T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİ VE TEDAVİLERİNİN GÖZ ÜZERİNE YAN ETKİLERİ

DR. KÜBRA NUR SAMANLIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2026

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİ VE TEDAVİLERİNİN GÖZ ÜZERİNE YAN ETKİLERİ

DR. KÜBRA NUR SAMANLIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. AHMET KOÇ

İSTANBUL 2026

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tüm tez süresince çalışmayı etik kurallara uyarak yaptığımı ve yine bu tezdeki bilgileri etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasında yer alan bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesinde detaylı olarak belirttiğimi, yine bu tezin yazımı ve çalışılması sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Kübra Nur SAMANLIOĞLU

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ ..... **V**
ÖNSÖZ ..... **IX**
TABLOLAR ..... **X**
ŞEKILLER ..... **XI**
ÖZET ..... **XII**
ABSTRACT ..... **XV**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **5**
2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİ 5
2.1.1. Lösemilerin sınıflandırılması *6*
2.1.2. Akut lenfoblastik lösemi *13*
2.1.3. Akut Miyeloid Lösemi *24*
2.1.4. Tedavide Kullanılan İlaçlar ve Yan Etkileri *28*
2.2. LÖSEMİNİN GÖZ ÜZERİNE DOĞRUDAN ETKİSİ 40
2.2.1. Retinal kanama *40*
2.2.2. Papilledema / Optik Sinir Başı Ödemi *41*
2.2.3. Kloroma (granülositik sarkom, miyeloid sarkom) *41*
3. GEREÇ VE YÖNTEM **42**
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI VE ETİK ONAY 42
3.2. HASTA SEÇİMİ 42
3.3. RİSK GRUPLANDIRMASI 44
3.4. TEDAVİ PROTOKOLLERİ 44
3.5. OFTALMOLOJİK DEĞERLENDİRME 45
3.6. VERİ TOPLAMA 50
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 50
4. BULGULAR **51**
5. TARTIŞMA **73**
6. SONUÇ **84**
7. EKLER **86**
8. KAYNAKLAR **96**
9. ETIK KURUL ONAYI ..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AHKHN: Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

ALL-BFM: Berlin-Frankfurt-Münster Akut Lenfoblastik Lösemi Protokolü

AML: Akut Miyeloid Lösemi

AML-BFM: Berlin-Frankfurt-Münster Akut Miyeloid Lösemi Protokolü

ANOVA: Tek Yönlü Varyans Analizi

APL: Akut Promiyelositik Lösemi

Ara-C: Sitozin Arabinozid (Sitarabin)

ATO: Arsenik Trioksit

ATRA: Tüm-Trans Retinoik Asit

BCR-ABL1: BCR-ABL1 Füzyon Geni — Philadelphia Kromozomu [t(9;22)]

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

CALLA: Ortak Akut Lenfoblastik Lösemi Yüzey Antijeni (CD10)

CBFB: Çekirdek Bağlayıcı Faktör Beta

CEBPA: CCAAT/Artırıcı Bağlayıcı Protein Alfa Geni

CMV: Sitomegalovirüs

DEQ-5: Kuru Göz Anketi-5

DHFR: Dihidrofolat Redüktaz

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

EMT: Epitelyal-Mezenkimal Geçiş

ESCP: Pediatrik Hematoloji-Onkoloji ALL Protokolü

ETP: Erken T Hücre Prekürsörü

ETP-ALL: Erken T Hücre Prekürsörü Akut Lenfoblastik Lösemi

ETV6: ETV6 Geni — ETV6::RUNX1 Füzyonu [t(12;21)]

FAB: Fransız-Amerikan-İngiliz Morfolojik Sınıflaması

FBXW7: F-Kutu ve WD Tekrar Alanı Proteini 7 Geni

FISH: Floresan İn Situ Hibridizasyon

FLT3: FMS Benzeri Tirozin Kinaz 3

FLT3-ITD: FLT3 İnternal Tandem Duplikasyonu

FLV: Fokal Kayıp Hacmi

GATA2: GATA Bağlayıcı Protein 2 Geni

GCC: Ganglion Hücre Kompleksi

GKZ: Gözyaşı Kırılma Zamanı

GLV: Global Kayıp Hacmi

GVHH: Graft-versus-Host Hastalığı

HKHN: Hematopoetik Kök Hücre Nakli

ICC: Uluslararası Konsensus Sınıflaması (2022)

IQR: Çeyrekler Arası Aralık

IR: Orta Risk Grubu

JMML: Juvenil Miyelomonositik Lösemi

KML: Kronik Miyeloid Lösemi

KMT2A: Lizin Metiltransferaz 2A Geni (eski adı: MLL)

LP: Lomber Ponksiyon

MDS: Miyelodisplastik Sendrom

MLL: Karışık Soy Lösemi Geni (bkz. KMT2A)

MPO: Miyeloperoksidaz

MRH: Minimal Rezidüel Hastalık

MSS: Merkezi Sinir Sistemi (bkz. SSS)

MTX: Metotreksat

MYC: MYC Proto-Onkogeni [t(8;14)]

NF-κB : Nükleer Faktör Kappa B

NGS: Yeni Nesil Dizileme

NOTCH1: NOTCH1 Transmembran Reseptör Geni

NPM1: Nükleofosmin 1 Geni

NUP98: Nükleoporin 98 Geni

OCT: Optik Koherens Tomografi

OSDI: Göz Yüzeyi Hastalığı İndeksi

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PML: Promiyelositik Lösemi Proteini

PRES: Posterior Geri Dönüşümlü Ensefalopati Sendromu

PSK: Posterior Subkapsüler Katarakt

PTEN: Fosfataz ve Tensin Homoloğu

RARA: Retinoik Asit Reseptörü Alfa

RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

RUNX1: Runt İlişkili Transkripsiyon Faktörü 1 Geni (eski adı: AML1)

SANDE: Kuru Gözde Semptom Analizi

SIADH: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromu

SPEED: Standart Kuru Göz Semptom Değerlendirme Anketi

SR: Standart Risk Grubu

SSS: Santral Sinir Sistemi

T-ALL: T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

TAL1: T Hücre Akut Lenfositik Lösemi Proteini 1 Geni

TAM: Down Sendromu ile İlişkili Geçici Anormal Miyelopoez

TCF3: Transkripsiyon Faktörü 3 Geni (eski adı: E2A)

TLX1: T Hücreli Lösemi Homeobox 1 Geni (HOX11)

TLX3: T Hücreli Lösemi Homeobox 3 Geni (HOX11L2)

TPOG: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

UBTF: Yukarı Yönlü Bağlayıcı Transkripsiyon Faktörü Geni

VIPN: Vinkristine Bağlı Periferik Nöropati

WHO-HAEM5: Dünya Sağlık Örgütü Hematolenfoid Tümörler Sınıflaması, 5. Baskı (202

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim ve uzmanlık tezi hazırlama sürecim boyunca bilgi birikimi ve deneyimiyle bana yol gösteren saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Ahmet Koç'a;

Eğitim süresince bilgi birikimlerinden faydalandığım ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Serap Demircioğlu'a;

Her zaman örnek aldığım danışman hocalarım Doç. Dr. Elif Erolu ve Prof. Dr. Figen Akalın'a;

Tez çalışmam boyunca bana destekleri için Marmara Üniversitesi Çocuk Hematolojisi- Onkolojisi ekibine ve yardımları için Dr.Öğr.Üyesi Barış Yılmaz'a;

Aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm değerli hocalarım ve uzmanlarıma;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan her zaman örnek aldığım vicdanı ve çalışma ahlakı ile babam Berkan Samanlıoğlu'na; sabrı, disiplini ve sevgisi ile her zaman desteğini hissettiren annem Sevim Samanlıoğlu'na; hep yanımda olan canım kardeşim Onuralp Samanlıoğlu'na;

Duaları ile yanımda olan babaannem Gülhan Samanlıoğlu ve dedem Mahmut Nedim Samanlıoğlu'na ;

Beraber zor zamanlar geçirdiğimiz hep destek olan çok kıymetli eş kıdemlerim Dr. Didem Can, Dr. Edanur Sankutlu ve Dr. İbrahim Halil Kadak'a ;

Asistanlık sürecinde edindiğim dostlarım Dr. Tuğde Buse Uğur, Dr. Seray Apaydın Köprü ve Dr. Nigâr Aliyeva Akkanat'a;

Fikirleriyle Türk kadınına fırsatlar yaratan Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'e ve Türk milletine sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Kübra Nur SAMANLIOĞLU

Mayıs 2026

TABLOLAR

Tablo 1. Lösemilerin Morfolojik Sınıflandırılması
Tablo 2. AML sınıflandırılması
Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) miyeloid neoplazmlar ve akut lösemi sınıflandırması
Tablo 4: ALL Sınıflandırılması
Tablo 5. Çalışma Grubunun Demografik ve Tanısal Özellikleri
Tablo 6. Çalışma Grubunun Klinik Göz Muayenesi Bulguları
Tablo 7. Çocukluk Çağı Akut Lösemi Tedavisi Sonrasında Göz Yan Etkileri İncelenen Çalışma Grubunun Sayısal Ölçümleri
Tablo 8. Tanı Gruplarına Göre Demografik Özellikler ve Klinik Başvuru Bulguları
Tablo 9. Tanı Gruplarına Göre Klinik Göz Muayenesi ve Oküler Yüzey Bulguları
Tablo 10. Tanı Gruplarına Göre Retina ve Kornea Tabakası Sayısal Analizleri (OCT, Pakimetri)
Tablo 11. Risk Gruplarına Göre Demografik Özellikler ve Klinik Başvuru Bulguları
Tablo 12. Risk Gruplarına Göre Klinik Göz Muayenesi ve Oküler Yüzey Bulguları
Tablo 13. Risk Gruplarına Göre Retina ve Kornea Tabakası Sayısal Analizleri (OCT, Pakimetri)
Tablo 14. Tedavi Protokollerine Göre Demografik ve Klinik Başvuru Bulguları
Tablo 15. Tedavi Protokollerine Göre Klinik Göz Muayenesi ve Oküler Yüzey Bulguları
Tablo 16. Tedavi Protokollerine Göre Retina ve Kornea Tabakası Sayısal Analizleri

ŞEKILLER

Şekil 1: Lenfoblastların morfolojik varyantlarının periferik yaymada gösterilmesi
Şekil 2: Myeloid serinin periferik yaymada gösterilmesi
Şekil 3: Oxford Evrelemesi
Şekil 5: Tanı grupları dağılımı
Şekil 6: Tanı grupları cinsiyet dağılımı
Şekil 7: Çalışma kapsamındaki muayeneleri sırasında hastaların ,tanı gruplarına göre göz şikayetlerinin dağılımı

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİ VE TEDAVİLERİNİN GÖZ ÜZERİNE YAN ETKİLERİ

Amaç: Çocukluk çağı akut lösemileri, modern tedavi yaklaşımlarıyla uzun dönem sağkalıma ulaşan ve bu nedenle hastalık ile tedaviye bağlı geç komplikasyonların izlenmesi giderek daha önemli hâle gelen bir hasta grubudur. Bu çalışmada, akut lösemi tanısıyla izlenen çocuk hastalarda hem hastalığın kendisine hem de uygulanan kemoterapi protokollerine bağlı uzun dönem göz bulgularının sistematik biçimde değerlendirilmesi; tanı tipi, risk grubu ve tedavi protokolü temelinde oluşabilecek farklılıkların ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda akut lösemi tanısıyla izlenen ve tedavisi tamamlanan 95 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tanı tipi, risk grubu, uygulanan kemoterapi protokolü ve mevcut tedavi fazı kayıt altına alındı. Tüm olgulara tam oftalmolojik muayene yapılmış; gözyaşı kırılma zamanı (TBUT), Schirmer testi, gözyaşı menisküs yüksekliği ölçümü, floresein boyanma temelinde Oxford skorlaması, DEQ-5 anketi, fundus muayenesi, optik koherens tomografi (OCT) ile retinal sinir lifi tabakası (RNFL) ve gangliyon hücre kompleksi (GCC) kalınlık ölçümleri ile pakimetri uygulanmıştır. Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 yazılımı kullanılarak analiz edilmiş; gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis ve ki-kare testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık eşiği $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların erkek/kız oranı 1,32 olup ortalama yaş 12,6 ± 4,5 yıl olarak saptandı. En sık tanı grubu %75,8 oranıyla Pre-B ALL olup bunu %13,7 ile AML, %7,4 ile T-ALL ve %3,2 ile matür B-ALL izledi. Tanı sırasındaki göz dibi veya retinada lösemik infiltrasyon oranı %3,2 olarak hesaplandı. Korneal boyanma oranı sağ ve sol gözde sırasıyla %7,4-8,6 oranında saptanırken konjonktival boyanma hiçbir hastada izlenmedi. Blefarit %43,2 oranıyla en sık karşılaşılan oküler yüzey bulgusu olarak öne çıktı. TBUT hastaların %81,9'unda 10 saniye üzerinde olup Schirmer testi ortanca değeri 10,0 mm, gözyaşı menisküs yüksekliği ortanca 0,2 mm ve DEQ-5 skoru ortanca 2,0 idi. Fundus muayenesi %90,4 hastada normal olarak değerlendirildi; OCT'de anormallik oranı sırasıyla %14,1 ve %12,0 olarak ölçüldü. Pakimetri ortanca hastanın sağ gözde 545 µm, sol gözde 543 µm bulundu. Çalışma popülasyonunda hiçbir hastada katarakt saptanmadı. B-ALL, T-ALL ve AML tanı grupları ile standart, orta ve yüksek risk grupları arasında oküler parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemedi ($p>0,05$). Tedavi protokolüne göre yapılan analizde St. Jude Total XV protokolü uygulanan grupta korneal boyanma oranı (sağ %30,8; sol %33,3) ALL-BFM-ESCP grubuna kıyasla (sağ %4,2; sol %5,6) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$); aynı analizde St. Jude Total XV grubunun yaş ortalaması (15,4 yıl) ALL-BFM-ESCP grubundan (11,9 yıl) anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,028$).

Sonuç: Akut lösemili çocuk hastalar modern kemoterapi protokolleri ve agresif destek tedavi koşullarında oküler bulguların büyük çoğunluğu sınırlı düzeyde kalmaktadır. Bununla birlikte, blefaritin yüksek prevalansı ve St. Jude Total XV protokolünde belirginleşen korneal boyanma artışı, izlemde özellikle dikkat edilmesi gereken iki klinik sinyaldir. Tanı anında baseline OCT içeren kapsamlı oftalmolojik muayene, yüksek doz sitarabin ve metotreksat tedavisi sırasında profilaktik topikal koruma, blefarite yönelik yapılandırılmış göz kapağı hijyeni eğitimi ile idame ve sonrasında yıllık oftalmolojik kontrolün çocukluk çağı lösemi izlem programına entegre edilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı akut lösemisi, göz komplikasyonları, kemoterapi yan etkisi, blefarit, optik koherens tomografi, korneal boyanma

ABSTRACT

OPHTHALMIC SIDE EFFECTS OF CHILDHOOD ACUTE LEUKEMIAS AND THEIR TREATMENTS

Aim: Childhood acute leukemias represent a patient group that achieves long-term survival with modern therapeutic approaches; consequently, monitoring late complications related to the disease and its treatment has become increasingly important. The objective of this study was to systematically evaluate ocular findings attributable both to the disease itself and to the chemotherapy regimens administered in pediatric patients followed for acute leukemia, and to determine whether such findings differ according to diagnostic subtype, risk category, or treatment protocol.

