19 (18.62-83.66) IU/ml olarak saptandı. Hasta grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında total Ig E sayısının istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4.16) (Şekil 4.12).

Tablo 4.16. Hasta ve kontrol gruplarında absöü eozinofil sayısı ve total IgE değerleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p
Absöü eozinofil sayısı (/mm³)			
ortalama±SS	168.76±173.75	156.41±264.37	>0.05
ortanca (25%-75%)	100 (100-200)	100 (0-200)	
Total Ig E (IU/ml)			
ortalama±SS	70.05±172.82	88.90±179.89	<0.05
ortanca (25%-75%)	26.67 (7.56-55.08)	38.19 18.62-83.66)	



Şekil 4.12: Hasta ve kontrol gruplarında absöü eozinofil sayısı ve total IgE değerlerinin dağılımı

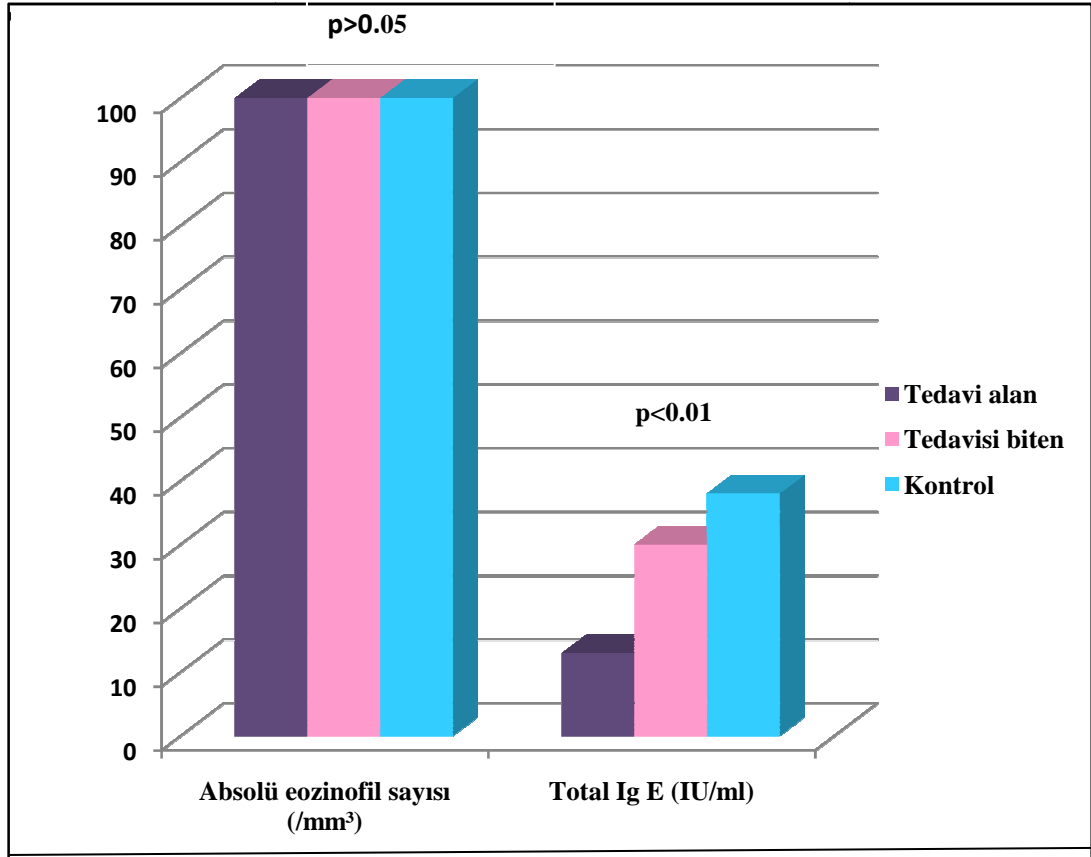
Tedavi almakta olan hasta grubunda absöü eozinofil sayısı ortalama değeri $142.86 \pm 150.24 / \text{mm}^3$, ortanca değeri $100 (0-200) / \text{mm}^3$; tedavisi biten hasta grubunda absöü eozinofil sayısı ortalama değeri $188.21 \pm 189.84 / \text{mm}^3$, ortanca değeri 100

(100-200) /mm³ olarak saptandı. Absolü eozinofil sayısı tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; tedavi alan ve tedavisi biten hasta grupları arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında ve tedavisi biten hasta grubu ile kontrol grubu arasında da absolü eozinofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Tedavi alan grupta total Ig E sayısı ortalama değeri 24.94±30.29 IU/ml, ortanca değeri 13.83 (4.74-32.06) IU/ml; tedavisi biten grupta ise total Ig E sayısı ortalama değeri 103.89±222.81 IU/ml, ortanca değeri 30.13 (10.85-58.92) IU/ml olarak saptandı. Total Ig E sayısı tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark saptandı ($p<0.01$). Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; tedavi alan hasta grubu; tedavisi biten hasta grubu ile kıyaslandığında total Ig E sayısında istatistiksel olarak farka rastlanmadı ($p>0.05$). Tedavi alan hasta grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında total Ig E sayısının istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavisi biten hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise bu açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.17) (Şekil 4.13).

Tablo 4.17. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında absöü eozinofil sayısı ve total IgE değerleri

	Tedavi alan	Tedavisi biten	Kontrol	p			
				TA-TB-K	TA-TB	TA-K	TB-K
Absöü eozinofil sayısı (mm^3)	142.86±150.24	188.21±189.84	156.41±264.37	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
ortalama±SS	100 (0-200)	100 (100-200)	100 (0-200)				
ortanca (25%-75%)							
Total Ig E (IU/ml)	24.94±30.29	103.89±222.81	88.90±179.83				
ortalama±SS	13.83 (4.74-32.06)	30.13 (10.85-58.92)	38.19 (18.76-81.14)	<0.01	>0.05	<0.05	>0.05
ortanca (25%-75%)							

TA: Tedavi alan TB: Tedavisi biten K: Kontrol



Şekil 4.13. Tedavi alan, tedavisi biten ve kontrol gruplarında absolü eozinofil sayısı, ve total IgE değerlerinin dağılımı

Genel alerji tarama testi olan phadiotop 3 hastada pozitif iken, kontrol grubunda kimsede pozitif saptanmadı. 3 hastanın ikisinde phadiotop değeri +2 iken, bir hastada +3 olarak tesbit edildi. Her iki grup arasında phadiotop açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Hasta ve kontrol gruplarında inhalan phadiotop değerleri

	Phadiotop		Toplam
	(+)	(-)	
Hasta (n)	3	46	49
Kontrol (n)	0	39	39
Toplam (n)	3	85	88

Fisher's Exact Test: $p>0.05$

Genel alerji tarama testi olan phadiotop tedavi alan hastaların birinde +3 iken, tedavisi biten hastaların sadece ikisinde +2 olarak tesbit edildi. Kontrol grubunda phadiotop kimsede pozitif saptanmadı. Her 3 grup arasında phadiotop açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo: 4.19)

Tablo 4.19. Tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarında inhalan phadiotop değerleri

	Phadiotop		Toplam
	(+)	(-)	
Tedavi alan (n)	1	20	21
Tedavisi biten(n)	2	26	28
Kontrol (n)	0	39	39
Toplam (n)	3	85	88

Ki Kare= 2.679 sd=2 $p>0.05$

Hastaların 6'sında spesifik Ig E değerleri pozitif iken, kontrol grubunda spesifik Ig E değeri pozitif olan kişi saptanmadı. Hasta grubunda; kontrol grubuna göre spesifik Ig E değeri pozitif olan kişi sayısında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). 1 hastada çimenlere karşı, 1 hastada D1 ev tozu akarları, 2 hastada DI ve D2 ev tozu akarlarına karşı, bu iki hastanın birinde askarise karşı, 1 hastada eşek arısı venomuna karşı, 1 hastada yine askarise karşı spesifik Ig E antikoru pozitif olarak saptandı (Tablo 4.20)

Tablo 4.20. Hasta ve kontrol gruplarında spesifik Ig E değerleri

	Spesifik Ig E		Toplam
	(+)	(-)	
Hasta (n)	6	43	49
Kontrol (n)	0	5	5
Toplam (n)	6	48	54

Fisher's Exact Test: $p>0.05$

Tedavi alan hastaların 2'sinde, tedavisi biten hastaların 4'ünde spesifik Ig E değerleri pozitif iken, kontrol grubunda spesifik Ig E değeri pozitif olan kişi saptanmadı. Tedavi alan hastalardan bir kişide D1 ev tozu akarına karşı spesifik Ig E saptanırken, bir kişide hem DI hem de D2 ev tozu akarına karşı spesifik Ig E saptandı. Tedavisi biten hasta grubundan ise bir kişide çimenlere karşı, bir kişide eşek arısı venomuna karşı, bir kişide askarise karşı ve bir kişide de hem D1, D2 ev tozu akarlarına hem de askarise karşı spesifik Ig E saptandı. Tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında spesifik Ig E değeri pozitif olan kişi sayısı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.21)

Tablo 4.21. Tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarında spesifik Ig E değerleri

	Spesifik Ig E		Toplam
	(+)	(-)	
Tedavi alan (n)	2	19	21
Tedavisi biten(n)	4	24	28
Kontrol (n)	0	5	5
Toplam (n)	6	48	54

Ki Kare= 0.964 sd=2 p>0.05

5. TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemi en sık 3-4 yaşları arasında, erkek çocuklarında görülür (1-4). Onbeş yaşından küçük çocuklar arasında görülme sıklığı yaklaşık olarak 3.4/100000'dür ve 3-4 yaşlar arasında pik yapmaktadır (2,25). Erkeklerde benzer yaş grubu kızlarla karşılaştırıldığında 1.1-1.4 kat daha sık görülmektedir (4,25). Bizim olgularımızda 49 hastanın 24'ü (%49) kız, 25'i (%51) erkek, kontrol grubunun ise 23'ü (%59) kız, 16'sı (%41) erkek idi. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunun yaşı ortalama 9.51 ± 4.87 , ortanca değeri 9 (5.5-13.5), kontrol grubunun yaşı ortalama 10.26 ± 4.96 , ortanca değeri 10 (5-15) idi. Her iki grup arasında yaşlar açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$)

ALL tedavisindeki yoğun kemoterapi rejimleri sonucunda sağkalım oranları artmaktadır (96). Hastalığın yüksek kür oranı ile birlikte; tedavi ile ilişkili ölümlerin oranında önemli bir artış görülmektedir. Bu ölümlere neden olan kritik faktör ilaçların indüklediği immüsupresyon olup, bu durum fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığa neden olmaktadır (11, 97-101). Kanser hastalarında tedavi ile hem hücrel hem de humoral immünite etkilenmektedir (9, 99,102-104, 106). Antineoplastik tedavi alan çocuklarda tedavinin en önemli yan etkilerinden birisi T ve B lenfositlerin, nötrofillerin sayı ve fonksiyonlarında azalmayla birlikte immün sistemin baskılanmasıdır. İmmün sistemin durumu hastalığın yapısı, tipi, kullanılan ilaçlar ve yaşa göre değişkenlikler göstermektedir (6,106). Yapılan çalışmalarda dolaşımda ve kemik iliğindeki B hücre sayısının, dolaşımdaki T hücre, NK hücre sayı ve fonksiyonlarının ve serum Ig seviyelerinin azaldığı bildirilmiştir (11, 107, 108). Steroidler de kemoterapötik ajanlar gibi immün regulasyonu değiştirebilmekte (13, 109), hem hücrel hem de humoral immün yanıtı baskılayabilmektedirler (110, 111). Sitotoksik tedavilerin immün sistemde ciddi ve uzun süreli baskılanmaya neden olduğu, tedavinin sonunda bu etkinin lösemili hastalarda daha belirgin görüldüğü ileri sürülmektedir (112).

Yapılan birçok çalışmada ALL nedeniyle yoğun kemoterapi alan hastalarda yoğun tedavi süresince immün sistemin baskılandığı ve beyaz küre, absolü lenfosit ve absolü nötrofil sayılarının azaldığı gösterilmiştir (6, 7, 9-11, 106, 113, 114.) . Yoğun kemoterapi sonrasında, idame tedavi süresince ve idame tedavi sonrasında

immün sistemde meydana gelen supresyon ile ilgili fazla yayın bulunmamakla beraber yapılan çalışmalarda vaka sayısı sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda yoğun kemoterapi süresince immün sistemde meydana gelen supresyonun idame tedavisi boyunca devam ettiği ve hastalarda lökopeni, nötropeni ve lenfopeni tablosunun sürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca idame tedavi kesildikten sonra immün sistemde yeniden yapılanmanın meydana geldiği ve tedavi yoğunluğuna bağlı olarak immün sistem hücrelerinin zamanla artarak normal düzeye ulaştığı ileri sürülmüştür (6, 7, 9-11, 15).

Çalışmamızda; hastaların beyaz küre ve absolü lenfosit sayısının kontrol grubuna göre düşük olduğu, hastalarda tedavi sonucunda immün sistemde baskılanma meydana geldiği gösterildi. Hasta grubu idame tedavisi alan ve idame tedavisi bitenler olarak değerlendirildiğinde; tedavi alan hasta grubunda beyaz küre sayısı, absolü lenfosit ve absolü nötrofil sayısının tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre düşük olduğu ($p<0.05$), tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise beyaz küre sayısı açısından farklılık bulunmadığı saptandı ($p>0.05$). Bu durum bize idame tedavisi süresince beyaz küre, absolü lenfosit ve absolü nötrofil sayılarının azaldığını, idame tedavisi biten hastalarda immün sistemdeki supresyonun ortadan kalkarak yeniden yapılandığını, beyaz küre, absolü lenfosit ve absolü nötrofil sayılarının artarak kontrol grubundaki gibi normal düzeye ulaştığını göstermektedir.

Benzer olarak Alanko ve ark.'nın (7) yaptığı bir çalışmada; akut lenfoblastik lösemi tedavisi alan tüm hastalarda kemoterapi tedavisi bitiminden sonra lökosit ve lenfositlerin yeniden yapılanarak 1-12 aylık süre içerisinde normal seviyeye ulaştığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar; kombine kemoterapi tedavisi alan çocukluk çağı solid tümörlerinde lökosit sayılarındaki yenilenme süresini kemoterapi tamamlandıktan sonraki 1 yıl içerisinde olduğunu gösteren önceki çalışmaları desteklemekteydi (8). Bunun aksine önceki çalışmaların birinde çocukluk çağı ALL'de lenfosit sayısında normal düzeye ulaşma durumunun kemoterapi bitiminden sonraki 20 hafta boyunca gerçekleşmediği bildirilmiştir (115). Bu durumun nedeni bilinmemekle birlikte hastaların aldığı kemoterapi tedavisindeki method ve farklılığa bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Kovacs ve ark.'nın (9) yaptığı bir çalışmada; malignensi nedeniyle kemoterapi tedavisi alan hastalarda tedavi bitiminden 1 yıl sonra beyaz küre hücreleri

normal aralıkta veya hafifçe daha düşük olarak değerlendirilmiş, ciddi granülositopeni veya ciddi lenfopeni saptanmadığı, immün sistemde yeniden yapılanma olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamıza benzer olarak Craenendonk ve ark.'ı (8); solid tümör tanısı alan 131 çocuğun takibinde beyaz küre ve lenfosit sayısının; tedavinin yoğunluğuna bağlı olarak tedavi sonrası 1-12 ay arasında normal düzeye döndüğünü göstermiştir.