Materials and Methods: A total of 95 pediatric patients followed with a diagnosis of acute leukemia in the Pediatric Hematology Division of the Department of Pediatrics, Marmara University Faculty of Medicine, were enrolled. Demographic data, diagnostic subtype, risk category, treatment protocol, and current treatment phase were recorded for each patient. All participants underwent a comprehensive ophthalmic assessment that included tear break-up time (TBUT), Schirmer test, tear meniscus height measurement, fluorescein-based Oxford grading of the cornea and conjunctiva, the DEQ-5 questionnaire, fundus examination, optical coherence tomography (OCT)-based retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell complex (GCC) thickness measurements, and pachymetry. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 25.0; the Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, and chi-square tests were used for between-group comparisons. A p value below 0.05 was accepted as the threshold of statistical significance.

Results: The male-to-female ratio was 1.32 and the mean age was 12.6 ± 4.5 years. The most frequent diagnostic group was Pre-B ALL (75.8%), followed by AML (13.7%), T-ALL (7.4%), and mature B-ALL (3.2%). Leukemic infiltration at diagnosis

was identified in 3.2% of cases. Corneal staining was present in 7.4% of right eyes and 8.6% of left eyes, while conjunctival staining was not observed in any patient. Blepharitis was the most common ocular surface finding, identified in 43.2% of the cohort. TBUT exceeded 10 seconds in 81.9% of patients, the median Schirmer value was 10.0 mm, the median tear meniscus height was 0.2 mm, and the median DEQ-5 score was 2.0. Fundus examination was normal in 90.4% of right eyes and 91.5% of left eyes; the OCT abnormality rates were 14.1% and 12.0%, respectively. Median pachymetry values were 545 µm for the right eye and 543 µm for the left. No cataract was detected in the study population. No statistically significant difference was found between B-ALL, T-ALL, and AML diagnostic groups, nor among standard-, intermediate-, and high-risk categories, with respect to ocular parameters ($p>0.05$). However, when results were stratified by treatment protocol, corneal staining was significantly higher in patients treated with the St. Jude Total XV protocol (right 30.8%; left 33.3%) compared with those receiving ALL-BFM-ESCP (right 4.2%; left 5.6%) ($p<0.05$). The mean age of the St. Jude Total XV group (15.4 years) was also significantly greater than that of the ALL-BFM-ESCP group (11.9 years; $p=0.028$).

Conclusion: In pediatric patients with acute leukemia treated under modern chemotherapy protocols and aggressive supportive care, the majority of ocular findings remain limited in scope and severity. Nevertheless, the high prevalence of blepharitis and the increased corneal staining seen with the St. Jude Total XV protocol stand out as two clinical signals deserving particular vigilance during follow-up. Incorporating a comprehensive ophthalmic examination with baseline OCT at the time of diagnosis, prophylactic topical surface protection during high-dose cytarabine and methotrexate cycles, structured eyelid hygiene education targeting blepharitis, and annual ophthalmic monitoring throughout maintenance therapy and beyond is recommended as part of the routine surveillance of pediatric leukemia patients.

Keywords: childhood acute leukemia, ophthalmic complication, chemotherapy side effect, blepharitis, optical coherence tomography, corneal staining

1. GİRİŞ

Çocukluk çağı kanserleri, çocukluk döneminde önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden birini oluşturmakta olup bu malignitelerin önemli bir bölümünü hematolojik kökenli tümörler teşkil etmektedir (1). Dünya genelinde her yıl 0–19 yaş aralığındaki çocuk ve adolesanlarda tanı konulan kanser vakalarının yaklaşık yüzde otuz ila kırkını akut lösemiler oluşturmaktadır (1,2). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ve Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) verileri de çocukluk çağı maligniteleri içinde ilk sırada akut lösemilerin yer aldığını, bunu beyin tümörleri ve lenfomaların izlediğini ortaya koymaktadır (3).

Çocukluk çağı lösemileri içinde en sık görülen alt tip akut lenfoblastik lösemi (ALL) olup, tüm çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %70–80'ini oluşturmaktadır (4). Akut miyeloid lösemi (AML) ise daha düşük sıklıkta (%15–20) izlenmektedir. AML'nin tedavi süreci daha güç olup komplikasyonları daha ağır seyreder (4). Son yıllarda çocukluk çağı lösemi tedavisindeki gelişmeler sonucunda sağkalım oranlarında belirgin artış sağlanmıştır (5). Yüksek gelirli ülkelerde 5 yıllık sağkalım oranları yüzde seksen beşin üzerine çıkmıştır; bununla birlikte düşük ve orta gelirli ülkelerde bu oran yüzde otuz ile yetmiş arasında seyretmeye devam etmektedir (5).

Akut lösemi şüphesi bulunan olgularda kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinin yapılması; mikroskobik incelenmesi, moleküler testler, sitogenetik analiz ve immünfenotipleme yöntemlerinin birlikte kullanılması ile kesin tanıya ulaşılabilmektedir (6). Hastalığın hematolojik göstergeleri çoğu olguda anemi, trombositopeni ve periferik yaymada blastik hücrelerin saptanması üçlüsünden oluşmaktadır (7). Bununla birlikte, ilk tanı anında hastaların yaklaşık %20'sinde periferik kan sayımı normal sınırlarda bulunabilmektedir; bu durum hastalık varlığını dışlamamaktadır (6,7). Akut lösemilerde lökosit sayısı normal, artmış veya azalmış olabilir; tanı anında olguların yaklaşık %50'sinde lökositoz mevcutken, bu grubun yaklaşık %20'sinde lökosit sayısı 100.000/mm³'ün üzerinde olabilmektedir (7,8).

Tanı eşikleri açısından değerlendirildiğinde, kemik iliği aspirasyon materyalindeki blast oranının ALL için %25'in üzerine çıkması, AML için ise en az %20 düzeyine ulaşması beklenmektedir (7,8). Akut lösemilerde kemik iliği örnekleri tipik olarak hipersellüler bir görünüm taşımakta ve homojen bir blast popülasyonunun yaygın infiltrasyonuyla dikkat çekmektedir (7,8). Bu istilanın doğal bir sonucu olarak eritroid ve megakaryositik seride belirgin gerileme gözlenmesi olağan kabul edilmektedir (7,8).

Tedavide kullanılan başlıca yaklaşımlar arasında çok ajanlı kemoterapi protokolleri, intratekal tedaviler, kranial radyoterapi ve hematopoetik kök hücre nakli yer almaktadır (9). ALL tedavisi genellikle indüksiyon, konsolidasyon, santral sinir sistemi (MSS) profilaksisi ve idame olmak üzere birden fazla aşamadan oluşur (9). AML tedavisinde ise yoğun kemoterapi rejimleri temel tedavi yaklaşımını oluşturmakta; uygun olgularda kök hücre nakli tedaviye dahil edilmektedir (9). Tedavi sonrası takipte sıklıkla bildirilen bu komplikasyonların başında oküler tutulumlar, endokrinolojik bozukluklar, büyüme-gelişme sapmaları, kardiyovasküler etkilenmeler, ikincil malignite gelişimi, nöro kognitif fonksiyonlardaki gerilemeler ve psikososyal uyum güçlükleri yer almaktadır (10).

Lösemi tedavisi sonrasında hastalık kontrol altına alınmış olsa dahi, çocukluk çağında lösemiyi atlatmış bireyler ilerleyen yıllarda çeşitli geç dönem yan etkiler ile karşılaşabilmektedir (10). Bu geç komplikasyonlar arasında göz hastalıkları, endokrin bozukluklar, büyüme geriliği, kardiyak sorunlar, ikincil maligniteler, nöro kognitif bozukluklar ve psikososyal problemler yer almaktadır (11,12).

Lösemiye ve uygulanan tedavilere bağlı göz komplikasyonları, klinik önemi giderek daha iyi anlaşılmakla birlikte hâlâ yeterince araştırılmamış bir alan olmaya devam etmektedir. Hastalık seyri sırasında ortaya çıkabilen doğrudan oküler tutulumlar arasında retina hemorajileri, optik sinir infiltrasyonu ve koroidal infiltrasyon başlıca bulgular olarak bildirilmektedir (13).

Sistemik yoldan uygulanan kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımının; lens arka kapsülünün hemen önünde lokalize katarakt gelişimine ve göz içi basıncı artışına bağlı sekonder glokoma yatkınlık oluşturduğu bildirilmektedir. Yüksek doz metotreksat ile sitarabin uygulamalarının ise toksik nedenli optik nöropati, retina düzeyindeki dejeneratif değişiklikler ve görme alanında oluşabilecek defektlerle bağlantılı olduğu literatürde vurgulanmaktadır (14–16).

Kraniyal alanın ışınlanmasının ardından oftalmolojik takipte en sık karşılaşılan sorunlar; radyasyona bağımlı optik nöropati, retinanın geç dönemde gelişen vasküler hasarı (radyasyon retinopatisi) ve gözyaşı bezi ile oküler yüzeydeki etkilenmeden kaynaklanan kuru göz sendromu olarak sıralanmaktadır (17).

Hem hastalığın kendisi hem de uygulanan sitotoksik tedavilerin yarattığı bağışıklık baskılanması, fırsatçı patojenlerin göze yerleşme olasılığını belirgin biçimde artırmaktadır. ALL tanılı çocuk hastalarda bildirilen sitomegalovirüs (CMV) kaynaklı retinit olguları bu tablonun en çarpıcı örnekleri arasında yer almakta; söz konusu enfeksiyonun ağır seyrederek geri dönüşümsüz görme kayıplarına yol açabileceği literatürde özellikle vurgulanmaktadır (18).

Allojenik kök hücre nakli sonrasında gelişebilen graft-versus-host hastalığının (GVHH) göz tutulumu, oküler yüzeyde keratokonjonktivit ve gözyaşı film bozukluklarıyla seyreden kronik bir patoloji yaratabilmekte; bu durum nakil sonrası dönemde yaşam kalitesini olumsuz etkileyen başlıca geç komplikasyonlardan biri olarak kabul edilmektedir (19).

Çocukluk çağı akut lösemilerinde sağkalım oranlarındaki belirgin artışa paralel olarak, tedaviye bağlı geç dönem oküler komplikasyonların klinik önemi giderek daha fazla ön plana çıkmaktadır. Bu komplikasyonlar, hastaların günlük yaşam aktiviteleri, eğitim süreçleri ve psikososyal uyumları üzerinde doğrudan ve olumsuz etki yaratabilecek düzeyde fonksiyonel görme kaybına neden olabilmektedir.

Bu nedenle lösemi tedavisi alan çocuk hastalarda göz ve görme fonksiyonlarının düzenli aralıklarla değerlendirilmesi, yapılan oftalmolojik muayenelerin ayrıntılı şekilde belgelenmesi ve saptanan patolojilerin erken dönemde tedavi edilmesi, prognoz ve yaşam kalitesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu tez çalışmasının amacı; Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji kliniğinde akut lösemi tanısıyla izlenen ve tedavi alan çocuk hastalarda uygulanan kemoterapi protokollerinin göz ve görme fonksiyonları üzerindeki geç etkilerini sistematik ve çok parametreli bir yaklaşımla değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Akut Lösemileri

Akut lösemiler, hematopoetik progenitör hücrelerin klonal transformasyonu ile karakterize olup çocukluk çağında en sık görülen kanserler arasındadır; 15 yaş altı çocuklarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %25-30 'unu oluşturmaktadır (20–22). Bu kanserler içerisinde akut lösemiler tüm lösemi olgularının yaklaşık %95–97'sinden sorumludur (23). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağı lösemileri arasında en sık saptanan alt tip olup, tüm çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %75–80'ini; akut miyeloid/miyeloblastik lösemi (AML) ise yaklaşık %15–20'sini oluşturmakta, geri kalan küçük bir grubu kronik miyeloid lösemi (KML) ve diğer kronik lösemi tipleri temsil etmektedir (20–22). Uluslararası serilerde ALL'nin çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık dörtte üçünden sorumlu olduğu, AML'nin ise daha düşük oranda görüldüğü bildirilmektedir (17).

Ülkemiz verileri de uluslararası literatürle uyumlu biçimde çocukluk çağı lösemilerinin tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık yüzde yirmi beş ila otuzunu'unu oluşturmaktadır (23,25). Ülkemizde yapılan derlemelerde, çocukluk çağı ALL'nin lösemiler içindeki oranının %75–80, AML'nin oranının ise %15–20 civarında olduğu; 15 yaşından küçük çocuklarda ALL'nin AML'ye göre yaklaşık beş kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir ve Türkiye'de ALL için bildirilen yıllık insidans yaklaşık 1,5/100.000 ya da 34,4/milyon çocuk düzeyinde olup, bu oran gelişmiş ülkelerden aktarılan verilerle büyük ölçüde uyumludur (23).

Akut lösemiler; lenfoid veya miyeloid seri kökenli immatür hematopoetik hücrelerin erken farklılaşma basamaklarında duraklaması, klonal olarak çoğalması ve kemik iliği nişini diffüz olarak infiltre etmesiyle ortaya çıkan heterojen bir malign hematolojik hastalık grubudur. Hücre döngüsü regülasyonunun bozulması, apoptozun

baskılanması ve proliferasyon hızının artması bu süreci besleyen temel mekanizmalardır (26,27).

Bu immatür ve işlevsiz hücrelerin kemik iliğini doldurması sonucunda normal eritroid, miyeloid ve megakaryositik serilerde üretim durur; klinik tabloda anemi, trombositopeni ve nötropeni ön plana çıkar (28,29).

Ülkemizde izlenen çocukluk çağı ALL olgularının klinikte en sık başvuru yakınmalarının; halsizlik, solukluk ve egzersiz intoleransı gibi anemi bulguları ile cilt ve mukoza kanamaları, peteşi–ekimozlar ve tekrarlayan enfeksiyonlar olduğu; fizik muayenede ise hepatosplenomegali ve lenfadenopatinin sık saptandığı bildirilmiştir (21,28).

2.1.1. Lösemilerin sınıflandırılması

Çocukluk çağı lösemileri klinik seyir ve hücresel olgunluk düzeyine göre temel olarak akut ve kronik olmak üzere sınıflandırılır. Akut lösemiler tüm çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %95-97 sini oluştururken; kronik lösemiler çocukluk çağında oldukça nadir izlenmektedir (30). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %75–80'inden, akut myeloid lösemi (AML) ise yaklaşık %15–20'sinden sorumludur (6,30).

Akut formlarda belirli bir olgunlaşma basamağında duraklamış immatür blast hücrelerinin klonal çoğalması söz konusuyken, kronik lösemilerde daha olgun hematopoetik hücrelerin birikmesi esastır; çocuk yaş grubunda kronik form ağırlıklı olarak KML ve JMML alt tipleriyle temsil edilir (29).