Literatürdeki bilgilere göre; yoğun kemoterapi sonrası hastalarda T, B ve NK hücreleri (lenfosit alt grupları) de baskılanmakta ve kontrol grubuna göre azalmaktadır (6, 9, 11, 14, 96, 99, 106, 107, 112-114, 116-120). Yapılan çalışmalarda kemoterapötik ilaçların B lenfosit sayı ve fonksiyonlarını T lenfosit sayı ve fonksiyonlarına göre daha fazla etkilediği ve B lenfositler üzerindeki supresyonun daha fazla olduğu gösterilmiştir (6,14, 35, 118). Çalışmaların birinde ise; B ve T lenfositlerin sitotoksik ilaçlara eşit duyarlılıkta olduğu, T ve B lenfositler için absolü hücre sayısındaki azalmanın derecesinin benzer olduğu gösterilmiştir (121). T hücre alt gruplar değerlendirildiğinde kemoterapi tedavisinin CD4⁺ T hepler hücrelerde CD8⁺ T sitotoksik hücrelerine göre daha fazla bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (11, 14). Yoğun kemoterapi sonrası Th/Ts oranında da azalma olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (99, 123). Yapılan çalışmalarda yoğun kemoterapi sonucu lenfosit alt gruplarında meydana gelen immün supresyonun idame tedavisi süresince devam ettiği gösterilmiştir (6, 11, 14, 99, 107, 113, 116). Antineoplastik tedavi sonrası immün sistem yeniden yapılanması ile ilgili olarak ise literatürde az sayıda ve karmaşık bilgiler mevcut olup; kemoterapi sonrası immün sistemin yenilenmesinin en az bir yıl sürdüğünü ileri süren yayınlar bulunmaktadır (8, 9, 12-14). İmmün fonksiyonlardaki yenilenme başlıca kemik iliği nakli yapılan hastalarda çalışılmış ve immün sistemin yenilenmesinin 2-4 yıl sürebileceği ileri sürülmüştür (7, 9). Sitotoksik antineoplastik tedavi sonrasında CD3⁺CD8⁺ ve CD16⁺56⁺ lenfosit hücrelerindeki yenilenmenin hızlı olduğu, özellikle CD3⁺CD8⁺ hücrelerinin indüksiyon tedavisi sonunda kısmi olarak yeniden yapılandığı, CD3⁺CD4⁺ hücrelerindeki yenilenmenin ise 1 yıl kadar sürdüğü gösterilmiştir(6, 96, 116, 117, 119). Ayrıca, kemoterapi bitiminden 6 ay sonra CD19⁺ hücre sayısının artarak normal düzeyine ulaştığı bildirilmiştir (99).

Çalışmamızda ise; hasta grubunda saptanan $CD3^+CD4^+$, $CD19^+$, $CD16^+56^+$ yüzde değerlerinin ve absölü sayılarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı. Bu durum kemoterapötik ilaçların $CD3^+CD4^+$, $CD19^+$ ve $CD16^+56^+$ lenfositleri üzerindeki immünsupresif etkisini göstermekteydi. $CD3^+CD8^+$ yüzde değerinin ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek olduğu ($p<0.001$), $CD3^+CD8^+$ absölü lenfosit sayısı açısından ise her iki grup arasında fark olmadığı saptandı. Bu durum yoğun kemoterapi sonrasında $CD3^+CD8^+$ T lenfositlerinde oluşmuş olan baskılanmanın ortadan kalktığını ve yoğun kemoterapi sonrasında $CD3^+CD8^+$ T lenfositlerinin diğer lenfositlere oranla hızlı bir şekilde yenilenip, kontrol grubundaki değerlerine ulaştığını, böylece lenfosit alt grupları içindeki oranlarının arttığını göstermekteydi. Ayrıca çalışmamızda; hasta grubunda Th/Ts oranının kontrol grubuna göre düşük olduğu saptandı. Bu durum bize yoğun kemoterapi sonrasında $CD3^+CD8^+$ T lenfositleri üzerindeki baskılanmanın daha erken ortadan kalktığını ve yeniden yapılanma işleminin $CD3^+CD4^+$ T lenfositlere oranla daha hızlı meydana geldiğini göstermektedir.

Çalışmamızda hasta grubu idame tedavisi alan ve idame tedavisi bitenler olarak değerlendirildiğinde; tedavi alan hasta ve kontrol gruplarında $CD3^+CD4^+$ yüzde değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı ($p>0.05$), $CD3^+CD4^+$ yüzde değerinin idame tedavisi biten hasta grubunda; idame tedavisi alan hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük olduğu ($p<0.05$), absölü $CD3^+CD4^+$ T lenfosit sayısının ise idame tedavisi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu bulundu ($p<0.05$) ve tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Bu durum kemoterapi tedavisi ile baskılanan $CD3^+CD4^+$ T lenfosit sayısının idame tedavisi süresince düşük seyrettiğini, tedavi bitiminden sonra idame tedavisi biten hasta grubunda artarak kontrol grubundaki değerlerine ulaştığını göstermektedir. Ayrıca $CD3^+CD4^+$ T lenfositlerdeki immün yenilenme işleminin idame tedavisi döneminde $CD19^+$ ve $CD16^+56^+$ lenfosit alt grup hücrelerine göre daha fazla meydana geldiği ve diğer lenfosit alt gruplarında ($CD19^+$ ve $CD16^+56^+$) daha fazla baskılanma olduğu için lenfosit alt grupları içerisinde rölatif olarak daha fazla olduğu görüldü. $CD3^+CD8^+$ yüzde değerinin

tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek olurken ($p<0.05$), absolü $CD3^+CD8^+$ T lenfosit sayısının idame tedavisi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olmasa da düşük olduğu bulundu ($p<0.05$). Ayrıca, absolü $CD3^+CD8^+$ T lenfosit sayısının tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında farklı olmadığı saptandı ($p>0.05$). Bu durum kemoterapi tedavisi ile baskılanan $CD3^+CD8^+$ T lenfosit sayısının yoğun kemoterapi sonrasında idame tedavisi süresince hızlı bir şekilde yenildiğini, idame tedavisi biten hasta grubunda ise kontrol grubundaki değerlerine ulaştığını göstermekteydi. $CD3^+CD8^+$ T lenfositlerinin idame tedavisi süresince hızlı yenilenmesi ve diğer hücrelerde devam eden baskılanma nedeniyle $CD3^+CD8^+$ T lenfositleri, lenfosit alt grupları içinde diğer hücelere oranla daha fazla görülmekteydi. $CD19^+$ ve $CD16^+56^+$ lenfosit yüzde değerinin ve absolü sayılarının tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu bulunurken ($p<0.05$), tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu durum kemoterapi tedavisi ile baskılanan $CD19^+$ ve $CD16^+56^+$ lenfosit sayılarının idame tedavisi süresince düşük seyrettiğini, tedavi bitiminden sonra idame tedavisi biten hasta grubunda artarak kontrol grubundaki değerlerine ulaştığını göstermektedir. Çalışmamızda oluşan immüsupresyonun idame tedavisi süresince en fazla $CD19^+$ B lenfositlerinde olduğu ve $CD16^+56^+$ lenfositlerindeki baskılanmanın $CD19^+$ B lenfositlerine oranla daha az olduğu bulundu. Ayrıca en az baskılanan hücrelerin $CD3^+CD4^+$ ve $CD3^+CD8^+$ T lenfositleri olduğu saptandı. Th/Ts oranının tedavi alan ve tedavisi biten hasta gruplarında; kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük olduğu ($p<0.001$), tedavi alan ve biten hasta grupları arasında ise fark olmadığı saptandı ($p>0.05$). Bu durum kemoterapi ile baskılanan TH/TS oranının tedavi bittikten sonra dahi kontrol grubundaki seviyesine ulaşamadığını göstermektedir.

Çalışmamızdaki sonuca benzer olarak Luczyniski ve ark. (106) yaptığı bir çalışmada remisyon indüksiyon tedavisi sonrasında lösemili hastalarda $CD19^+$ lenfosit alt grup sayı ve yüzdesinde azalma olduğu, $CD3^+CD8^+$ yüzdesinde ise artış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca; Kostaridou ve ark.'nın (113) yaptığı bir çalışmada ise lösemili hastalarda idame tedavisi süresince; $CD19^+$ lenfosit ve $CD4^+$ lenfosit alt gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı tesbit edilmiştir.

Eyrich ve ark.'nın (6) yaptığı bir çalışmada ise; lösemili hastalarda kemoterapiden en fazla etkilenen hücrelerin B hücreleri olduğu, indüksiyon tedavisi altındayken hızlı bir şekilde azaldıkları ve idame tedavisi bitene kadar bu durumun devam ettiği, T ve NK hücrelerinin ise kemoterapi tedavisinden daha az etkilendikleri ve kemoterapi ile sayıca azalmalarına rağmen indüksiyon tedavisinin sonunda kısmi olarak yeniden yapılandıkları gösterilmiştir.

Benzer olarak Kosmidis ve ark.'nın (99) yapmış oldukları çalışmada B hücre sayısını temsil eden CD19⁺ lenfositlerin sayısının yoğun ALL tedavisinin sonunda azaldığı ve tedavi tamamlandığında anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir . CD19⁺ B hücre sayısındaki artışın yaş ve cinsiyetten etkilendiği; 7 yaşından küçük çocuklarda ve kızlarda da B hücre sayısının daha yüksek olduğu saptanmıştır (99).

Benzer olarak Alanko ve ark.'nın (117) yaptığı bir çalışmada NK hücre sayılarının ALL tedavisi süresince kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azaldığı fakat tedavi sonrasında NK hücre sayısında hızlıca (1 ay içinde) artış olduğu, sayıca miktarları normal olmasına rağmen, NK hücre fonksiyonunun birkaç ay boyunca bozuk olabildiği belirtilmiştir. Ayrıca, solid tümör tanısı alan hastalarda ise tedavi sonrasında NK hücrelerinin fonksiyon ve sayısının daha az etkilendiği gösterilmiştir. Bu farklılığın nedeni olarak ALL hastalarına daha ağır ve sürekli tedavi uygulanması olabileceği düşünülmüştür (117).

Antineoplastik tedavi sonrası immün sistem yenilenmesi ile ilgili Mazura ve ark.'nın(107) yaptığı bir çalışmada; tedaviden sonra immün sistemde oluşan değişikliklerin kemoterapi bitiminden sonraki 12 aylık bir sürede yavaşça sağlıklı çocukların durumuna ulaştığı gösterilmiştir. Mazura ve ark.'nın (107) yaptığı çalışmada ALL tedavisi tamamlandıktan sonraki bir yılda çoğu parametrenin (total lökosit ve lenfosit sayılarının) sağlıklı çocuklarındaki ile benzer olduğu, fakat CD4⁺ T hücre sayısında kalıcı bir azalma olduğu saptanmış, bu durum ALL tedavisinden bir yıl sonra çocuklarda immün sistemin azalmış rejenerasyon yeteneğine bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Lösemili çocuklarda remisyon indüksiyon tedavisi sonrasında immün supresyonun belirgin olarak humoral yanıtta gözlemlendiği, idame tedavisi süresince immünglobulin seviyelerinde azalmanın devam ettiği, tedavi sonrasında ise zamanla artarak normal seviyeye ulaştığı bilinmektedir (6, 96, 102, 112, 113, 118, 123).

Yapılan çalışmalar; kemoterapinin bitimiyle humoral yanıtta supresyonun ortadan kalktığını ve immünglobulin değerlerinde kalıcı yenilenmenin idame tedavisinden sonra ancak oluştuğunu göstermektedir (6). Yüksek riskli gruplara uygulanan daha yoğun kemoterapi sonucunda hafıza B hücrelerinde anlamlı olarak daha düşük değerler oluştuğu ve bu durumun yetersiz humoral yanıtta neden olduğu ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalar kemoterapiden yıllar sonra bile spesifik immün yanıtların azalabileceğini, bu hastalarda çocukluk çağı hastalıklarına karşı oluşan spesifik antikörlerin koruyucu düzeyde olmadığını ve tekrar immünizasyon yapılması gerektiğini bildirmiştir (9, 124).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında Ig G ve Ig A değerlerinin farklı olmadığı, hasta grubunda saptanan Ig M değerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise düşük olduğu saptandı ($p<0.05$). Hasta grubu idame tedavisi alan ve idame tedavisi bitenler olarak değerlendirildiğinde ise tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan Ig G, Ig M ve Ig A değerlerinin istatistiksel olarak düşük olduğu, idame tedavisi bittikten sonra Ig' ler üzerindeki baskılanmanın ortadan kalktığı ve yeniden yapılanma işlemi ile artarak idame tedavisi biten hasta grubunda kontrol grubundaki düzeylerine ulaştığı görüldü. Bu durum kemoterapinin bitimiyle humoral yanıtta supresyonun ortadan kalktığını ve yeniden yapılanmanın başladığını göstermektedir.

Bizim çalışmamıza benzer olarak Luczynski ve ark.'nın (106) yaptığı bir çalışmada; akut pre B lenfoblastik lösemili çocuklarda remisyon, indüksiyon tedavisi sonrasında immün supresyonun belirgin olarak humoral yanıtta gözlemlendiği ve Ig düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Ig konsantrasyonlarında eksiklik olması nedeniyle ciddi enfeksiyonlara yatkınlık arttığı bildirilmiştir.

Benzer olarak Kosmidis ve ark.'nın (99) çalışmasında da yoğun kemoterapi tedavisi sonunda ALL hastalarında humoral immünitinin baskılandığı, fakat tedavi bitimi ile yeniden yapılanmaya başladığı, Ig G seviyesinin tedavi sonunda ve tedavi bitiminden bir yıl sonra anlamlı olarak arttığı, Ig A değerlerinde ise tedavi bitiminden sonraki 6-12 ay içerisinde anlamlı bir artış olduğu, Ig M değerinin daha düşük seyrettiği, Ig M değerinin tedavi tamamlandıktan bir yıl sonra arttığı gösterilmiştir. Alanko ve ark.'nın (7) yaptığı bir çalışmada ise; serum Ig G seviyelerinin normal

düzele ulaşmasının 6-9 ay içerisinde gerçekleştiği ve normal aralığın üstüne yükseldiği gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki sonuca benzer olarak Mustafa ve ark'nın (116) yaptığı bir çalışmada serum Ig konsantrasyonlarının kemoterapi programı süresince sıklıkla azaldığı ve hemen hemen tüm hastalarda tedavi bitiminden sonraki 6 ay içerisinde normal aralığa ulaştığı saptanmıştır. Layward ve ark.'nın (105) yaptığı çalışmada remisyona giren 40 ALL hastasında tedavi bitiminden sonra T ve B lenfosit fonksiyonlarındaki immüsupresyonun uzun süreli olduğu, hatta bazen tedavi bitiminden sonraki 5 yıla kadar devam ettiği gözlenmiştir .

Çocukluk çağı lösemileri ile alerjik hastalık arasında ilişki olup olmadığı konusunda yapılan çalışmalarda çoğunlukla; atopi varlığı veya ailede atopi hikayesinin olması çocukluk çağı ALL gelişim riskini azalttığı öne sürülmektedir (15-17). Bazı çalışmalarda ise alerjik durumun hematolojik malignensi gelişim riski üzerine koruyucu etkisinin olmadığı bildirilmiştir (15, 18). ALL tedavisinde yoğun kemoterapi süreci bittikten sonra idame tedavisi sırasında ve sonrasında alerjik hastalık gelişim sıklığı ile ilgili literatürde çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmalarda alerjik hastalık sıklığını değerlendirmek için alerjik hastalık semptomlarının varlığını, bulunduğu ortamdaki çevresel faktörleri ve aile öyküsünü içeren anket formu kullanılmaktadır (95).

Literatüde; karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda artan sayıda hayatı tehdit eden tip 1 alerjik reaksiyonlara bağlı gelişen gıda alerjileri rapor edilmektedir (88, 89). Transplantasyon sonrasında uygulanan immüsupresif tedavinin solid organ alıcılarındaki alerjik reaksiyonları kolaylaştırıldığı farz edilmiştir (88). Takrolimus immüsupresyonu altında iken karaciğer transplant alıcılarında gıda alerjisi ile ilişkili semptomlar tanımlanmıştır (90). Takrolimus tedavisi ile immün sistemi baskılanan karaciğer transplant alıcılarında %10-17 oranında gıda alerji prevalansında artış rapor edilmiştir (88). Yapılan çalışmalarda; immüsupresör olan siklosporin A'nın IL-2 üzerindeki inhibitör etkisi ile Th1 lenfositlerde selektif bir supresyon meydana getirdiği ve daha potent bir ilaç olan takrolimusun ise Th2 lenfositleri uyarak alerjik immün yanıt ortaya çıkardığı saptanmıştır (90).

Çalışmamızda ALL'li hastalarda yoğun kemoterapi süreci bittikten sonra idame tedavisi sırasında ve sonrasında ortaya çıkan alerjik durumu değerlendirdik.