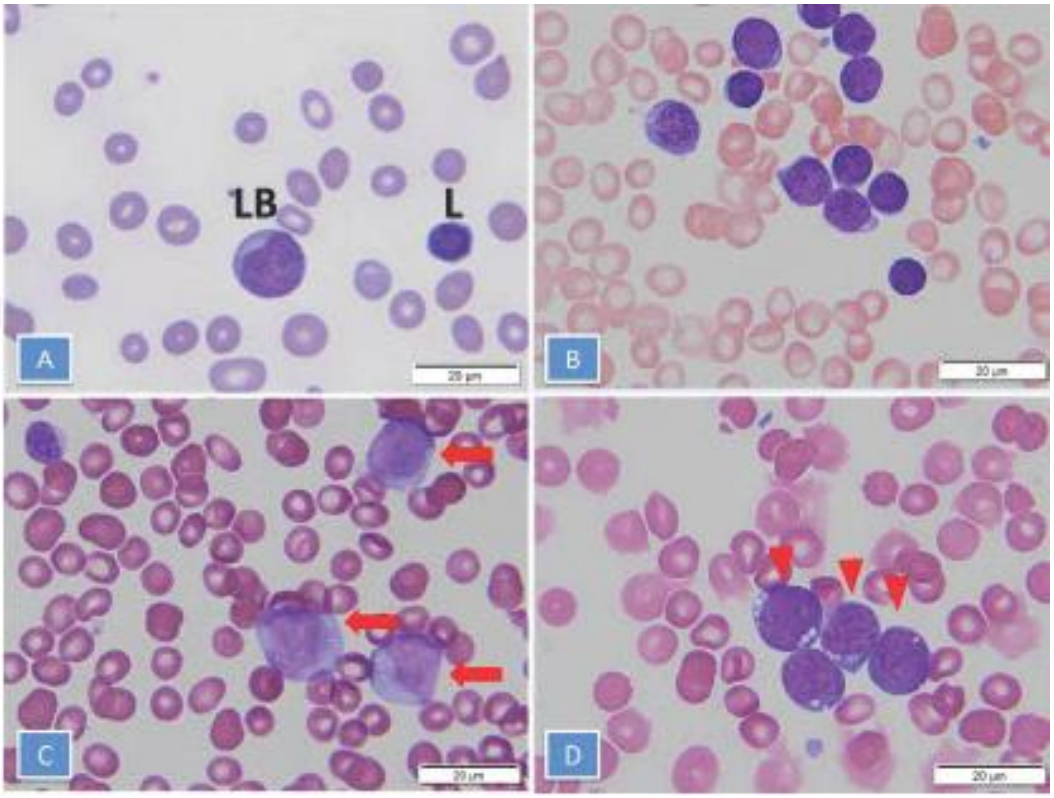
2.1.1.1. Morfolojik sınıflandırma

Morfolojiye dayalı sınıflandırma; blastların boyutu, çekirdek konturu, kromatinin dağılımı, nükleol özellikleri ve sitoplazmik içerik gibi parametrelerin ışık mikroskobu altında değerlendirilmesini esas alan klasik bir yaklaşımdır (31,32).

Tablo 1,2 ve 3 de ALL'nin alt tiplerinin özellikleri özetlenmektedir. (31).Lenfositlerin periferik yaymada değerlendirilmesine ait morfolojik özellikler Resim 1 ve 2 te gösterilmiştir (33).

Tablo 1. Lösemilerin Morfolojik Sınıflandırılması (25)

Sitoloji	**L1**	**L2**	**L3**
Hücre boyutu	Küçük hücreler, baskın	Büyük hücreler, heterojen	Büyük homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	
Nükleus şekli	Düzgün konturlu, bazen çentikli	Düzensiz, sıklıkla çentikli	Düzgün konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük, düzenli	>1 genellikle büyük ve belirgin	Belirgin, >1, vakuoler
Sitoplazma	Dar, yetersiz	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Noktalı ve homojen			Noktalı ve homojen
Bazofilik sitoplazma	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

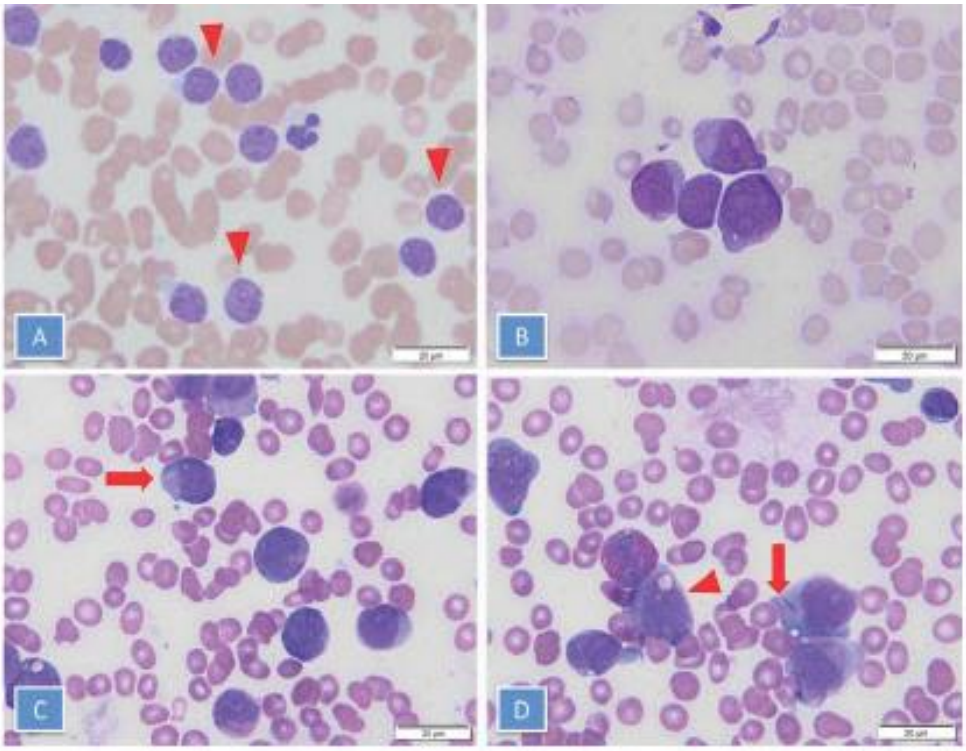


Şekil 1: Lenfoblastların morfolojik varyantlarının periferik yaymada gösterilmesi (33)

Lenfoblastların üç ana morfolojik varyantı. L1 morfolojisine sahip lenfoblastlar genellikle spektrumun küçük tarafındadır (A - bir lenfoblastı [LB], normal bir lenfosit [L] ile karşılaştırır) ve minimal sitoplazma içerirler (B). L2 lenfoblastları (C - oklar) daha fazla sitoplazmaya, düzensiz çekirdek (nükleer) hatlarına ve belirgin çekirdekçiklere (nükleollere) sahiptir. L3 lenfoblastları (D - ok başları) veya Burkitt lenfoblastları, boyut ve N/C (çekirdek/sitoplazma) oranı açısından orta düzeydedir; koyu bazofilik sitoplazmaya ve sıkça görülen yuvarlak çekirdek ve/veya sitoplazma vakuollerine sahiptirler.

Tablo 2. AML sınıflandırılması (31)

FAB Sınıfı	**Açıklama**
M0	Diferansiye olmayan AML
M1	Maturasyon göstermeyen AML (ALL L2 morfolojisine benzer)
M2	Maturasyon gösteren AML
M3	Akut promiyelositik lösemi, anormal promyelositler (anormal hipergranüler promiyelositler; sitoplazma birden fazla auer çubuk içerir)
M3V	Akut promiyelositik löseminin mikrogranüler varyantı; derin çentikli çekirdeği olan hücreler, tipik hipergranüler romiyelositler daha az sıklıkta
M4	Akut myelomonositik lösemi, değişen oranlarda hem miyelositik hem de monositik farklılaşma görülür
M4EOS	Eozinofili ile
M5	Akut monoblastik lösemi (M4 ve M5 alt tipleri özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda yaygındır)
M6	Eritrolösemi (Di Guglielmo hastalığı)
M7	Akut megakaryositik lösemi, myelofibroz ile ilişkili, trizomi 21'de sık



Şekil 2: Myoloid blastların periferik yaymada gösterilmesi (33)

AML M0 (minimal diferansiyasyonlu AML) miyeloblastları, lenfoblastlara çok benzer görünebilir ve tipik olarak sadece morfoloji ile kesin olarak ayırt edilemezler (A). AML M1 (olgunlaşma göstermeyen AML) miyeloblastları daha fazla sitoplazmaya sahip olma eğilimindedir (bu da daha düşük bir N/C oranına yol açar); azurofilik granüller ve muhtemelen Auer çubukları içerebilirler (B). AML M2 (olgunlaşma gösteren AML) miyeloblastları, biraz daha yoğunlaşmış sitoplazma ile daha olgun bir görünüme sahiptir ve azurofilik granüller ile Auer çubukları (C-D - sırasıyla ok başı ve ok) bulundurma olasılıkları daha yüksektir.

2.1.1.2. Immünfenotipik Sınıflandırma

Akut lenfoblastik lösemide immün fenotipik sınıflama; blast hücrelerinin membran, sitoplazma ve nükleer yüzeyinde eksprese edilen antijenlerin çok parametreli akım sitometrisi aracılığıyla belirlenmesine dayanır (34–40). Bu yöntemle CD19, CD22, CD79a gibi B-hücre belirteçleri ile CD2, CD3, CD5, CD7 gibi T-hücre belirteçlerinin ekspresyon profili, blastik hücrelerinin kökenini ve farklılaşma evresini göstermektedir (34–42). Bu immün fenotipik yaklaşıma göre ALL, temel olarak B-lenfoblastik ve T-lenfoblastik olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır (34–42).

Prekürsör B-hücre ALL olguları, farklılaşma basamaklarına göre pre-pre B, erken pre-B ve pre-B gibi alt tiplere ayrılmaktadır (43,44). T-hücre kökenli ALL ise immün fenotipik olgunluk paternine ve ek özelliklerine göre pre-T ve daha ileri olgunluk evrelerini içeren alt gruplara ayrılmakta olup, yakın dönemde erken prekürsör T-hücre ALL (ETP-ALL) ayrı bir yüksek riskli alt tip olarak tanımlanmıştır (43,44).

Çocukluk çağında ALL olgularının yaklaşık %80–85'i prekürsör B-hücre fenotipinde, %15'i T-hücre fenotipinde, %1–2'si ise matür B-hücre (Burkitt-benzeri) fenotipinde izlenmektedir (43). İmmün fenotipik sınıflama, yalnızca tanısal ayrımı sağlamakla kalmayıp, bazı alt tiplerin prognoz ve tedavi yanıtı ile ilişkili olması nedeniyle risk sınıflaması ve tedavi planlamasında da önem taşımaktadır (43).

Tablo 3: Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) miyeloid neoplazmlar ve akut lösemi sınıflandırması (45).

DSÖ'nün miyeloid neoplazmlar ve akut lösemi sınıflandırması
Akut miyeloid lösemi (AML) ve ilgili neoplazmalar
Tekrarlayan genetik anormalliklerle seyreden AML
t (8;21) (q22q22.1) ile AML; *RUNX1-RUNX1T1*
inv (16) (p13.1q22) veya t (16;16) (p13.1; q22) içeren AML; *CBFB-MYH11*
APL ile *PML-RARA*
t (9;11) (p21.3; q23.3) içeren AML; *KMT2A-MLLT3*
t (6;9) (p23; q34.1) içeren AML; *DEK-NUP214*
inv(3) (q21.3q26.2) veya t (3;3) (q21.3; q26.2) ile AML; *GATA2, MECOM*
AML (megakaryoblastik) t (1;22) (p13.3; q13.1); *RBM15-MKL1*
Geçici kuruluş: BCR-ABL1 ile AML
NPM1 mutasyonu olan AML
CEBPA'nın biallelik mutasyonu ile seyreden AML
Geçici varlık: Mutasyona uğramış RUNX1'e sahip AML
Miyelodisplazi ile ilişkili değişiklikler gösteren AML
Tedaviyle ilişkili miyeloid neoplazmalar

DSÖ'nün miyeloid neoplazmlar ve akut lösemi sınıflandırması
AML, başka türlü belirtilmemiş (NOS)
Minimal farklılaşma gösteren AML
Olgunlaşmamış AML
Olgunlaşma evresindeki AML
Akut miyelomonositik lösemi
Akut monoblastik ve monositik lösemi
Saf eritroid lösemi
Akut megakaryoblastik lösemi
Akut bazofilik lösemi
Miyelofibrozlu akut panmiyeloz
Miyeloid sarkom
Down sendromuyla ilişkili miyeloid proliferasyonlar
Down sendromuyla ilişkili geçici anormal miyelopoez (TAM)
Down sendromuyla ilişkili miyeloid lösemi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü ; AML: Akut Miyeloid Lösemi; APL: Akut Promiyelositik Lösemi ; NOS: Başka Türlü Belirtilmemiş (Not Otherwise Specified);TAM: Down Sendromu ile İlişkili Geçici Anormal Miyelopoez; RUNX1 / RUNX1T1; Runt İlişkili Transkripsiyon Faktörü 1 Geni ve füzyon ortağı (eski adı AML1/ETO) CBFB / MYH11; Çekirdek Bağlayıcı Faktör Beta Geni ve füzyon ortağı Miyozin Ağır Zincir 11 Geni PML / RARA: Promiyelositik Lösemi Proteini Geni ve Retinoik Asit Reseptörü Alfa Geni füzyonu ; KMT2A / MLLT3: Lizin Metiltransferaz 2A Geni (eski adı MLL) ve füzyon ortağı (eski adı AF9); DEK / NUP214: DEK Proto-Onkogeni ve Nükleoporin 214 Geni füzyonu ; GATA2 / MECOM: GATA Bağlayıcı Protein 2 Geni ve MDS1-EVI1 Kompleks Lokus Geni ; RBM15 / MKL1: RNA Bağlayıcı Motif Protein 15 Geni ve Megakaryoblastik Lösemi 1 Geni füzyonu ; BCR-ABL1: BCR-ABL1 Füzyon Geni — Philadelphia Kromozomu [t(9;22)] ; NPM1: Nükleofosmin 1 Geni CEBPA: CCAAT/Artırıcı Bağlayıcı Protein Alfa Geni

2.1.1.3. Sitogenetik ve moleküler sınıflama

Sitogenetik ve moleküler sınıflama; lösemik blasttaki kromozomal sayı ve yapısal anormallikler ile gen füzyonları ve sürücü mutasyonların bütüncül olarak değerlendirilmesine dayanır (38,46). Bu kapsamda translokasyon, delesyon, duplikasyon, inversiyon ve anöploidi gibi kromozomal anomaliler ile gen füzyonları ve sürücü mutasyonlar değerlendirilmektedir. Bu genetik değişikliklerin önemli bir kısmı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hematolymphoid tümörler sınıflamasında tanımlanmış özgül akut lösemi alt tiplerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (46).

B-lenfoblastik lösemi/lenfoma olgularında tekrarlayan genetik anomalilerin varlığı, ayrı tanısal alt gruplar olarak sınıflandırılmaktadır. Bu alt gruplar arasında t (9;22) (q34; q11.2) /BCR-ABL1 füzyonu, KMT2A (MLL) gen yeniden düzenlenmeleri t(v;11q23), t (12;21) (p13; q22) /ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) füzyonu, hiperdiploidi, hipodiploidi, t (5;14) (q31; q32) /IL3-IGH, t (1;19) (q23; p13.3) /TCF3-PBX1 füzyonu, BCR-ABL1-benzeri (BCR-ABL1–like) ALL ve intrakromozomal kromozom 21 amplifikasyonu (iAMP21) yer almaktadır (8). Bu genetik alt tiplerin çoğu, prognoz ve tedavi yanıtı ile yakından ilişkili olup, risk adaptif tedavi protokollerinin temel bileşenlerindendir (46).

2.1.2. Akut lenfoblastik lösemi

ALL, hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülebilen, sıklığı yaşa göre değişkenlik gösteren bir hematolojik kanserlerdir ve en sık 2–5 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir (47) .ALL olgularının büyük kısmı, önceden herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerde ortaya çıkmakla birlikte, kalıtsal genetik duyarlılık ve çeşitli çevresel maruziyetler gibi yatkınlaştırıcı faktörler de bulunmaktadır (48). Bu yatkınlık faktörleri, lenfoid öncü hücrelerin farklılaşma ve proliferasyon süreçlerine katılan kromozomal anomaliler ve somatik/genetik değişikliklerdir. Bu genetik anomaliler, hastalığın biyolojik alt tipini belirlemenin yanı sıra tedavi yanıtını ve prognozu öngörmede kullanılan temel prognostik belirteçler arasında yer almaktadır (42). Riske göre tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, moleküler ve sitogenetik özelliklere dayalı hastalık risk sınıflamasının yapılması ve yoğunlaştırılmış kemoterapi protokollerinin uygulanması, özellikle çocuk (1–14 yaş), adolesan ve genç erişkin (15–39 yaş) ALL hastalarında sağkalım sonuçlarını belirgin biçimde iyileştirmiştir (49).

2.1.2.1. Epidemiyoloji ve etyoloji

On beş yaş altı çocuklarda ALL insidansı yaklaşık 3–4/100.000 olarak bildirilmekte; erkek/kız oranı yaklaşık 1,2:1 düzeyinde seyretmekte ve hastalık en yüksek sıklıkla 2–5 yaş arasında görülmektedir (5).Yaşa özgü insidans, 1–4 yaş arasındaki çocuklarda en yüksek seviyeye ulaşmakta, ardından çocukluk (5–14 yaş), ergenlik ve genç erişkinlik (15–39 yaş) dönemlerinde hızla azalarak 25–45 yaş aralığında en düşük düzeye inmektedir (5). Bu yaş aralığından sonra ise hastalığın insidansında yalnızca hafif düzeyde bir artış izlenmektedir (50). Tedavideki gelişmelere paralel olarak, 5 yıllık genel sağkalım oranı 1970'li yıllarda yaklaşık %30'lar düzeyindeyken, günümüzde birçok yüksek gelirli ülkede %80–90 seviyelerine yükselmiştir (21,49,50).

ALL olgularının büyük bölümü de novo gelişmekle birlikte, bir kısım hastada kalıtsal genetik duyarlılık ve çevresel maruziyet öyküsü risk faktörü olarak saptanmaktadır (51). Çocukluk çağı ALL gelişimine yatkınlık oluşturduğu bilinen kalıtsal sendromlar arasında Down sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, Ataksi Telenjiektazi, Nijmegen kırık sendromu, Kostmann hastalığı, Nörofibramatozis tip 1 ve Diamond–Blackfan anemisi bulunmaktadır (51,52). Bunlara ek olarak, TLX1, LYL1, erken T-hücre prekürsör (ETP) fenotipi ile ilişkili genler, TAL1, TLX3, CRLF2, BCR–ABL1, TCF3–PBX1 füzyonu, ARID5B, IKZF1, CEBPE, CDKN2A/2B, PIP4K2A, ETV6 ve bazı Robertsonian translokasyonları gibi kalıtsal veya germline gen varyantlarının da lösemiye yatkınlıkta rol oynadığı bildirilmiştir. Bu bulgular, ALL'nin altta yatan genetik temelinin büyük olasılıkla poligenik bir yapıya sahip olduğunu düşündürmektedir (39,52).

Çevresel etmenler epidemiyolojik açıdan incelendiğinde, bazı çocukluk çağı lösemilerinin kökeninin intrauterin döneme kadar uzanabileceği öne sürülmüştür (51). Lösemili monozigotik ikizlerde yapılan moleküler düzeyde analizleri, ilk lösemik olayın gebelik sırasında ortaya çıkabileceğini ve daha sonra ikinci ikize plasental damar anastomozları yoluyla iletilebileceğini güçlü biçimde desteklemektedir (51). Bu nedenle gebelik ve erken çocukluk döneminde belirli enfeksiyöz ajanlara, iyonizan

radyasyona veya diğer çevresel faktörlere maruziyetin lösemi gelişimindeki potansiyel rolü, halen önemini koruyan bir araştırma alanı olarak değerlendirilmektedir (51). Özellikle pestisitlere maruziyet, benzen inhalasyonu, iyonizan radyasyona maruz kalma, alkilleyici ajanlara maruz kalma ve erken çocukluk çağı enfeksiyonları başlıca incelenen çevresel risk faktörleri olarak öne çıkmaktadır (24,53).

2.1.2.2. Patogenez

ALL; bir lenfoid öncül hücrenin onkojenik bir genetik olay sonrasında klonal genişleme kazanması ve farklılaşma blokajı ile kontrolsüz proliferasyona uğramasıyla ortaya çıkan, çok basamaklı bir hematolojik malignitedir (8,42,117). Olguların büyük bölümünde patogenez, intrauterin dönemde meydana gelen başlatıcı bir olay (en sık ETV6::RUNX1 veya KMT2A yeniden düzenlenmeleri) ile doğum sonrasında kazanılan ek mutasyonların birleşiminden oluşan "iki vuruş" modeline uyum göstermektedir (51,52).

Lösemik klonlarda, kromozom sayısını etkileyen anöploidiler (yüksek hiperdiploidi ve hipodiploidi) ile yapısal değişikliklerin (t (12;21) /ETV6:: RUNX1, t (9;22) /BCR: ABL1, t (1;19) /TCF3:PBX1, KMT2A yeniden düzenlenmeleri) bir arada bulunması tipiktir (8,42,46). T hücreli ALL'de ise NOTCH1 ve FBXW7 mutasyonlarının yol açtığı uzamış yolak aktivasyonu, PTEN kaybı ve RAS/JAK-STAT anomalileri patogenezin merkezinde yer almaktadır (44,78,81,82). Tümör baskılayıcı genlerden IKZF1, PAX5 ve CDKN2A/B'de görülen delesyonlar; epigenetik düzensizlikler ve kemik iliği mikroçevresinin sağladığı destek de hastalığın ortaya çıkması ile direnç gelişiminde belirleyici rol oynamaktadır (39,42,117).

Sonuç olarak çocukluk çağı ALL'si; kalıtsal yatkınlık, prenatal başlatıcı olay, postnatal sekonder mutasyonlar, sinyal yolak bozuklukları, epigenetik değişiklikler ve elverişli mikroçevrenin bir araya gelmesiyle gelişen çok faktörlü bir hastalıktır (8,9,52,117). Bu çok katmanlı yapı, güncel tedavi protokollerinin çok ajanlı ve risk uyarlamalı bir biçimde tasarlanmasının da temel gerekçesini oluşturmaktadır (9,49).

2.1.2.3. Klinik

Hastalığın başlangıç bulguları oldukça değişkendir ve olguların yaklaşık üçte ikisinde semptom süresi dört haftadan kısadır; ancak bazı olgularda aylar süren sinsi bir seyir izlenebilir (40,54). Kemik iliği infiltrasyonu sonrasında oluşan kemik iliği yetmezliği üç ana seriyi de etkiler (54). Eritroid serinin baskılanmasına bağlı olarak anemi gelişir ve buna bağlı dispne, solukluk, çabuk yorulma, çarpıntı ve ileri olgularda kalp yetmezliği semptomları görülebilir (55). Granülositik serinin etkilenmesi nötropeniye yol açarak ateş ve enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur; ateş, ALL'nin en sık başvuru bulgularından biridir (56,57). Kanserin kendisinden ve baskılanan seriler sonrasında oluşan enfeksiyona yatkınlık nedenli görülebilir (9,28). Megakaryositik serinin baskılanmasına bağlı trombositopeni ise kolay morarma, purpura, peteşi ve zaman zaman mukozal membranlarda kanama (ağız içi vb) ile kendini gösterebilir (9,28,55).

Lösemik tutuluma bağlı hepatosplenomegali, tanı anında hastaların yaklaşık %30–50'sinde saptanan yaygın bir bulgudur (54,58). Olguların yaklaşık yarısında tanı sırasında lenfadenopati mevcuttur ve bu lenfadenopatiler genellikle ağrısızdır. T-hücreli ALL (T-ALL) olgularında mediastinal lenfadenopati sık olup, bu durum solunum sıkıntısı ve vena kava süperior sendromuna yol açabilmektedir (59,60).

Tanı anında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, T-ALL olgularının yaklaşık %11'inde, tüm ALL olgularının ise yaklaşık %5'inde bildirilmektedir (61). Hastaların büyük çoğunluğunda SSS tutulumu asemptomatiktir (61). Semptom gösteren olgularda artmış kafa içi basıncına bağlı bulgular (kusma, baş ağrısı, papilödem, letarji), nöbetler ve ense sertliği dahil olmak üzere fokal veya yaygın nörolojik belirtiler izlenebilir (61).

Kemik ve eklem bulguları arasında kemik ağrısı, hastaların yaklaşık %25'inde ilk başvuru semptomlarından biri olarak karşımıza çıkar (54,62). Lösemik hücrelerin kemik ve periost infiltrasyonuna bağlı olarak özellikle uzun kemiklerde ağrı gelişebilmektedir (62). Lösemik cilt tutulumu (leukemia cutis), mavi-mor renkli

papüler veya nodüler lezyonlar şeklinde hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilir (62,63).

Testislerin lösemik tutulumu, tek veya iki taraflı ağrısız şişlik şeklinde görülebilir; ALL'de tanı anında yaklaşık %1–2 oranında saptanırken, AML'de oldukça nadirdir (54,63). Böbrekler lösemik infiltrasyon nedeniyle büyümüş bulunabilir ve bu duruma hematüri, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi klinik bulgular eşlik edebilir (58,63).

Yeni tanı almış lösemi hastalarında oftalmik bulgular da ortaya çıkabilir; lösemik infiltrasyon veya damarsal anormalliklere bağlı retinal kanamalar, oküler motor sinir felçleri ve papilödem gelişebileceği gibi, hastalar görme keskinliğinde azalma, bulanık görme, fotofobi ve göz ağrısı şikayetleri ile başvurabilir (64–66).

2.1.2.4. Tanı

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı; klinik değerlendirmeyi, laboratuvar incelemelerini, morfolojik analizi, immünofenotipleme ile sitogenetik ve moleküler genetik testleri kapsayan geniş kapsamlı değerlendirmeyi gerektirir (25,67). Tanı anında kan parametreleri normal olarak saptanabileceği gibi nötropeni, trombositopeni, pansitopeni gibi durumlar ile birliktelik gösterebilir (67). Periferik yayma da blast saptanması beklenmekle birlikte görülmemesi tanıyı dışlamaz. Bu nedenle klinik olarak lösemiden şüphelenilen tüm hastalarda kesin tanıyı koymak amacıyla kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılması zorunludur (67,68).

Kemik iliği incelemesinde genellikle hiperselüler bir görünüm izlenir; normal kan hücrelerin yerini, olguların %80-%100'ünde lenfoblastlardan oluşan bir hücre grubu yer alır. Normal kemik iliğinin heterojen hücresel görünümünün aksine, ALL'de tek tip hücrelerden oluşan bir hücre grubu görülür (69). Güncel Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2022 sınıflamasına (WHO-HAEM5) göre kemik iliğinde veya periferik kanda ≥%20 blast oranı ALL tanısı için yeterli kabul edilmekte; ancak tanımlayıcı klonal sitogenetik ya da moleküler anomalilerin saptandığı olgularda blast oranından

bağımsız olarak tanı konulabilmektedir (69). Uluslararası Konsensus Sınıflaması (ICC 2022) da benzer tanısal eşikleri benimsemekte, ancak bazı B-ALL alt tiplerinin tanımlanmasında moleküler profillemeyi ön plana çıkarmaktadır (1,69).

ALL tanısı; kan, kemik iliği veya ekstramedüller dokulardaki anormal lenfoid infiltrasyonun fenotipik özellikleri ile olgunlaşma düzeyinin belirlenmesine dayanır. Çok parametreli akım sitometri, günümüzde blastların köken aldığı hücre serisini (B veya T hücre) ve olgunlaşma basamağını belirlemede altın standart yöntemdir (70). Ekstramedüller tutulum alanları arasında santral sinir sistemi (SSS) ve testisler, hem tedavi stratejisi hem de prognoz açısından özel bir öneme sahiptir (70). Ayrıca overler, böbrekler, gastrointestinal sistem ve akciğerler de ekstramedüller tutulumun görülebildiği diğer bölgelerdir (71).

SSS tutulumunun değerlendirilmesi amacıyla tanı anında lomber ponksiyon (LP) yapılarak beyin omurilik sıvısı (BOS) protein, glukoz ve lökosit sayımı açısından değerlendirilmekte ve blast varlığı araştırılmaktadır (71,72). Günümüzde SSS tutulumu; BOS'taki lökosit sayısı, blast varlığı ve eritrosit sayısı esas alınarak üç kategoride sınıflandırılmakta, travmatik LP varlığı ise ayrı bir prognostik değişken olarak değerlendirilmektedir (71,72):

- SSS-1: BOS'ta <5 lökosit/mm³ ve sitosantrifüj incelemesinde blast bulunmaması.

- SSS-2: BOS'ta <5 lökosit/mm³ olmakla birlikte sitosantrifüj incelemesinde blast saptanması.

- SSS-3: BOS'ta ≥ 5 lökosit/mm³ ile blast saptanması ve/veya kraniyal sinir paralizisi ya da görüntülemede saptanmış kitle lezyonunun bulunması.

Travmatik LP (>10 eritrosit/mm³) ile birlikte blast saptanan olgular (TLP+), artmış SSS relaps riski ile ilişkilidir ve birçok güncel protokolde ek intratekal tedavi uygulanmasını gerektirmektedir (72).

2.1.2.5. Ayırıcı Tanı

Çocukluk çağı ALL'nin klinik ve laboratuvar bulguları, birçok hematolojik ve onkolojik hastalıkla örtüşebildiği için ayırıcı tanı geniş tutulmalıdır. Organomegali, sitopeni, ateş ve kemik eklem ağrısı gibi bulguların eşlik ettiği tabloda öncelikle enfeksiyöz hastalıklar (özellikle viral enfeksiyonlar ve kronik osteomiyelit), otoimmün hastalıklar (juvenil idiyopatik artrit, sistemik lupus eritematozus, immün trombositopenik purpura) ve kemik iliği yetmezliği sendromları (aplastik anemi, saf eritroid aplazi, konjenital nötropeni, megaloblastik anemi, miyelodisplastik sendrom, hemofagositik lenfohistiyositoz) ayırıcı tanıda düşünülmelidir (8,9).Lenfadenopati, kitle lezyonu veya sitopeni bulgularıyla başvuran hastalarda Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar; kemik iliği infiltrasyonu yapabilen solid tümörler arasında ise nöroblastom, rabdomiyosarkom, Ewing sarkomu, primitif nöroektodermal tümör, medulloblastom ve retinoblastom dışlanmalıdır (7,9).

2.1.2.6. B Hücreli ALL

Akut lenfoblastik löseminin immünofenotipik sınıflaması; lenfoblastların yüzey ve sitoplazmik antijen profiline göre European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) ve güncel DSÖ kriterlerine göre yapılmaktadır (73).

Tablo 4.ALL Sınıflandırılması (73)

Alt tip	Sıklık	İmmünofenotip	Sitogenetik / moleküler özellik	Klinik özellikler ve prognoz
Pro-B ALL	Pediatrik ALL'nin %3–4'ü	CD19+, CD22+, cCD79a+; CD10–, cIg–	KMT2A (11q23, eski MLL) yeniden düzenlenmeleri	İnfantlarda en sık görülen alt tip; KMT2A varlığı kötü prognoz göstergesidir (75).
Erken pre-B (common) ALL	Pediatrik B-ALL'de en sık alt tip	CD10+ (CALLA), CD19+; cIg–	ETV6::RUNX1 t(12;21)(p13;q22)	ETV6::RUNX1 füzyonu olumlu prognozla ilişkilendirilmiştir (73).
Pre-B ALL	Pediatrik B-ALL'nin yaklaşık %25'i	cIgμ+, CD10+, CD19+, CD22+; sIg–	TCF3::PBX1 t(1;19)(q23;p13.3)	Yüzey immünoglobulin negatifliği matür B-ALL'den ayırıcıdır (76).
Geç (transizyonel) pre-B ALL	Pediatrik ALL'nin ~%1'i	Pre-B ile matür B arasında geçiş profili	Heterojen genetik özellik	Matür B-ALL'nin öncül evresi olarak kabul edilir (73).