Hasta ve kontrol gruplarının alerjik yakınmaları değerlendirildiğinde; tekrarlayan öksürük, geniz akıntısı, balgam çıkarma, alerjik konjunktivit semptomları (gözlerde kaşıntı, sulanma, kızarma), alerjik rinit semptomları (burun akıntısı, tıkanıklığı, kaşıntısı ve hapşırık), ve ciltte kızarıklık yakınmaları hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Hışıltı, hırıltılı solunum, ciltte pullanma, sulanma yakınmaları açısından her iki grup arasında istatistiksel fark olmadığı ($p>0.05$) saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında ailede alerji öyküsü açısından fark bulunmadı. Anket formundaki bilgilere göre hasta grubunda alerjik konjunktivit, alerjik rinit ve atopik dermatit yakınmalarının daha fazla olduğu görüldü.

Çalışmamızı benzer olarak Granot ve ark.'nın (90) yaptığı bir çalışmada; transplantasyon sonrasında hastalarda alerjik semptomların geliştiği ve gıda alerjisi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Benzer olarak Asanta-Korang ve ark.'nın (92) çalışmasında kalp nakli yapılan 49 hastanın 11'inde alerjik semptomların geliştiği gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda hasta grubunda alerjik rinit ve konjunktivit yakınmalarının arttığını saptadık. Özbek ve ark.'nın (88) yaptığı prospektif bir çalışmada; karaciğer transplantasyonu yapılmış, hastalarda immün supresif tedavi sonrasında gıda alerjisi gelişiminde artış olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda alerjik hastalıklarda artış gösteren absolü eozinofil sayısı, total, spesifik Ig E ve phadiotop çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda takrolimus tedavisi alan hastalarda Th2 lenfositleri uyarılarak Ig E üreten B hücrelerinin ve eozinofil sayısının arttığı ileri sürülmüştür (90). Bir başka çalışmada karaciğer transplantasyonu yapılan alıcıların %28'inde periferik eozinofili gelişirken, %26'sında eozinofilik gastroenterit geliştiği rapor edilmiştir (88). Transplantasyon sonrası gıda alerjisi gelişen hastalarda sıklıkla periferik kanda eozinofili, total Ig E seviyesinde artış ve spesifik Ig E antikorları pozitif olarak gösterilmiştir (90, 92).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında absolü eozinofil sayısı açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında total Ig E sayısının istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Çalışmamızda yoğun kemoterapi sonrasında idame tedavi süresince ve idame tedavisi sonrasında Ig E aracılı immün yanıtta bir artış olmadığı gösterildi. Bu durumun Ig E üreten B hücre sayısının düşük olmasına veya aktive olan Th1 yoluna

bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda hasta grubunda 3 hastada phadiotop (+) olup 6 hastada spesifik Ig E (+) olarak saptanırken kontrol grubunda (+) olan kişi saptanmadı. Laboratuvar olarak istatistiksel fark olmasada hasta grubunda spesifik Ig E ve phadiotop değerlerinin sayıca arttığı gözlemlendi.

Özbek ve ark.'nın (88) yaptığı çalışmada karaciğer transplantasyonu yapılan çocuklarda özellikle nakil sonrası gıda alerjisinin gelişebileceği ve bu kişilerde hipereozinofili, total Ig E seviyelerinde artış olabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda Özbek ve ark.'nın aksine; uygulanan tedavi ile hasta grubunda hipereozinofili gelişmediği ve total Ig E değerinde artış olmadığını saptadık. Bu durum kullanılan kemoterapötik ilaçların ve etki mekanizmalarının farklı olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

ALL tedavisinde yoğun kemoterapi süreci bittikten sonra alerjik hastalık gelişim sıklığı ile ilgili literatürde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Kemoterapötik ilaçların alerjik hastalıklar üzerine olan etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak; ALL'li idame tedavisi alan çocuklarda beyaz küre, absolü nötrofil ve absolü lenfosit sayısı azalmakta, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$ ve $CD16^+56^+$ sayısı düşük bulunmakta, Th/Ts oranı azalmakta, Ig G, Ig A ve Ig M düzeyleri düşük bulunmaktadır. İdame tedavisi bittikten sonra immün sistem yeniden yapılanması oluşmakta, beyaz küre, absolü nötrofil ve absolü lenfosit sayısı, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD19^+$ ve $CD16^+56^+$ sayıları ve Ig G, Ig A ve Ig M değerleri tedavi yoğunluğuna bağlı olarak zamanla artarak normal düzeye ulaşmaktadır. İdame tedavisi almakta olan hastaların immün sistemde devam eden baskılanma nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlara yatkın oldukları düşünülmektedir. ALL'li hastalarda alerjik hastalık semptomu olabilecek bulgularda kontrol grubuna göre artış olduğu saptandı. Ancak absolü eozinofil sayısı, total Ig E ve spesifik Ig E düzeyleri ve phadiotop sonuçları incelendiğinde ALL'li hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hasta grubunun yaşı ortalama 9.51 ± 4.87 , ortanca değeri 9 (5.5-13.5), kontrol grubunun yaşı ortalama 10.26 ± 4.96 , ortanca değeri 10 (5-15) idi. Her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

2. Çalışmaya alınan 49 hastanın 24'ü kız (%49), 25'i erkek (%51), kontrol grubunun ise 23'ü kız (%59), 16'sı erkek (%41) idi. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

3. Hasta grubunda beyaz küre ve absolü lenfosit sayılarının kontrol grubuna göre düşük olduğu (sırasıyla $p < 0.01$, $p < 0.05$) ve absolü nötrofil sayısı açısından her iki grup arasında istatistiksel fark olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

4. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında beyaz küre sayısı açısından farklılık saptandı ($p < 0.001$). Beyaz küre sayısının tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$). Tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

5. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında absolü nötrofil sayısı açısından farklılık saptandı ($p < 0.001$). Absolü nötrofil sayısının tedavi alan hasta grubunda, tedavisi biten hasta ve kontrol grubuna göre düşük olduğu ($p < 0.05$), tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise farklılık bulunmadığı saptandı ($p > 0.05$).

6. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında absolü lenfosit sayısı açısından farklılık saptandı ($p < 0.001$). Absolü lenfosit sayısının tedavi alan hasta grubunda, tedavisi biten hasta ve kontrol grubuna göre düşük olduğu ($p < 0.05$), tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise farklılık bulunmadığı saptandı ($p > 0.05$).

7. Hasta grubunda saptanan $CD3^+CD4^+$, $CD19^+$, $CD16^+56^+$ % değerlerinin ve Th/Ts oranının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük olduğu (sırasıyla; $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.001$), hasta grubunda saptanan $CD3^+CD8^+$ % değerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$).

8. Hasta grubunda saptanan $CD3^+CD4^+$, $CD19^+$, $CD16^+56^+$ absolü lenfosit sayılarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu

($p<0.01$, $p<0.01$, $p<0.05$), hasta grubunda saptanan $CD3^+CD8^+$ absolü lenfosit sayısının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark olmadığı saptandı ($p>0.05$).

9. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında $CD3^+CD4^+$ % değeri açısından farklılık saptandı ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta grubuna göre çalışılan $CD3^+CD4^+$ değerinin yüksek olduğu ($p<0.05$), tedavi alan hasta ve kontrol grupları arasında ise fark olmadığı ($p>0.05$), tedavisi biten hasta grubunda saptanan $CD3^+CD4^+$ değerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).

10. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında absolü $CD3^+CD4^+$ sayısı açısından farklılık saptandı ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan $CD3^+CD4^+$ değerinin istatistiksel olarak düşük olduğu ($p<0.05$), tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise $CD3^+CD4^+$ değeri açısından bir fark olmadığı saptandı.

11. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında $CD3^+CD8^+$ % değeri açısından farklılık saptandı ($p<0.001$). Çalışılan $CD3^+CD8^+$ değerinin tedavi alan hasta grubunda, tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre yüksek olduğu (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$), tedavisi biten hasta grubunda saptanan $CD3^+CD8^+$ değerinin; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).

12. Absolü $CD3^+CD8^+$ sayısı idame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$).

13. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında $CD19^+$ % değeri açısından farklılık saptandı ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan $CD19^+$ değerinin düşük olduğu ($p<0.05$) bulunurken, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

14. Absolü $CD19^+$ sayısı tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($p<0.001$). $CD19^+$ değerinin tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavisi biten

hasta ve kontrol grupları arasında ise $CD19^+$ sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

15. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında $CD16^+56^+$ değeri açısından farklılık saptandı ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan $CD16^+56^+$ değerinin düşük olduğu ($p<0.05$), tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$).

16. Absolü $CD16^+56^+$ sayısı tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan $CD16^+56^+$ değerinin istatistiksel olarak düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise $CD16^+56^+$ değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

17. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında Th/Ts oranı açısından farklılık saptandı ($p<0.001$). Tedavi alan ve tedavisi biten hasta grupları arasında çalışılan Th/Ts oranı açısından fark olmadığı ($p>0.05$), tedavi alan ve tedavisi biten hasta gruplarında; kontrol grubuna göre Th/Ts oranının düşük olduğu saptandı ($p<0.001$).

18. Hasta ve kontrol grupları arasında Ig G ve Ig A değerleri açısından fark olmadığı ($p>0.05$), hasta grubunda saptanan Ig M değerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).

19. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında IgG değeri açısından farklılık saptandı ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan Ig G değerlerinin düşük olduğu ($p<0.05$), tedavisi biten hasta grubunda saptanan Ig G değerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).

20. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında IgM değeri açısından farklılık saptandı ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan Ig M değerinin düşük olduğu ($p<0.05$), tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$).

21. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında IgA değeri açısından farklılık saptandı ($p<0.001$). Tedavi alan hasta grubunda; tedavisi biten hasta ve kontrol gruplarına göre çalışılan Ig A değerlerinin düşük olduğu ($p<0.05$), tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise fark olmadığı saptandı ($p>0.05$).

22. Hasta ve kontrol grupları içinde buldukları ortam ve çevresel faktörler açısından değerlendirildiğinde; evde sigara içilmesi dışında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Evde sigara içen kişi sayısının hasta grubunda düşük olduğu görüldü ($p<0.01$).

23. Hasta ve kontrol grupları arasında wheezing, stridor açısından farklılık yokken ($p>0.05$), tekrarlayan öksürük yakınması hasta grubunda yüksek bulundu ($p<0.05$).

24. Balgam çıkarma yakınması hasta grubunda; kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p<0.01$).

25. Hasta grubunda; kontrol grubuna göre geniz akıntısı yakınması yüksek saptandı ($p<0.01$).

26. Hasta grubunda; kontrol grubuna göre gözlerde kaşıntı, sulanma ve kızarma yakınmaları yüksek bulundu ($p<0.05$).

27. Hasta grubunda; kontrol grubuna göre alerjik rinit semptomlarının yüksek olduğu tesbit edildi ($p<0.001$).

28. Ciltte sulanma, pullanma yakınması açısından hasta ve kontrol grupları arasında farklılık yokken ($p>0.05$), hasta grubu; kontrol grubu ile kıyaslandığında ciltte kızarıklık yakınmasının yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$).

29. İdame tedavisi alan, tedavisi biten ve kontrol grupları arasında stridor ve wheezing semptomu açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

30. İdame tedavisi alan hasta grubu; kontrol grubu ile kıyaslandığında tekrarlayan öksürük yakınmasının yüksek olduğu ($p<0.01$), tedavi alan ile tedavisi biten hasta grupları arasında ve tedavisi biten hasta ile kontrol grupları arasında ise fark olmadığı saptandı ($p>0.05$).

31. Tedavisi biten hasta grubunda; kontrol grubuna göre geniz akıntısı yakınmasının yüksek olduğu ($p<0.01$), tedavi alan ile tedavisi biten hasta grupları

arasında ve tedavi alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise fark bulunmadığı saptandı ($p>0.05$).

32. Tedavisi biten hasta grubunda; kontrol grubuna göre gözlerde kaşıntı, sulanma ve kızarma yakınmalarının yüksek olduğu ($p<0.01$), tedavi alan ve tedavisi biten hasta grupları arasında ise gözlerde kaşıntı, sulanma ve kızarma yakınmaları açısından fark olmadığı ($p>0.05$), tedavi alan hasta grubu ile kontrol grubu arasında da gözlerde kaşıntı, sulanma ve kızarma yakınmaları açısından fark bulunmadığı saptandı ($p>0.05$).

33. Tedavisi biten hasta grubunda; kontrol grubuna göre balgam çıkarma yakınmasının istatistiksel olarak yüksek olduğu ($p<0.01$), tedavi alan hasta grubu ile tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise balgam çıkarma yakınması açısından fark bulunmadığı saptandı ($p>0.05$).

34. Tedavisi biten hasta grubunda; kontrol grubuna göre alerjik rinit semptomunun yüksek olduğu ($p<0.001$), tedavi alan hasta grubu ile tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ise bu semptom açısından fark bulunmadığı saptandı ($p>0.05$).

35. İdame tedavisi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında ciltte sulanma ve ciltte pullanma yakınması açısından fark olmadığı ($p>0.05$), tedavi alan ve tedavisi biten hasta grupları kontrol grubu ile kıyaslandığında ciltte kızarıklık yakınmasının yüksek olduğu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.01$), tedavi alan ve tedavisi biten hasta grupları arasında ise ciltte kızarıklık yakınması açısından fark bulunmadığı saptandı ($p>0.05$).

36. Ailede alerji öyküsü açısından hasta ve kontrol grupları arasında farklılık bulunmadı ($p>0.05$). İdame tedavisi alan, biten hasta ve kontrol grupları arasında da ailede alerji öyküsü açısından fark bulunmadı ($p>0.05$).

37. Hasta ve kontrol grupları arasında absöü eozinofil sayısı açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

38. Hasta grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında total Ig E sayısının düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).

39. Tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında absöü eozinofil sayısı açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

40. Tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında Total Ig E sayısı açısından farklılık saptandı ($p < 0.01$). Tedavi alan hasta grubu; tedavisi biten hasta grubu ile kıyaslandığında total Ig E sayısında fark olmadığı ($p > 0.05$), tedavi alan hasta grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında total Ig E sayısının düşük olduğu ($p < 0.05$), tedavisi biten hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise fark bulunmadığı saptandı ($p > 0.05$).

41. Tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında inhalan phadiotop testi açısından istatistiksel fark olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

42. Tedavi alan, tedavisi biten hasta ve kontrol grupları arasında spesifik Ig E değeri pozitif olan kişi sayısı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$).

43. Laboratuvar olarak istatistiksel fark olmasada hasta grubunda spesifik Ig E ve phadiotop değerlerinin sayıca arttığı, hasta grubunda 3 hastada phadiotop, 6 hastada da spesifik Ig E değerlerinin (+) olduğu gözlemlendi.

44. Yoğun kemoterapi sonrası meydana gelen immunsupresyon idame tedavi süresince de devam ettiğinden ve immün sistemdeki yeniden yapılanmanın idame tedavisi süresince henüz gerçekleşmemesi nedeniyle B hücre fonksiyonları yeterli olmayıp, immünglobulin değerleri düşük seyretmektedir. Yeniden yapılanma işlemi idame tedavisi sonrasında olduğundan aşılmanın idame tedavisi sonrasında yapılması uygun görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P, Shende A. Leukemias. In: Lanzkowsky P editor. Pediatric Oncology. United States of America: McGraw-Hill; 1983; 20-96.
2. Ağaoğlu L. Lösemiler. İç: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002. 1106-1113.
3. Tubergen DG, Bleyer A. Lösemiler. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB.(editörler) Nelson Textbook of Pediatrics, 17 th edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008:1694-1698.
4. Margolin TF, Struber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia In: Pizzo PA, Poplack DG (eds.). Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. 489-544.
5. Rybak M, Luczynski W. Immunologic monitoring of maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia in children- preliminary report. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 42:416-420.
6. Eyrich M, Wiegering V. Immune function in children under chemotherapy for Standard risk acute lymphoblastic leukemia- a prospective study of 20 paediatric patients. *British Journal of Haematology*.2009; 147:360-370.
7. Alanko S, Pelliniemi TT. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia.*Cancer*. 1992; 69:1481-1486.
8. Craenendonk E, Van Gennip AH. Numerical changes in the various peripheral white blood cells in children as a result of anti-neoplastic therapy. *Acta Haematologica*. 1984; 72:315-325.
9. Kovacs GT, Barany O. Late immune recovery in children treated for malignant disease. *Pathol. Oncol. Res*. 2008; 14: 391-397.
10. Moritz B, Eder J. Intact T-cell regenerative capacity in childhood acute lymphoblastic leukemia after remission induction therapy. *Med Pediatr Oncol*. 2002 Aug; 39 (2):147-148.
11. Lovat PE, Robinson JH. Serial study of T lymphocytes in childhood leukemia during remission. *Pediatric Hematology and Oncology*. 1993; 10:129-139.