Matür B hücreli ALL (Burkitt)	Pediatrik ALL'nin %1–2'si	sIg+ (yüzey immünoglobulin pozitif)	MYC yeniden düzenlenmesi; t(8;14)(q24;q32)	Yeni protokollerin eklenmesi ile sağkalım belirgin iyileşmiştir (77).

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi CD (CD19, CD22, CD10, CD79a vb.): Cluster of Differentiation (Farklılaşma Kümesi) — hücre yüzeyindeki immünofenotipik belirteçler; CD10 aynı zamanda CALLA (Ortak ALL Yüzey Antijeni) olarak bilinir ; cIg / cIgμ: Sitoplazmik İmmünoglobulin (μ ağır zinciri) sIg: Yüzey İmmünoglobulini (surface Immunoglobulin); KMT2A (MLL): Lizin Metiltransferaz 2A Geni (eski adı: MLL, Karışık Soy Lösemi Geni) ;ETV6::RUNX1: ETV6 Geni — RUNX1 Geni Füzyonu [t(12;21)]

2.1.2.7. T Hücreli ALL

T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL), çocukluk çağı ALL olgularının yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır (74).T-ALL; timik öncül hücrelerde biriken genetik ve epigenetik mutasyonların, timopoez sırasında hücre çoğalması, farklılaşması, sağkalımı ve apoptozu düzenleyen normal kontrol mekanizmalarını bozması sonucu ortaya çıkan, çok basamaklı bir sürecin ürünüdür (44,75). B-ALL'ye kıyasla adölesanlarda daha sık görülmekte ve başvuru anında ekstamedüller tutulum oranı, mediastinal kitle ve lenfosit düzeyleri belirgin şekilde daha yüksek bulunmaktadır (76).

İmmünofenotipik olarak T-ALL blastları CD2, CD3 (sitoplazmik ve/veya yüzey), CD5 ve CD7 pozitifliği ile karakterizedir; bunlara ek olarak CD4, CD8 ve CD1a ekspresyonu da sıklıkla saptanır. CD1a pozitifliği kortikal timositlere özgüdür ve lenfoblastların öncül niteliğini gösterir. CD10 genellikle negatiftir (76). Erken T-hücre öncülü (early T-cell precursor, ETP) ALL, CD1a ve CD8 negatifliği, zayıf CD5 ekspresyonu ve bir ya da birden fazla miyeloid/kök hücre belirtecinin varlığı ile tanımlanan özgül bir alt tiptir ve son yıllarda prognostik önemi giderek daha iyi tanımlanmıştır (32).

T-ALL'nin genetik altyapısı oldukça heterojendir ve neredeyse tüm olgularda sitogenetik ve/veya moleküler anomaliler saptanabilmektedir (77). NOTCH1 yolağının aktive edici mutasyonları temel onkojenik mekanizmayı oluşturur ve olguların yaklaşık %50-60'ında izlenir. FBXW7'de fonksiyon kaybı mutasyonları ise hastaların yaklaşık %15-30'unda bulunmakta ve NOTCH1 yolağının uzamış

aktivasyonuna yol açmaktadır (78,79). Çocukluk çağı T-ALL olgularının yaklaşık %80'inde transkripsiyon faktör genlerini ilgilendiren kromozomal translokasyonlar saptanmaktadır. Bu onkojenik transkripsiyon faktörleri arasında TAL1, TAL2, LYL1, OLIG2, LMO1, LMO2, TLX1 (HOX11), TLX3 (HOX11L2), NKX2-1, NKX2-2, NKX2-5, HOXA gen ailesi, MYC ve MYB yer almaktadır (79,80).

Genetik anomaliler; sinyal iletim yolaklarını da etkilemektedir. PI3K-AKT yolağının temel düzenleyicisi olan PTEN'in fonksiyon kaybı mutasyonları olguların yaklaşık %5-10'unda, ABL1 geninin NUP214, EML1 veya ETV6 ile oluşturduğu füzyonlar ise olguların yaklaşık %8'inde saptanmaktadır (77). Son yıllarda yapılan yeni nesil dizileme (next-generation sequencing) çalışmaları, T-ALL'de yeni alt grupların ve yüksek riskli hasta profillerinin tanımlanmasına olanak sağlamış; özellikle NOTCH1/FBXW7 mutasyonları ile K-RAS/N-RAS ve PTEN anomalilerinin birlikte değerlendirilmesi güncel risk sınıflamasına entegre edilmiştir (81).

2.1.2.8. ALL Tedavisi

ALL, tedavi edilmez ise ölümcül bir hastalıktır. Günümüzde çocukluk çağı ALL tedavisi genellikle 2-3 yıl sürmekte ve indüksiyon, konsolidasyon, idame gibi temel basamaklardan temel basamaktan oluşmaktadır (9). Temel basamaklara ek koruyucu SSS tedavi verilmektedir. Yüksek riskli hastalığı ya da tedavi sonrası persistan minimal rezidüel hastalığı (MRH) olan hastalarda, konsolidasyon sonrasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) planlanmaktadır (9,82).

Bu protokoller sayesinde yüksek gelirli ülkelerde çocukluk çağı ALL'sinde beş yıllık genel sağkalım oranı yüzde doksanın üzerine ulaşmıştır (26,28). 1970'li yıllarda yaklaşık %34 olan bu oran, 1990'lı yıllardan itibaren özellikle BFM (Berlin-Frankfurt-Münster), COG (Children's Oncology Group), DFCI, NOPHO ve UKALL gibi uluslararası iş birliği gruplarının geliştirdiği protokoller sayesinde kademeli olarak yükselmiştir (7,83). Buna karşın düşük ve orta gelirli ülkelerde 5 yıllık genel sağkalım

%65-70 düzeyinde kalmakta olup bu farkın temel nedenlerinin tedaviye ulaşım olduğu düşünülmektedir (83).

Hastanın tanı anındaki yaşı, başvuru anındaki lökosit sayısı, immünofenotip, sitogenetik ve moleküler anomaliler ile tedaviye erken yanıt (steroid ön tedavisine yanıt ve MRH düzeyi) risk grubunu belirleyen başlıca değişkenlerdir ve tedavi yoğunluğunun seçimini yönlendirmektedir (9,84,85).Ulusal ve uluslararası düzeyde farklı kemoterapi protokolleri uygulanmakla birlikte, tüm protokollerin ortak hedefi tam remisyonun sağlanması ve sürdürülmesidir.

İndüksiyon tedavisi, tedavinin ilk basamağını oluşturur. Tümör yükünü ortadan kaldırarak normal hematopoezin yeniden sağlanmasını ve morfolojik tam remisyonun elde edilmesini amaçlar. Standart indüksiyon rejimleri; bir glukokortikoid (prednizon veya deksametazon), antrasiklin (daunorubisin/doksorubisin), vinkristin ve L-asparaginaz kombinasyonunu içerir (9).

Güncel protokollerin çoğunda indüksiyonun ikinci fazında sitozin-arabinozid (Ara-C), 6-merkaptopürin ve siklofosfamid de yer almaktadır. Konsolidasyon tedavisi; sitarabin, yüksek doz metotreksat (≥500 mg/m²), vinkristin, asparaginaz, 6-merkaptopürin ve glukokortikoidlerin değişen kombinasyonlarda ve genellikle iki haftalık aralarla uygulandığı bir dizi kısa kemoterapi bloğunu içerir.BFM temelli protokollerde bu evrenin süresi standart risk (SR) ve orta risk (IR) gruplarında yaklaşık 8 hafta, yüksek risk (HR) grubunda ise 9 hafta kadar olabilmektedir (86). Konsolidasyonu takiben, indüksiyona benzer ilaçların kullanıldığı geç intensifikasyon (yeniden indüksiyon) evresi uygulanır.

Relaps gelişiminin önlenmesi amacıyla tüm hastalara uygulanan protokole göre yaklaşık 1,5-2 yıl süren idame tedavisi verilmektedir. İdame rejiminin temelini günlük oral 6-merkaptopürin ile haftalık oral/intramusküler metotreksat tedavisi oluşturmakta; bu tedaviye belirli aralıklarla vinkristin ve kortikosteroid eklenebilmektedir (87,88).

Günümüzde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi en güçlü bağımsız prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. Minimal rezidüel hastalık (MRH); morfolojik tam remisyona ulaşıldığı kabul edilen hastalarda yüksek duyarlıklı yöntemlerle saptanan rezidüel hastalık varlığını ifade eder (89). MRH; indüksiyon sonunda (yaklaşık 33. günde) ve konsolidasyon sonunda (yaklaşık 78. günde) değerlendirilmekte olup tüm yaş ve risk gruplarında bağımsız ve güçlü bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (82,89). Yüksek riskli olarak sınıflandırılan ve/veya persistan MRH pozitifliği süren hastalar, konsolidasyon sonrasında allojenik hematopoetik kök hücre nakline yönlendirilmektedir (82,90).

2.1.3. Akut Miyeloid Lösemi

AML, çocukluk çağı akut lösemilerin yaklaşık yüzde on beş ila yirmisini kapsayan, biyolojik açıdan oldukça heterojen bir kanser grubudur (91). Destekleyici bakım olanaklarının gelişmesi, risk temelli sınıflandırmanın güncellenmesi ve yoğun kemoterapi rejimlerinin optimizasyonu ile beş yıllık genel sağkalım yaklaşık yüzde yetmişe ulaşmıştır (45,92). Çocukluk çağındaki olguların büyük çoğunluğunda AML de novo olarak ortaya çıkmakta; prognoz, tedaviye erken yanıt ile sitogenetik ve moleküler profil ile değerlendirilmektedir (93). Sınırlı hasta grubunda ise AML, önceki bir malignitenin veya miyelodisplastik sendromun (MDS) dönüşümü sonucu ikincil olarak gelişebilmektedir. Çocukluk çağı AML tanısı; sitokimya, immünofenotipleme, morfoloji ve moleküler genetik incelemelerin birlikte değerlendirilmesini gerektirir (94). Yoğun tedavilere karşın çocuk AML olgularının yaklaşık %30'unda relaps gelişmekte, hastaların %5-10'u hastalığın komplikasyonları veya tedaviye bağlı oluşan komplikasyonlar ile kaybedilmektedir (92).

2.1.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Akut lösemilerin %15-20'si AML olarak sınıflandırılmaktadır (91). AML insidansı yaşa göre belirgin farklılık göstermekte olup; bebeklik döneminde yaklaşık 100.000 canlı doğumda 1,5, 1-4 yaş arasında 100.000 çocukta 0,9, 5-9 yaş grubunda 0,4 ve 10-14 yaş grubunda 0,5 düzeyindedir. İnsidans erişkin dönemde tekrar artış göstererek 65 yaş üstü bireylerde 100.000 kişide yaklaşık 16,2 düzeyine ulaşır (95). Çocukluk çağı AML'sinin etiyopatogenezi büyük ölçüde aydınlatılamamış olsa da hastalık çoğunlukla de novo olarak ortaya çıkmaktadır. Erişkin olguların önemli bir kısmı ise önceki bir MDS ya da miyeloproliferatif neoplazi zemininde gelişmektedir (96).

Belirli kalıtsal sendromlar AML gelişme riskini artırmaktadır. Fanconi anemisi, diskeratozis konjenita, Bloom sendromu, Shwachman-Diamond sendromu, ağır konjenital nötropeni ve Li-Fraumeni sendromu gibi DNA hasar yanıtı veya ribozom biyogenezi bozukluklarıyla seyreden durumlar ile Down sendromu başlıca predispozan antitelerdir (97). Son yıllarda yeni nesil dizileme teknolojileri sayesinde TP53, RUNX1, GATA2, CEBPA, DDX41, ETV6 ve ANKRD26 gibi germline mutasyonlar, miyeloid neoplaziye yüksek kalıtsal yatkınlık oluşturan durumlar olarak tanımlanmış ve güncel DSÖ (WHO-HAEM5) ile Uluslararası Konsensus Sınıflaması (ICC 2022) tarafından ayrı bir hastalık kategorisi (germline predispozisyonla ilişkili miyeloid neoplaziler) olarak tanınmıştır (69,98). Down sendromlu çocuklarda AML'nin akut megakaryoblastik alt tipi ("miyeloid lösemi Down sendromu ile ilişkili") daha sık görülmekte; bu olgular yüksek sitarabin duyarlılığı ve mükemmel sağkalım oranlarıyla karakterizedir ve güncel sınıflamalarda ayrı bir antite olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.3.2. Tanı ve Sınıflandırma

AML tanısı; periferik kan veya kemik iliğinden elde edilen lösemik blastların immünofenotipik, morfolojik, sitokimyasal, sitogenetik ve moleküler genetik özelliklerinin bütüncül olarak değerlendirilmesine dayanır (99,100). Morfolojik olarak

Auer cisimciklerinin varlığı miyeloid kökeni desteklerken; miyeloperoksidaz (MPO), Sudan siyahı-B ve nonspesifik esteraz gibi sitokimyasal boyamalar tanıya yardımcı olmaktadır. Çok parametreli akım sitometri incelemesi, miyeloid serilere özgü belirteçlerin (CD13, CD33, CD117, MPO, CD15, CD64, CD14, CD41, CD61, glikoforin-A) değerlendirilmesi ve B/T lenfoid belirteçlerden ayırıcı tanının yapılması açısından altın standarttır (101).

Tarihsel olarak morfoloji temelli French-American-British (FAB) sınıflaması (Tablo 2), AML'nin tanımlanmasında kullanılan ilk düzenli sınıflandırmalardandır. FAB sınıflaması, AML'yi morfoloji ve sitokimyasal özelliklere göre M0-M7 alt gruplarına ayırır (Tablo 2).

Günümüzde yalnızca morfolojik kriterlere dayanan FAB sistemi, sitogenetik ve moleküler verileri tanıya entegre eden 2022 yılında yayımlanan 5. baskı Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması (WHO-HAEM5) ile büyük ölçüde yerini değiştirmiştir (97). Aynı yıl yayımlanan Uluslararası Konsensus Sınıflaması (ICC 2022) da benzer genetik temelli bir yaklaşım önermekte; ancak özellikle blast eşiği (WHO-HAEM5'te tanımlayıcı genetik anomalisi olan AML'lerde blast yüzdesi koşulu büyük ölçüde kaldırılmışken, ICC 2022'de %10 eşiği korunmaktadır) ve bazı alt tiplerin tanımlarında farklılıklar mevcuttur (102).

Güncel WHO-HAEM5 sınıflamasına göre AML temel olarak üç ana grupta toplanmaktadır: (i) Tanımlayıcı genetik anomalisi bulunan AML (RUNX1::RUNX1T1 [eski t(8;21)], CBFB::MYH11 [inv(16)/t(16;16)], PML::RARA, KMT2A yeniden düzenlenmeleri, NUP98 yeniden düzenlenmeleri, DEK::NUP214, BCR::ABL1, NPM1, CEBPA mutasyonları ve MDS ile ilişkili mutasyonlar), (ii) Farklılaşma düzeyine göre tanımlanan AML (önceki FAB alt tiplerine benzer şekilde) ve (iii) Germline yatkınlıkla ilişkili miyeloid neoplaziler (73). Özellikle çocukluk çağı AML'de daha sık görülen KMT2A yeniden düzenlenmeleri, NUP98 füzyonları (NUP98::NSD1, NUP98::KDM5A), CBFA2T3::GLIS2, BCL11B yeniden düzenlenmeleri ve UBTF tandem duplikasyonları son yıllarda kötü prognozlu

ayrı alt tipler olarak tanımlanmış ve çocukluk çağına özgü risk sınıflamasına dahil edilmiştir (103,104).Çocukluk çağı AML'sinin erişkin AML'den biyolojik ve genetik olarak farklılıklar göstermesi nedeniyle, son yıllarda çocuklara özgü sınıflama ve risk algoritmaları geliştirilmesine yönelik uluslararası çaba hız kazanmıştır (104).