12. Gale RP, Butturini A. Maintenance chemotherapy and cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 1991; 338:1315-1318.
13. Yetkin S, Yenicesu İ. The effects of megadose methylprednisolone therapy on the immune system in childhood immune thrombocytopenia. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2005; 22:401-407.
14. Mackall CL, Fleisher TA. Lymphocyte depletion during treatment with intensive chemotherapy for cancer. *Blood Journal*. 1994; 84:2221-2228.
15. Linabery AM, Jurek AM. The association between atopy and childhood/adolescent leukemia: a meta analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2020;171:749-764.
16. Rudant J, Orsi L. Childhood acute leukemia early common infections and allergy: The Escale study. *American Journal of Epidemiology*. 2010;172:1015-1027.
17. Schüz J, Morgan G. Atopic disease and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Cancer*. 2003; 105:225-260.
18. Turner MC, Chen Y. An overview of the association between allergy and cancer. *Int. J. Cancer*. 2006; 118(12):3124-3132.
19. Velpeau A. Sur la resorption du pusset sur l'alteration du sang das les maladies clinique de persection nenemant. Premier Observation. *Rev Med*.1827;2:216.
20. Virchow R. Weisses blut. *Notiz Geb Natur Heilk*.1845;6:152-6.
21. Donald İ. Historical perspective in: Pui CH editor. *Childhood leukemias* Cambridge: Cambridge University. Press,1999; 3-18.
22. Gloor W. Ein fal von Geheilter miyeloblastenleukemia. *Munch Med Wochenschr*.1930;77:1096-8.
23. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;350:1535-48.

24. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med.* 1998;338: 1663-71
25. Atay AA, Kürekçi AE. Akut lenfoblastik olgularımızın retrospektif analizi. *Gülhane Tıp Dergisi.* 2005; 47:183-186.
26. Tekgündüz E, Demir M. Prognostik faktörler ışığında akut lenfoblastik lösemi. *International Journal of Hematology and Oncology.*2010; 20(1)
27. Bloomfield CD, Goldman AI. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1986; 67:415-420.
28. Reiter A, Schrappe M. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood.* 1994; 84:3122-3133.
29. Rivera GK, Raimondi SC. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lanset.* 1991; 337:66-66.
30. Özbek U, Sırma S, Ağaoğlu L et al. Prognostic significance of the TELAML1 fusion gene in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Turkey. *J Pediatr Hematol/Oncol.* 2003; 25: 204-8.
31. Smith OP, Han IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia.. IN: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP editors, *Pediatric Hematology.* 3rd ed. Blackwell Publishing; 2006, 450-82.
32. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival. *Blood* 2008;11:4477-89.
33. TRALL-BFM 2000 Protokolü (Modifiye BFM 95)
34. Türker A, Kayaalp SO. *Kanser Kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik İlaçlar.* İç: Kayaalp SO(editör). Tıbbi Farmakoloji 10.baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002. 380-415.
35. Kılıçturgay K. *Kan Hücrelerinin Gelişimi.* İç: Kılıçturgay T, editör. İmmünoloji 3. baskı. İstanbul: Güneş ve Nobel Tıp Kitapevleri; 2003.15-52.

36. Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General Principles of Chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds.). Principles and Practise of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 327-308.
37. Yalçın I. Bağışıklık Sistemi ve Hastalıkları. İç: Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002. 446-470.
38. Türker A, Kayaalp SO. İmmün Sistem Bozuklukları ve İmmünomodulator İlaçlar. İç: Kayaalp SO(editör). Tıbbi Farmakoloji 10.baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık; 2002.416-426.
39. Mekori T, Ther S. Suppression of the mitogenic response to phytohemagglutinin in malignant neoplasia. Correlation with clinical stage and therapy. J. Nat. Cancer Inst. 1974; 52:9-12.
40. Mullins GM, Anderson PN. High dose cyclophosphamide therapy in solid tumors. Cancer. 1957; 36:1950-1958
41. Roth JA, Eilber FR. Effect of adriamycin and high dose methotrexate chemotherapy on in vivo and in vitro cell mediated immunity in cancer patients. Cancer. 1978; 41:814-814.
42. Hers EM. Modification of host defense mechanisms. Cancer Medicine. 1974; 681-699.
43. Kaplan SR, Calabresi P. Immunosuppressive agents. N. Engl. J. Med. 1973; 289:952-954.
44. Markasz L, Skribek H. Effect of frequently used chemotherapeutic drugs on cytotoxic activity of human cytotoxic T-lymphocytes. J. Immunother. 2008; 31:283-293.
45. Zhang T, Herlyn D. Combination of active specific immunotherapy or adoptive antibody or lymphocyte immunotherapy with chemotherapy in the treatment of cancer. Cancer Immunol. Immunother. 2009; 58:472-492.
46. Soysal T. Hematolojik malignitelerde kemoterapi. 2005; 45:83-91.
47. Rackham OJ, Sills JA. Immunoglobulin levels in methotrexate treated paediatric rheumatology patients. Arch Dis Child. 2002; 87:147-148.
48. Wessels JAM, Huizinga TWJ. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2008; 47: 249-255.

49. Philips DC, Woollard KJ. The anti-inflammatory actions of methotrexate are critically dependent upon the production of reactive oxygen species. *Br J. Pharmacol.* 2003; 138:501-511.
50. Herman S, Zurgil N. Low dose methotrexate induces apoptosis with reactive oxygen species involvement in T lymphocytic cell lines to a greater extent than in monocytic lines. *Inflamm. Res.* 2005; 54:273-280.
51. Huang CC, Hsu PC. Ornithine decarboxylase prevents methotrexate-induced apoptosis by reducing intracellular reactive oxygen species production. *Apoptosis.* 2005; 10:895-907.
52. Quemeneur L, Gerland LM. Differential control of cell cycle, proliferation and survival of primary T lymphocytes by purine and pyrimidine nucleotides. *J. Immunol.* 2003; 170:4986-95.
53. Moller B, Kukoc-Zivojnov N. Folinic acid antagonizes methotrexate-induced differentiation of monocyte progenitors. *Rheumatol. Int.* 2002; 22:60-7.
54. Cronstein BN, Eberle MA. Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991; 88:2441-2445.
55. Gerards AH, Lathouder S. Inhibition of cytokine production by methotrexate. *Rheumatology.* 2003; 42:1189-96.
56. Gerards AH, Lathouder S. Two inhibitors of DNA syntheses lead to inhibition of cytokine production via different mechanism. *Nucleos Nucleot. Nucl.* 2004; 23:1089-100.
57. Neurath MF, Hildner K. Methotrexate specifically modulates cytokine production by T cells and macrophages in murine collagen-induced arthritis (CIA): a mechanism for methotrexate-mediated immunosuppression. *Clin. Exp. Immunol.* 1999; 115:42-55.
58. Moreland LW, Heck LW. Biologic agents for treating rheumatoid arthritis: concepts and progress. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:397-409.
59. Hu SK, Mitcho YL. Studies on the effect of methotrexate on macrophage function. *J Rheumatol.* 1988; 15:206-9.