2.1.3.3 Tedavi

Çocukluk çağı AML'de tedavi sonuçları son yıllarda belirgin biçimde iyileşmiş olup güncel 5 yıllık genel sağkalım oranı yüksek gelirli ülkelerde yaklaşık %70-75 düzeyine ulaşmıştır (92,105). Risk sınıflandırmasında; tanıdaki lökosit sayısı, başvuru yaşı ile tedaviye erken yanıt (özellikle ilk indüksiyon kürü sonrasındaki morfolojik remisyon ve MRH düzeyi) ,blast hücrelerinin sitogenetik ve moleküler profili, kullanılmaktadır (104,106). Çocukluk çağı AML'sinin tedavi protokolü, genellikle yüksek doz sitarabinin bir antrasiklinle (daunorubisin, idarubisin veya mitoksantron) kombine edildiği 4-5 kür yoğun kemoterapiden oluşur (91).

AML tedavisinin temel basamaklarını sitoredüksiyon ile tam remisyonun sağlandığı indüksiyon, remisyonun pekiştirildiği konsolidasyon, relapsın önlenmesi amaçlanan intensifikasyon ve seçilmiş olgularda uygulanan idame tedavileri oluşturmaktadır(105). İndüksiyonda klasik "7+3" rejimi (7 gün sitarabin, 3 gün antrasiklin) veya çocuklarda daha sıklıkla kullanılan AIE (sitarabin, idarabusin, etoposid) rejimleri ön planda olup %85-90 oranında tam remisyon sağlamaktadır (105). Konsolidasyon ve intensifikasyon tedavileri ise genellikle yüksek doz sitarabin temelli kürlerden oluşmakta ve uzun süreli hastalıksız sağkalım için kritik öneme sahiptir. İndüksiyon ve konsolidasyon sonrası tam remisyon elde edilen olgularda, risk grubu ve MRH durumuna göre allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) değerlendirilmektedir; yüksek riskli hastalarda ve uygun donör varlığında AHKHN standart tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir (97,107)

Son yıllarda FLT3-ITD pozitif olgularda sorafenib, midostaurin, gilteritinib gibi FLT3 inhibitörlerinin ve CD33 pozitif olgularda gemtuzumab, ozogamisin gibi hedefe yönelik tedavilerin konvansiyonel kemoterapiye eklenmesiyle sağkalımın anlamlı düzeyde iyileştiği gösterilmiştir (107) (108).

Akut promiyelositik lösemi (APL, eski FAB M3), t (15;17) (q24; q21) translokasyonu ve PML: RARA füzyon geninin oluşumu ile karakterize özgün bir akut miyeloid lösemi alt tipidir. APL, geçmişte yüksek erken mortalite oranı ile seyreden bir tablo iken, hedefe yönelik diferansiyasyon tedavisi olan all-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) kullanımı prognozu köklü biçimde değiştirmiştir (109,110).

ATRA, PML: RARA füzyon proteinine bağlanarak promiyelositik blastların olgunlaşmasını sağlarken; ATO, bu füzyon proteininin yıkımını ve apoptozu indükleyerek ATRA ile sin erjik bir etki göstermektedir. ATRA/ATO temelli ve büyük ölçüde kemoterapisiz tedavi rejimleri ile standart riskli APL hastalarında 2 yıllık genel sağkalım %99'a, yüksek riskli olgularda ise %95–100 düzeyine ulaşmıştır (109,111).

Güncel protokollerde antrasiklinlerin kümülatif dozunun azaltılması ve hatta standart risk grubunda tamamen kaldırılması hedeflenmektedir. Bu yaklaşım, uzun vadeli kardiyotoksisite riskinin en aza indirilmesine olanak sağlayarak özellikle çocuk hastalarda geç dönem kardiyak morbiditenin azaltılmasını amaçlamaktadır (112).

2.1.4. Tedavide Kullanılan İlaçlar ve Yan Etkileri

Modern protokollerle birlikte çocukluk çağı akut lösemilerinde uzun dönem sağkalımın belirgin biçimde iyileşmesi, dikkati zamanla kemoterapinin uzak organ

toksisitesine yöneltmiştir (113). Göz; kan-göz bariyerinin tam koruyucu olmaması, retina ve kornea gibi yapıların yüksek metabolik etkinliği ve pek çok sistemik ajanın gözyaşı ile aköz hümöre geçebilmesi nedeniyle sitotoksik tedavilerden kan dışı dokular arasında en sık etkilenenlerden biridir (114). Bu bölümde, güncel çocukluk çağı ALL ve AML rejimlerinde en yaygın kullanılan kemoterapötiklerin moleküler etki yolakları, sistemik istenmeyen etki örüntüleri ve göze ait komplikasyonları derlenmiştir (115).

2.1.4.1. Vinkristin (Vinka alkaloidleri)

Bir vinka alkaloidi olan vinkristinin temel sitotoksik etkisi, β-tübülin moleküllerine kuvvetli afiniteyle tutunmasıyla ortaya çıkar; bu bağlanma mikrotübüllerin kararlı şekilde polimerize olmasını engeller (116). Mitotik iğ aparatı oluşturulamadığı için hücreler metafazı tamamlayamaz ve programlı hücre ölümüne yönlendirilir (118). İlacın DNA üzerinde doğrudan bir hasarı yoktur; etkisi tamamen sentrozom çevresindeki mikrotübül dinamiklerinin bozulmasından kaynaklanır (116). Hem terapötik penceresinin dar olması hem de aksonal iskeletin işlevini sürdürebilmek için mikrotübüllere bağımlı olması, vinkristinin nörotoksik profilini açıklayan başlıca nedenlerdir (116).

Sistemik yan etkiler: Vinkristin tedavisinde dozu sınırlayan başlıca toksisite periferik nöropatidir. Bunun yanı sıra otonom sinir sistemi tutulumuna bağlı kabızlık, paralitik ileus, kas güçsüzlüğü, çene ve ekstremite ağrıları, miyalji ile artralji görülebilir; hipofizer salınımı etkileyen mekanizma üzerinden uygunsuz ADH salınımı sendromu (SIADH) da bildirilmiştir (116).

Göz ile ilgili yan etkiler:

İki taraflı optik nöropati: Optik sinir aksonlarındaki mikrotübül işlevinin baskılanması aksoplazmik akışı bozar ve aksonal dejenerasyonla sonuçlanır (119). Klinik tablo; renk görmede bozulma (diskromatopsi), santral skotom ve görme

keskinliğinin ilerleyici biçimde azalmasıyla karakterizedir. Bulgular hem doza hem de kümülatif maruziyet süresine bağlı olarak ağırlaşma eğilimi gösterir (117).

Pitozis ve ekstraoküler kas parezi: Üçüncü, dördüncü ve altıncı kraniyal sinirlerin etkilenmesiyle göz hareketleri kısıtlanır; klinikte şaşılık, çift görme ve oftalmopleji ortaya çıkabilir. Bu tablonun büyük kısmı tedavinin sonlandırılmasının ardından kısmen ya da tamamen gerileyebilir (116).

Kortikal körlük: Daha seyrek bir tablo olarak, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) ile örtüşen bulgular bildirilmiştir. Parieto-oksipital bölgedeki vazojenik ödem görsel algılamayı bozar ve klinikte geçici kortikal körlüğe yol açabilir (118).

Vinkristin uygulanan her hastada her kürden önce görmede azalma, renk algısında değişiklik ve çift görme yakınmaları sorgulanmalıdır. Tedavi sürecinde görme keskinliği, renk görme testleri ve görme alanı muayenelerinin yanı sıra OCT ile retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RNFL) belirli aralıklarla takip edilmelidir (117).

2.1.4.2. Metotreksat (MTX, antimetabolit)

Etki mekanizması: Folik asitin yapısal benzeri olan metotreksat, dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimine yarışmacı şekilde tutunarak dihidrofolatın tetrahidrofolata indirgenmesini engeller; bu yolak kesintiye uğradığında pürin ve timidilat öncüllerinin üretimi durur ve DNA sentezi baskılanır (119). Bu blokaj hücre döngüsünü S fazında durdurarak sitotoksik etki oluşturur (119). İntratekal uygulamanın yüksek doz intravenöz infüzyonla ($\geq$500 mg/m^2) birleştirilmesi kan-beyin bariyerinin aşılmasını sağlar ve santral sinir sistemi profilaksisinde etkili sonuç verir (119).

Sistemik yan etkiler: Klinik pratikte mukozit ve stomatit, transaminaz yüksekliği ile seyreden hepatotoksisite, yüksek dozlarda nefrotoksisite, pulmoner toksisite ve lökoensefalopatiye kadar uzanabilen nörotoksik tablolar metotreksatın bilinen sistemik yan etkileri arasındadır (120).

Göz ile ilgili yan etkiler:

Göz yüzeyi tahrişi ve kuru göz benzeri semptomlar: Sistemik dolaşımdan gözyaşı bezine geçen metotreksat, gözyaşı filminde birikim göstererek kornea ve konjonktiva epiteli üzerinde doğrudan irritan etki oluşturur ve gözyaşı film tabakasının stabilitesini bozar (121).

Kornea epitel hasarı: Limbustaki epitel kök hücrelerinin ve bazal kornea epitelinin çoğalması metotreksat tarafından engellenirken aynı hücrelerde apoptotik süreçler tetiklenir. Yüksek doz intravenöz infüzyonların ardından punktat epitel erozyonları, fotofobi ve yüzeysel punktat keratit klinik tabloları bildirilmiştir (121).

Oküler yüzey yakınmaları yüksek doz MTX uygulamasından sonraki 5-10 gün içinde belirebilir. Bu pencere boyunca koruyucusuz yapay gözyaşı damlaları ve gerekli durumlarda topikal kortikosteroid uygulaması semptomatik rahatlama sağlar; sistemik folinik asit (lökovorin) ile yapılan kurtarma tedavisinin göz yüzeyindeki toksik etkiyi de belirgin biçimde azalttığı gösterilmiştir (121).

2.1.4.3. Kortikosteroidler (Prednizon / Deksametazon)

Etki mekanizması: Sitoplazmadaki glukokortikoid reseptörlerine bağlanan steroid molekülleri, çekirdeğe taşınarak NF-κB ve AP-1 yolakları üzerinden proinflamatuar gen transkripsiyonunu baskılar (122). Lösemik lenfoblastlarda ise mitokondriyal yoldan tetiklenen apoptoz, antilösemik etkinin moleküler temelini oluşturur (122). Deksametazonun lipofilik karakterinin daha belirgin olması, plazma proteinlerine daha az bağlanması ve kan-beyin bariyerini daha etkin geçmesi onu santral sinir sistemi profilaksisinde prednizona göre öncelikli seçenek hâline getirmektedir (122).

Sistemik yan etkileri: Çocuklarda kullanımında kan basıncı yüksekliği, kan şekeri düzensizliği, elektrolit dengesizlikleri, kemikte avasküler nekroz, davranışsal değişiklikler, bağışıklık baskılanması ve büyüme geriliği gibi sistemik yan etkiler gözlenebilir (122).

Göz ile ilgili yan etkiler*:*

Posterior subkapsüler katarakt (PSK): Steroid maruziyetinin uzun dönemdeki en sık göz komplikasyonu posterior subkapsüler katarakttır. Patogenezde lens epitel hücrelerinin posterior bölgeye göçü, oksidatif strese bağlı protein hasarı ve Na^+/K^+-ATPaz aktivitesinin baskılanması öne çıkan mekanizmalardır (123). Kümülatif doz miktarı, tedavi süresi ve eş zamanlı uygulanan kraniyal radyoterapi katarakt riskini belirgin şekilde artıran üç ana faktör olarak öne çıkmaktadır (123).

Oküler hipertansiyon ve steroid glokomu: Uzun süreli steroid kullanımı; trabeküler ağda glikozaminoglikan birikimine ve ekstrasellüler matriks yapısında değişikliklere neden olarak aköz hümörün dışa akışını yavaşlatır ve göz içi basıncını yükseltir (124). Çocukluk çağı popülasyonü, steroid yanıtı bakımından erişkinlere kıyasla daha duyarlı olup sistemik steroid alan çocukların yaklaşık üçte birinde oküler hipertansiyon gözlenebilmektedir (124).

Psödotümör serebri (idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon): Klinikte papilödem, baş ağrısı ve geçici görme kaybı atakları ile karşımıza çıkan psödotümör serebri (idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon), özellikle steroid dozunun hızlı azaltıldığı dönemlerde ortaya çıkma eğilimi gösterir (10).

Uzun süre deksametazon kullanan çocuk hastalarda başlangıçta ve ardından üç ayda bir göz içi basıncı ölçümü ile görme keskinliği değerlendirmesi yapılmalı; yılda en az bir kez yarık lamba muayenesi planlanmalıdır. Posterior subkapsüler katarakt geç dönemde de gelişebilir ve cerrahi yaklaşım mümkündür; ancak görsel gelişim çağındaki çocuklarda ambliyopiye yol açma potansiyeli nedeniyle erken tanı kritik önem taşır (124).

2.1.4.4. L-Asparaginaz (enzimatik ajan)

Etki mekanizması: Sistemik olarak uygulanan L-asparaginaz, kan dolaşımındaki L-asparagini L-aspartat ve amonyağa hidrolize ederek plazmadaki asparagin havuzunu

tüketen bir enzimdir (125). Sağlıklı hücreler kendi asparaginlerini asparagin sentaz aracılığıyla üretebildiğinden bu tükenmeden etkilenmez; oysa asparagin sentaz ifadesi düşük olan lösemik lenfoblastlar tamamen ekzojen kaynağa bağımlıdır. Bu seçici beslenme bağımlılığı protein sentezini durdurarak lenfoblastlarda apoptozu tetikler (125).

Sistemik yan etkiler: L-asparaginaz tedavisinde pankreatit, hiperglisemi, tip I aşırı duyarlılık reaksiyonları ve hepatotoksisite başlıca sistemik komplikasyonlar arasında yer alır. Antitrombin III, protein C, protein S ve fibrinojen düzeylerindeki düşüş ise pıhtılaşma sistemi dengesini bozarak hiperkoagülabilitiye zemin hazırlamaktadır (125).

Göz ile ilgili yan etkiler:

Göz damar komplikasyonları: İlacın koagülasyon sistemi üzerindeki dengeyi bozucu etkisi sonucu retinal arter veya ven oklüzyonları gelişebilir. Çocuk hastalarda bu komplikasyon çoğu kez ani başlangıçlıdır ve görme kaybı sıklıkla kalıcı olmaktadır (126).

Serebral sinüs ven trombozu ile ilişkili oküler bulgular: Pegile L-asparaginaz (PEG-asparaginaz) uygulanan çocuk olgularda superior sagittal sinüs ya da kavernöz sinüs trombozu görülebilmektedir. Klinik tablo papilödem, ekstraoküler kas parezisi ve görme kaybı şeklinde tezahür edebilir (127).

2.1.4.5. Sitarabin (Ara-C, antimetabolit)

Etki mekanizması: Sitozinin nükleozid analoğu olan sitarabin, hücreye girdikten sonra kademeli fosforilasyon reaksiyonları sonucu aktif formu olan Ara-CTP'ye çevrilir (130). Ara-CTP hem DNA polimeraz α'nın işlevini engeller hem de DNA zincirine yanlış nükleotid olarak yerleşir; bu sahte yerleşim replikasyonu durdurur, çift sarmal kırılmalarının birikmesine ve apoptotik yola yönlendirilmiş hücre ölümüne neden olur (128).

Sistemik yan etkiler: Sitarabinin dozu sınırlayan en ağır yan etkisi kemik iliği aplazisidir. Bunun yanı sıra serebellar nörotoksisite, mukozit, hepatotoksisite ve kardiyojenik olmayan pulmoner ödem klinikte gözlenebilen diğer önemli komplikasyonlardır (128).

Göz ile ilgili yan etkiler:

Sitarabin kaynaklı toksik keratopati: Yüksek doz sitarabin uygulamalarında en sık karşılaşılan göz komplikasyonu toksik keratopatidir (128). Bazal kornea epitelinde DNA sentezinin baskılanması epitel yenilenmesini bozar; klinikte fotofobi, lakrimasyon, yabancı cisim hissi ve yüzeysel punktat keratit bulguları ön plandadır (128,129).

Toksik optik nöropati ve "boğa gözü" makülopatisi: Sitarabin ve daunorubisinin birlikte uygulandığı rejimlerin ardından bilateral optik atrofi ve foveada atrofik değişiklikler tanımlanmıştır. Klinikte orta düzeyde görme keskinliği kaybı ve santral skotom gelişebilir (130).

Yüksek doz Ara-C içeren protokollerde (≥1 g/m²) her infüzyondan önce ve sırasında 4-8 saatte bir, infüzyon sonlandıktan sonra ise en az 48 saat boyunca profilaktik topikal kortikosteroid damla (deksametazon %0,1, prednizolon asetat %1 ya da loteprednol etabonat %0,5) uygulaması önerilmektedir. Bu yaklaşım sayesinde keratokonjonktivit insidansının %85-100 bandından %8-16'ya kadar gerilediği gösterilmiştir (128,131). Koruyucusuz yapay gözyaşı damlasının da semptom süresini belirgin biçimde kısalttığı bildirilmektedir (131).

2.1.4.6. Antrasiklinler (Daunorubisin / İdarubisin)

Etki mekanizması: Antrasiklinler DNA baz çiftleri arasına interkale olarak topoizomeraz II'nin DNA ile oluşturduğu kovalent kompleksin parçalanmasını

engeller; bu durum kalıcı çift sarmal kırıklarının birikmesine yol açar (132). Bunun yanı sıra redoks döngüsünden geçerek reaktif oksijen türleri üretirler ve hem DNA hem hücre zarı düzeyinde oksidatif hasara neden olurlar. Sitotoksik etkileri hücre döngüsünün belirli bir fazıyla sınırlı değildir; tüm fazlarda etkindirler (132).

Sistemik yan etkiler klinik pratikte mukozit, alopesi ve miyelosupresyonun yanı sıra kümülatif doz arttıkça riski artan kardiyomiyopati antrasiklinlerin en dikkat çeken yan etkileridir. Kardiyotoksisitenin moleküler temelinde topoizomeraz II-β'nın baskılanması ve mitokondri kaynaklı reaktif oksijen türü üretimi yer almaktadır (132).

Göz ile ilgili yan etkiler:

Toksik optik nöropati: Serbest radikal aracılı retina pigment epiteli ve optik sinir aksonlarına verilen hasar optik atrofiye yol açabilir (130).

"Boğa gözü" makülopatisi: Foveadaki atrofik değişiklikler merkezi görme keskinliğinin kaybına neden olabilir; OCT'de dış retina katmanlarının incelmesi ve elipsoid bölgenin kaybı gözlemlenebilir (130).

Retina kanaması: Eş zamanlı trombositopeniyle sinerjik biçimde yüzeysel alev görünümlü, derin nokta tarzında ya da merkezi beyaz alanlı (Roth) retinal hemorajiler izlenebilir. Antrasiklinlerin kan-retina bariyerinin geçirgenliğini artırıcı etkisi ise maküler ödem ve kistoid dejeneratif bulguların ortaya çıkmasına katkı sağlayabilir (130).

2.1.4.7. Etoposit (topoizomeraz II inhibitörü)

Etki mekanizması: Etoposit, topoizomeraz II ile DNA arasında oluşan kovalent ara ürünü stabilize ederek çift sarmal kırıklarının normal onarım yolundan geçmesini engeller. Onarılamayan DNA hasarının birikimi hücreyi G2/M fazında durdurur ve apoptoza yönlendirir (133).

Sistemik yan etkiler: Hızlı infüzyon sırasında hipotansiyon, mukozit ve miyelosupresyon gelişebilir. Daha uzun vadede 11q23 (KMT2A/MLL) translokasyonu ile ilişkili tedaviye bağlı sekonder akut miyeloid lösemi (t-AML) riski bildirilmiştir; topoizomeraz II aracılı DNA kırılmalarının yanlış onarımı bu kromozomal yeniden düzenlemenin moleküler zeminini oluşturmaktadır (133).

Göz ile ilgili yan etkiler:

Periorbital ödem: Yüksek doz etoposit infüzyonlarında ve sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonlarının bir parçası olarak periorbital ödem gözlenebilmektedir (133).

Sistemik aşırı duyarlılık sendromunun oküler bileşeni: Konjonktival hiperemi, kemozis ve göz kapağı ödemi gibi göze ait bulgular; etoposit infüzyonu sırasında ortaya çıkan bronkospazmın eşlik ettiği aşırı duyarlılık tablosunun parçası olabilir (133).

2.1.4.8. Siklofosfamid (Alkilleyici ajan)

Etki mekanizması: Oksazafosforin grubunun bir üyesi olan siklofosfamid, hastaya inaktif ön ilaç olarak verilir; karaciğerde başta CYP2B6 olmak üzere CYP3A4 izoformlarının da katkısıyla 4-hidroksisiklofosfamide oksidlenir ve bu ara ürün hücre içinde kendiliğinden aldofosfamide dönüşerek aktif sitotoksik metaboliti olan fosforamid mustard ile akroleinin açığa çıkmasını sağlar (134). Fosforamid mustard, guanin bazlarının N7 atomu üzerinden DNA molekülüne kovalent bağlanarak hem zincir içi hem de zincirler arası çapraz bağlar oluşturur; bu hasar replikasyonu durdurarak hücreyi apoptoza yönlendirir (134). Etkisinin hücre döngüsü fazından bağımsız olması, ilacın hem indüksiyon hem konsolidasyon basamaklarında yer almasının temel nedenidir (134).

Sistemik yan etkiler: Akrolein metabolitinin idrar yollarında birikmesine bağlı hemorajik sistit, mesna profilaksisi yapılmadığında en korkulan komplikasyondur.

Bunun dışında miyelosupresyon, bulantı-kusma, alopesi, kümülatif dozlarda gonadal toksisite ve infertilite, çocukluk çağı kullanımında ikincil maligniteler ile yüksek dozlarda kardiyo toksisite tabloya eşlik edebilir (134).

Göz yan etkileri:

Göz yüzeyi tahrişi ve keratokonjonktivit: Akroleinin gözyaşı bezi yoluyla göz yüzeyine ulaşması kornea ve konjonktiva epitelinde irritasyona yol açar; klinikte yanma, sulanma, blefarokonjonktivit ve punktat epitel erozyonları görülebilir (135).

Geçici görme bulanıklığı: Kende ve ark., 750 mg/m² dozunda intravenöz uygulamadan sonraki ilk 24 saat içinde geri dönüşümlü görme bulanıklığı atağının hastaların yaklaşık %17'sinde ortaya çıkabileceğini bildirmiştir (135).

Keratokonjonktivitis sicca ve nazolakrimal kanal darlığı: Stevens ve Spooner, siklofosfamidin metotreksat ve 5-florourasil ile kombine kullanıldığı rejimlerde geri dönüşümsüz nazolakrimal kanal darlığı ile epifora gelişebileceğini olgu serisi düzeyinde tanımlamış; uzun süreli kullanımda kuru göz hastalığının kalıcı hâle gelebileceği vurgulanmıştır (136).

Periorbital ödem ve oküler inflamatuar tablolar: Yüksek doz uygulamalarda göz kapağı çevresinde ödem; nadir olgularda ise ön üveit ve sklerit gibi muhtemel immün aracılı oküler enflamasyon tabloları rapor edilmiştir (135).

Tedavi süresince koruyucusuz yapay gözyaşı damlalarının profilaktik kullanımı, akrolein kaynaklı yüzey hasarının azaltılmasında destekleyici bir önlem olarak önerilmektedir (135).

2.1.4.9. 6-Merkaptopürin (6-MP, pürin analoğu antimetabolit)

Etki mekanizması: Pürin analoğu sınıfından bir antimetabolit olan 6-MP, hücre içinde hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) tarafından tioinosin monofosfata çevrilir ve ardışık fosforilasyon basamaklarıyla aktif tioguanin nükleotidleri (6-TGN) oluşturulur; bu metabolitler bir yandan de novo pürin

sentezini baskılar, diğer yandan DNA yapısına yanlış nükleotid olarak yerleşerek yanlış eşleşme onarım yolağı üzerinden apoptozu tetikler (137). 6-MP'nin etkinlik ve toksisite profili büyük ölçüde tiopürin metiltransferaz (TPMT) ve nudix hidrolaz 15 (NUDT15) gen polimorfizmlerinin belirlediği farmakogenetik özelliklere bağlıdır; özellikle TPMT eksikliği bulunan çocuklarda standart dozlarda dahi yaşamı tehdit eden miyelotoksisite gelişebilmektedir (137).

Sistemik yan etkiler*:* Pediatrik akut lenfoblastik lösemi idame tedavisinin temel bileşeni olarak uzun süreyle kullanıldığı için kümülatif yan etki profili klinik açıdan kritik öneme sahiptir; başlıca komplikasyonlar miyelosupresyon, kolestatik hepatotoksisite, mukozit, gastrointestinal intolerans ve nadir pankreatittir (138).

Göz yan etkileri:

Göz yüzeyi yakınmaları: 6-MP'nin doğrudan oküler toksisitesi seyrek bildirilmekle birlikte, kornea epitel yenilenmesinin baskılanmasına bağlı kuru göz benzeri semptomlar, fotofobi ve hafif konjonktival hiperemi tedavi sürecinde gözlenebilmektedir (138).

Skleral ikterus: Kolestatik karaciğer hasarı zemininde gelişen hiperbilirubinemi sklerada sarı renk değişikliğine yol açar; bu bulgu doğrudan oküler toksisiteden çok sistemik komplikasyonun göze ait yansımasıdır (138).

Fırsatçı oküler enfeksiyonlar: Uzun süreli immün baskılanma zemininde herpes simpleks, varisella zoster ve sitomegalovirüs (CMV) kaynaklı keratit ve retinit tablolarına eğilim artar. Mandura ve ark., COG AALL0434 protokolüyle idame tedavisi alan T-hücreli ALL'li çocuk hastada izole CMV retiniti gelişebileceğini bildirmiştir; bu olgu 6-MP içeren idame rejiminin oluşturduğu işlevsel immün baskılanmanın oküler enfeksiyon riskini artırdığını göstermektedir (139).

İdame tedavisi süresince periyodik göz muayenesi hem yüzey toksisitesinin saptanması hem de fırsatçı enfeksiyonların erken tanısı açısından değerlidir.

2.1.4.10. 6-Tioguanin (6-TG, pürin analoğu antimetabolit)

Etki mekanizması: Bir guanin analoğu olan 6-TG, HGPRT aracılığıyla doğrudan tioguanin monofosfata fosforilatlanır ve ardışık aktivasyon basamaklarıyla DNA-RNA yapısına yanlış nükleotid olarak katılan aktif metabolitlere dönüştürülür; oluşan baz çifti uyumsuzlukları yanlış eşleşme onarım sistemi tarafından tanındığında onarım girişimleri başarısız sonuçlanır ve apoptotik yolak aktive olur (140).

Sistemik yan etkiler: En karakteristik komplikasyonu hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) ile nodüler rejeneratif hiperplazidir. Toksvang ve ark.'nın sistematik derlemesi 40-60 mg/m²/gün doz aralığında uygulanan 6-TG ile çocukluk çağı ALL hastalarının %9-25'inde SOS, %2,5'inde ise nodüler rejeneratif hiperplazi geliştiğini göstermiştir; bu nedenle güncel protokollerin önemli bir kısmında 6-TG uzun süreli idame yerine yalnızca konsolidasyon dönemiyle sınırlı tutulmaktadır (143). Stanulla ve ark., kısa süreli ve düşük doz 6-TG uygulamasının dahi pediatrik ALL'de SOS riskini taşıdığını bildirmiştir (141).

Göz yan etkileri:

Epitelyal yüzey toksisitesi: 6-MP ile benzer mekanizmayla, kornea ve konjonktiva yenilenmesinin yavaşlamasına bağlı yüzeysel punktat keratit, fotofobi ve yabancı cisim hissi gelişebilir (138).

Hepatik komplikasyonların göze yansımaları: Hiperbilirubinemiye bağlı skleral ikterus ve portal hipertansiyon zemininde gelişen koagülopatiyle ilişkili subkonjonktival kanamalar gözlenebilir (140).

İmmün baskılanmaya bağlı oküler enfeksiyonlar: Uzun süreli kullanımda viral ve fungal keratit, üveit ile retinit için risk artar; bu durum 6-MP idame tedavisi sırasında bildirilen CMV retiniti olgularıyla benzer biçimde 6-TG tedavisi alan çocuk hastalarda da geçerlidir (139).

Bu hastalarda oküler bulgular hepatotoksisitenin erken klinik belirteci olarak değerlendirilmelidir.

2.2. LÖSEMİNİN GÖZ ÜZERİNE DOĞRUDAN ETKİSİ

Löseminin oküler tutulumu hem lösemik hücrelerin doğrudan infiltrasyonu hem de anemi, trombositopeni ve hiperviskozite gibi hematolojik bozuklukların dolaylı etkisiyle ortaya çıkabilir (113). Güncel sistematik derleme ve meta-analiz bulgularına göre yeni tanı almış çocukluk çağı lösemi vakalarında oküler tutulum prevalansı yaklaşık yüzde yirmi olarak raporlanmaktadır; bu bulgular kimi zaman tanı anında, kimi zaman ise remisyon döneminde relapsın ilk göstergesi olarak saptanabilmektedir (113).

2.2.1. Retinal kanama

Retinal kanama, lösemili çocuklarda en sık bildirilen fundus bulgusu olup vakaların yaklaşık yüzde onunda saptanabilmektedir (113). Trombositopeni, anemi ve hiperviskozite nedeniyle yüzeysel alev benzeri, derin nokta veya merkezinde beyaz bir alan bulunan Roth noktaları şeklinde ortaya çıkabilir (142). Roth noktalarının beyaz çekirdeği; Bu, retina kılcal damar yırtılmasının ardından gelişen fibrin-trombosit agregatlarını veya lösemik hücre kümelerini yansıtır (142).

2.2.2. Papilledema / Optik Sinir Başı Ödemi

Papilödem, lösemik infiltrasyon ya da artmış intrakraniyal basıncın bir yansıması olarak görülebilir; prognozun olumsuz seyriyle ilişkili olduğu bildirilmekte ve acil nörogörüntüleme ile intratekal tedavi planının yeniden değerlendirilmesini gerektirebilmektedir (143). Optik sinirin doğrudan lösemik infiltrasyonu, özellikle nüks vakalarında daha sık bildirilmektedir ve erken radyoterapi ve yoğunlaştırılmış kemoterapi gerektirir; gecikmiş tedavi kalıcı görme kaybına yol açabilir (144,145).