60. Seitz M, Loetscher P. Methotrexate action in rheumatoid arthritis: stimulation of cytokine inhibitor and inhibition of chemokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Br. J. Rheumatol.* 1995; 34:602-9.
61. Xinqiang S, Liang F. Therapeutic efficacy of experimental rheumatoid arthritis with low dose methotrexate by increasing partially CD4⁺CD25⁺ T reg cells and inducing TH1 to TH2 shift in both cells and cytokines. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2010; 64:463-471.
62. Çetinkaya D, Kazık M. İmmüno-supresif ilaçlar, etki mekanizmaları, yan etkileri. *Türkiye Klinikleri J. Pediatr. Sci.* 2007; 3:69-75.
63. Creaven PJ, Mihich E. The clinical toxicity of anticancer drugs and its prediction. *Semin. Oncol.* 1978; 4:147-163
64. Küçüksu MN. Onkolojide acil sorunlar. *Klinik Onkoloji. Türk Kanser araştırma ve savaş kurumu yayınları.* 1978;697-710.
65. Laszlo J, Kremer WB. Hematologic effects of chemotherapeutic drugs and radiation. *Cancer Medicine.* 1974; 1099-1129
66. Strullu M, Corradini N. Silent hypersensitivity to *Escherichia coli* asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2010; 51:1464-72.
67. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ.* 1989; 299:1259-1260.
68. Wills-Karp M, Santeliz J. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev. Immunol.* 2001; 1:69-75.
69. Chang JS, Wiemels JL. Allergies and childhood leukemia. *Blood Cells Mol. Dis.* 2009; 42:99-104.
70. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the 'hygiene hypothesis'. *Thorax.* 2000; 55:2-10.
71. Campo P, Kalra HK. Influence of dog ownership and high endotoxin on wheezing and atopy during infancy. *J Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118:1271-1278.
72. Ownby DR, Johnson CC. Does exposure to dogs and cats in the first year of life influence the development of allergic sensitization? *Curr Opin. Allergy Clin Immunol.* 2003; 3:517-522.

73. Schmiegelow K, Vestergaard T. Etiology of common childhood acute lymphoblastic leukemia: The adrenal hypothesis. *Leukemia*. 2008; 22:2137-2141.
74. Markiewicz MA, Gajewski TF. The immun system as antitumor sentiel: molecular requirements for an antitumor immun response. *Crit. Rev. Oncog.* 1999, 10:247-260.
75. Eriksson NE, Mikoczy Z. Cancer insidense in 13811 patients skin tested for allergy. *J Investing Allergol. Clin. Immunol.* 2005; 15:161-166.
76. Penn. I. Depressed immunity and the development of cancer. *Cancer Detect Prev.* 1994; 18:241-252.
77. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in U.S. *Cancer.* 2008; 112:416-432.
78. Söderberg KC, Hagmar L. Allergic conditions and risk of hematological malignencies in adults: a cohort study. *BMC Public Health.* 2004; 4:51
79. Smith MA, Simon R. Evidence that childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with an infectious agent linked to hygiene conditions. *Cancer Causes Control.* 1998; 9:285-298.
80. Hughes AM, Lightfoot T. Allergy and risk of childhood leukemia: results from the UKCCS. *Int. J. Cancer.* 2007; 121:819-824.
81. Robinson DS. The Th1 and Th2 concept in atopic allergic disease. *Chem. Immunol.* 2000; 78:50-61
82. Prescott SL, Macaubas C. Resiprocal age- related patterns of allergen-specific T- cell immunity in normal vs. atopik infants. *Clin. Exp. Allergy.* 1998; 28:39-44.
83. Castells M. Rapid desensitization of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. Harvard Medical School, MA, USA.
84. Winkeljohn D, Polowich M. Carboplatin hypersensitivity reactions. Hematology Oncology Associates
85. Castells MC, Tennat NM. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: Outcomes and safety of rapid desensitizations in 413 cases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122:574-80.

86. Bonno M, Kawasaki H. Rapid desensitization for L- Asparaginase hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101:571-572.
87. Akbayram S, Doğan M. A desensitization protocol in children with L- Asparaginase hypersensitivity. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010; 32:187-191.
88. Ozbek OY, Ozcay F. Food allergy after liver transplantation in children: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009; 20:741-747.
89. Legendry C, Zucman S. Transfer of symptomatic peanut allergy to the recipient of a combined liver and kidney transplant. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:822-4.
90. Granot , Yakobovich E. Tacrolimus immunosuppression- an association with asymptomatic eosinophilia and elevated total and specific Ig E levels. *Pediatr Transplantation.* 2006; 10:690-693.
91. Lacaille F, Laurent J. Life threatening food allergy in a child treated with FK-506. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997; 25:228-229.
92. Asante- Korang A, Boyle GJ. Experience of FK-506 immunosuppression in pediatric heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant* 1996; 15:415-422.
93. Lykavieris P, Frauger E. Angioedema in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplantation.* 2003; 75:152-165.
94. Bischoff SC. *Gastrointestinal allergy.* Allergy. London: Mosby. 2001; 127-39.
95. ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) anket formu
96. Ek T, Mellander L. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; 44:461-468.
97. Eden OB, Lilleyman JS. Results of medical research council childhood leukemia trial UKALL 8. *Brit. J. Hematol.* 1991; 78:187-196.
98. Neglia P, Medadows AT. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N. Eng. J. Med.* 1991; 325:1330-1336.
99. Kosmidis S, Baka M. Longitudinal assesment of immunological status and rate of immune recovery following treatment in children with ALL. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50:528-532.

100. Castagnola E, Caviglia I. Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukemia treatment. *Eur. J.Cancer.* 2005; 41:1439-1445.
101. Grigull L, Beier R. Invasive fungal infections are responsible for one-fifth of the infections death in children with ALL. *Mycoses.* 2003; 46:441-446.
102. Ibanez M, Casas AA. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Allergol et Immunopathol.* 2003; 31:303-10.
103. McClain K. Immunodeficiency secondary to infiltrative disease and malignancy. *Clinical Immunology principles and practise.* 1996; 817-23.
104. Rosenblatt HM. Immundeficiencies associated with medical therapy. *Clinical Immunology principles and practise.* 1996; 824-35.
105. Layward L, Lewinski L. Long term abnormalities in T and B lymphocyte function in children following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Br. J. Haematol.* 1981; 49:251-258.
106. Luczynski W, Stasiak- Barmuta A. Is cellular immunity not impaired after remission induction in acute lymphoblastic leukemia in children. *Folia Med. Cracov.* 2001; 42:5-80.
107. Mazura B, Karpec J. Decreased numbers of CD4⁺ T lymphocytes in peripheral blood after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology.* 2005.
108. Borella L, Webster RG. The immunosuppressive effects of long term combination chemotherapy in children with acute leukemia in remission. *Cancer research.* 1971; 31:420-426.
109. Wiokens T, Rijk RD. Glucocorticoids and immun function: unknown dimension and new frontiers. *Immunol Today.* 1997; 18:418-424.
110. Fauci AS. Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. *Immunology.* 1975; 28:669-679.
111. Bompas DT, Poliogianni F. Glucocorticoid action on the immun system: molecular and cellular aspects. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1991; 9:413-423.
112. Gado J, Schlick B. The function of the immun system after the treatment of pediatric malignant diseases. *Orv. Hetil.* 2006; 147:1731-8.

113. Kostaridou S, Psarra K. Decrease of CD4⁺ and B- lymphocyte populations is not associated with severe infections complications in children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance. *Int. J. Hematol.* 2004; 80:354-60.
114. Komado Y, Zhang S. Cellular immunosuppression in children with acute lymphoblastic leukemia: effect of consolidation chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 1992; 35:271-276.
115. Borella L, Green A. Immunologic rebound after cessation of long term chemotherapy in acute leukemia. *Blood.* 1972; 40:42-50.
116. Mustafa MM, Buchanan GR. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *Journal of Pediatric Hematology.* 1998; 20:451-457.
117. Alanko S, Salmi TT. Recovery of natural killer cells after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia and solid tumors. *Med. Pediatr. Oncol.* 1995; 24:373-8.
118. Caver TE, Slobod KS. Profound abnormality of the B/T lymphocyte ratio during chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998; 12:619-22.
119. Scheid C, Pettengell R. Time-course of the recovery of cellular immune function after high dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell transplantation for high- grade non- Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 15:901-6.
120. Suzuki M. Lymphocyte functions of child patients with ALL in remission. *J. Clin. Oncol.* 1984; 14:31-40.
121. Harris J, Sengar D. The effect of immunosuppressive chemotherapy on immune function in patients with malignant disease. *Cancer.* 1976; 37:1058-69.
122. Petrini B, Wasserman J. Thelper/ Tsuppressor ratios in chemotherapy and radiotherapy. *Clin. Exp. Immunol.* 1983; 53:255-256.
123. Abrahamsson J, Marky I. Immunglobulin levels and lymphocyte response to mitogenic stimulation in children with malignant disease during treatment end follow up. *Acta Paediatrica.* 1995, 84:177-82.

124. Ek T, Mellander L. Intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia reduces immune responses to diphtheria, tetanus and haemophilus influenza type b. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004; 26:727-733.