2.2.3. Kloroma (granülositik sarkom, miyeloid sarkom)

AML'ye özgü olgunlaşmamış miyeloid öncüllerden oluşan ekstramedüller bir tümördür ve vakaların yaklaşık %60'ı 15 yaşın altındaki çocuklarda görülür (146). Orbitaya yayıldığında, hızla ilerleyen proptozis, göz kapağı şişmesi, kısıtlı göz hareketliliği ve görme kaybı ile kendini gösterebilir; bazen sistemik AML'nin ilk belirtisi olarak ortaya çıkar ve erken tanı için çocukluk çağı orbital kitlelelerinin ayırıcı tanısında kesinlikle dikkate alınmalıdır (146)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Etik Onay

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel, gözlemsel ve analitik bir araştırma olarak planlandı. Çalışma programı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18.04.2025 tarihinde incelenerek 09.2025.25-0366 protokol numarası ile onaylandı. Araştırma sürecinin tüm aşamaları, temel referans olarak kabul edilen Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi'nin güncel ilkelere uygun şekilde yürütüldü.

Çalışmaya alınan her olgunun ebeveyni veya yasal vasisi, kapsamı, yöntemleri, olası yararları ve riskleri, gönüllü katılım esasları ve istedikleri zaman çalışmadan çekilebilme hakları konusunda ayrıntılı olarak sözlü ve yazılı biçimde bilgilendirme ve yazılı olarak aydınlatılmış onamlar alındı. 15 yaşından büyük çocuklarda yaşlarına uygun çocuk onam formülü ile onam alındı. Katılımcılara ve ailelerine, katılımcıların çalışmaya katılmayı reddetmesinin veya istenilen aşamada çalışmadan ayrılmasının süreci ifade edildi.

3.2. Hasta seçimi

Çalışma Popülasyonu

Çalışma kapsamında, Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları -Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi kliniğinde 2012–2024 dahil olmak üzere akut lösemi tanısıyla izlenen ve tedavisi tamamlanan 300 hastadan 240

‘ına ulaşıldı. Ulaşılan, onay veren ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 95 hasta çalışmamıza katıldı.

Hastaların tanı ve tedavileri ile ilgili veriler hasta dosyalarındaki kayıtlardan ve hastane elektronik kayıt sisteminden elde edildi. Tanı; kemik iliği aspirasyonu ve trefin antibiyotiklerinin morfolojik incelemesi, çok parametreli akım sitometrisiyle immünofenotipleme, konvansiyonel G - bantlı sitogenetik analiz, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve gerekli olgularda uygulanan yeni nesil dizileme (NGS) sonuçlarının birlikte değerlendirilmesiyle, Dünya Sağlık Örgütü 2022 hematolojik malignite sınıflandırması (WHO - HAEM5) esas olarak kesinleştirildi(147).

Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya alınmak için aşağıdaki kriterlerin tüm kurallarına uyulması zorunlu tutuldu:
- Tanı esnasında 0–18 yaş aralığında olmak
- DSÖ 2022 kriterlerine göre ALL veya AML tanısı almış olmak
- İndüksiyon ve konsolidasyonu tamamlamış olmak ; ayrıca XX hafta idame tedavisi tamamlanmış olmak
- Oftalmolojik muayeneye iş birliği sağlayabilecek nöromotor ve yöntemlere sahip olmak
- Ebeveyn veya yasal vasinin yazılı olarak aydınlatılmış onamı verilmiş olması

Dışlama Kriterleri

Aşağıdaki maddelerin en az birinin varlığı halinde hasta çalışmaya alınmadı :
- Lösemi tanısı öncesinde mevcut konjenital veya edinilmiş oküler hastalık öyküsü (örneğin konjenital katarakt, glokom, retinal distrofi, ambliyopi , şaşılık vb.)
- Oküler bulguya yol açma riski olan bireylerin sistemik hastalık varlığı (bunların diyabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon, otoimmün hastalık, nörofibromatozis vb.)
- Tanı öncesinde herhangi bir göz cerrahisi öyküsünün ortaya çıkması

- Oftalmolojik muayeneye kooperasyon sağlayamayacak seviyedeki yeterlilik veya psikomotor bozukluğu
- Ebeveyn veya yasal vasinin yazılı onam vermemesi
- Gerekli klinik veya oftalmolojik veri eksikliği nedeniyle değerlendirmeye alınamayan olgular

3.3. Risk Gruplandırması

Hastalar, tanı anındaki klinik, biyolojik özellikler ve risk dağılımına göre ayrılır. Tüm olgular dahil oldukları kemoterapi protokollerine uygun olacak şekilde risk değerlendirilmesine dahil edildi. Risk ve grup değerlendirmesinde; tanı anındaki lökosit sayısı, yaş, immünofenotip (B veya T hücre kökü), sitogenetik ve genetik anomaliler, indüksiyon tedavisine erken yanıt gibi özellikler kullanıldı.

İndüksiyon tedavisi sonrası (yaklaşık 33. gün) ve konsolidasyon tedavisi sonrası (yaklaşık 78. gün) minimum rezidüel hastalık(MRH/MRD) seviyesinde; akım sitometrisi veya polimeraz zincir oranları (PCR) ortalamaların ölçümü yapıldı. Klinik bulgular ve labaratuar bulguları da göz önüne alınarak, bu veriler düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmasında kullanıldı (147).

3.4. Tedavi Protokolleri

ALL- BFM protokolü: Pre - B ALL ve T - ALL tanılı standart, orta ve yüksek risk olmak üzere ayrışarak oluşturulur. Protokol; prednizon/deksametazon, vinkristin , L - asparaginaz ve daunorubisin içeren indüksiyon fazını takip eden, metotreksat, siklofosfomid, sitarabin ve 6- merkaptopürin kombinasyonlarından oluşan konsolidasyon, yeniden indüksiyon ve idame basamaklarını içerir.

St. Jude Total XV protokolü: Protokolün ayırt edici özellikleri; yoğun intratekal ve intravenöz yüksek doz metotreksat uygulamaları ile risk e göre oluşturulan tedavi planıdır.

- ESCP protokolü: ALL-BFM protokolü ile çok benzer olmakla birlikte ayrılıkları bulunmaktadır.

- AML - BFM 2009 ve AML - BFM 2013 protokolleri: AML tedavi protokolleridir.Yüksek doz sitarabin, daunorubisin veya idarubisin ve etoposid içeren iki protokol olarak kullanıldı.

- Burkitt - BFM protokolü: Matür B hücreli ALL (Burkitt lösemi/lenfoma) olgularında kullanıldı.

Tüm protokollerde santral sinir sistemi profilaksisi, intratekal metotreksat , sitarabin ve prednizolon tedavi gereklilikleri değerlendirilerek uygulandı. Uygun vericisi bulunan, yüksek risk özellikli ve/veya konsolidasyon sonrasında kalıcı MRH pozitif devamlığı eden hastalar allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) endikasyonu değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalarda kullanılan tedavi protokolleri Ek 7.3 de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

3.5. Oftalmolojik Değerlendirme

Tüm hastalar; Marmara Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları kliniğinde oftalmoloji alanında tek bir hekim tarafından standart bir muayeneyle değerlendirildi. Muayeneler, tanı anında lösemi tutulum varlığı ve tedavi sonrasında oluşan etkileri saptamak amacı ile yapıldı. Muayene sıralaması aynı basamaklar

izlenecek şekilde standartlaştırıldı ve evrensel oftalmolojik muayeneye uygun olarak yapıldı.

Anamnez ve Oküler Semptomlar

Muayene öncesinde her hasta için bir muayene formu oluşturuldu. Hastaların muayene esnasında olan şikayetleri değerlendirildi. Göz muayeneleri hastaların şikayetlerine göre derinleştirildi. Muayene formu standardize edildi.

Refraksiyon ve görme keskinliği değerlendirmesi

Refraksiyon ölçümleri oto refraktometre (Tonoref 3, Nidek, Japonya) ile gerçekleştirildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) için refraksiyon değerleri ile tashih yapıldı. Altı metre mesafeden yapılan EİDGK ölçümleri, Snellen tablosu kullanılarak değerlendirildi ve istatistiksel analiz amacıyla logMAR formatına dönüştürüldü.

Kırılma değerlendirmesinde; kooperasyonu yeterli olan subjektif refraksiyon, küçük çocuklarda veya kooperasyonun yetersiz olduğu olgularda sikloplejik refraksiyona kullanıldı. Siklopleji için %1 siklopentolat hidroklorür damla 5 dakika aralıkla iki kez damlatıldı ve son damladan 30 dakika sonra otomatik ve/veya subjektif refraksiyon muayenesi yapıldı. Kırma kusurları değerlendirildi.

Ön Segment Muayenesi

Yarık lamba biyomikroskopisi ile göz kapağı, konjonktiva, kornea, ön kamara ve lens sistemik olarak değerlendirildi.

Göz kapakları: Kapak kenarı eritemi ve ödemi, meibomian bezlerinde tıkanıklık, skuam, kapak boyunca teleanjiektazi ve ülserasyon varlığı incelendi; bu bulgulardan bir veya birkaçının bulunduğu durumlar blefarit olarak kaydedildi.

Konjonktiva: Bulbar ve Tarsal konjonktiva hiperemi, folikül, papilla varlığı kaydedildi.

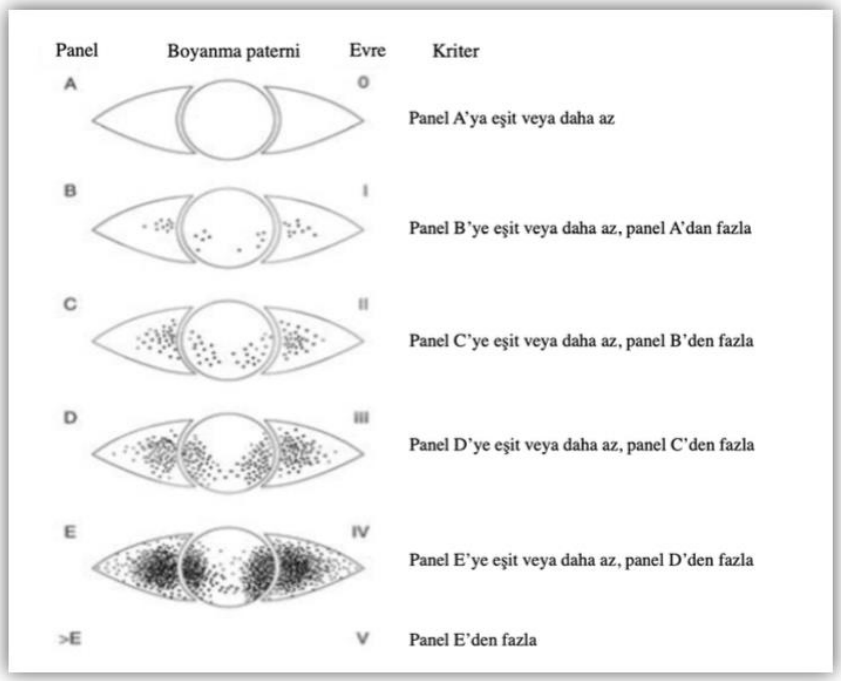
Kornea: Kornea saydamlığı, yüzey düzgünlüğü, stromal şeffaflık ve epitel bütünlüğü değerlendirildi.

- Ön kamara: Ön kamara derinliği incelendi; hücre, hipopyon varlığı sorgulandı.

- Lens: Lens saydamlığı retroillüminasyon ve direkt aydınlatma ile değerlendirildi. Katarakt ve lenste opasite varlığı kaydedildi.

Oküler yüzey boyanmasının değerlendirilmesi

Kornea ve konjonktiva boyanma paterni, fluorosein kağıtları kullanılarak oküler yüzeyin boyanmasının ardından, hastanın birkaç kez göz kırpması sağlanarak Oxford skalası ile değerlendirildi. Oxford skalası, kuru göz sendromu tanısında ve şiddetinin belirlenmesinde kullanılan evrensel bir referans olarak kabul edilmektedir. Boyanma miktarı ve dağılımı, standart referans tabloya göre evrelendirilir.* Oxford skalasına göre evre 0 ve 1 erken evre kabul edilirken; evre 2, 3, 4 ve 5 orta- ileri evre olarak değerlendirilmiştir(130).



Şekil 3: Oxford Evrelemesi (Okuler yüzey boyanmasının değerlendirilmesi)

Gözyaşı kırılma zamanı ölçümü

Gözyaşı tabakasının stabilitesini ölçmek için kullanılan bir testtir. Floresein boyası içeren steril şeritler (Fluoro Touch, Madhu, Hindistan), serum fizyolojik ile nemlendirilerek alt fornikse uygulandı. Boyanın homojen dağılımı için hastadan üç kez göz kırpması istendi. Kobalt mavisi ışığı altında, gözyaşı filminde ilk kuru noktanın oluşma süresi üç kez ölçülerek ortalaması alındı. GKZ'nin ≥ 10 saniye olması normal kabul edildi (148).

Schirmer testi: Topikal anestezi uygulanmadan, standart Schirmer şeritleri (Schirmer Tear Test Strips) alt göz kapağının temporal üçte birlik bölümüne yerleştirilip 5 dakika sonunda ıslanma mesafesi milimetre cinsinden kaydedildi. Beş milimetrenin altında değerler yetersiz göz yaşı üretim göstergesi; 10 mm ve üzeri değerler normal kabul edildi.

Menisküs yüksekliği: Alt kapak kenarı ile kornea alt kenarı arasında yer alan göz yaşı yüksekliği biyomikroskobik muayene ile ölçüldü. 0,2 mm'nin altında değerler azalmış gözyaşları rezervi olarak yorumlandı.

DEQ-5

DEQ-5 anketi, orijinal DEQ testinin sadeleştirilmiş bir versiyonu olup, özellikle semptomların ciddiyetini belirlemek ve kuru göz varlığını tespit etmek için kullanılır. * DEQ-5 testi, aşağıdaki beş ana semptomu ölçer:

Gözde rahatsızlık hissi (0-4 skala)
Gün sonunda gözde rahatsızlık hissi (0-5 skala)
Gözde kuruluk hissi (0-4 skala)
Gün sonunda gözde kuruluk hissi (0-5 skala)
Gözde yaşarma sıklığı (0-4 skala)

DEQ-5 testinde tüm soruların puanları toplanarak toplam skor hesaplandı(149).

Arka segment görüntüleme ve Kornea Kalınlığı Ölçümü

Çekime uyum sağlayabilen hastaların arka segment görüntülemeleri ve kornea kalınlığı ölçümleri, optik koherens tomografi (OCT) (Optovue Rtvue, ABD) cihazı

kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler sırasında retina sinir lifi tabakası kalınlığı (RNFL), ganglion hücre kompleksi (GCC) ve maküler parametreler cihazın standart tarama protokolleri ile değerlendirildi. Tüm çekimler aynı cihaz ile ve benzer ortam koşullarında alınarak ölçüm standardizasyonu sağlandı.

Kornea kalınlığı ölçümleri (pakimetri), cihazın ön segment analiz modülü kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir göz için elde edilen veriler kaydedildi ve istatistiksel analiz öncesinde kalite kontrolünden geçirildi.

3.6. Veri Toplama

Hastaların sosyodemografik özellikleri, tanı ve hastalık verileri, risk grupları, uygulanan tedavi protokolleri, komplikasyon ve MRH durumu ile iyileşme siklus rejimi, kümülatif ilaç dozları ve hematopoetik kök hücre nakli bilgileri; hastane elektronik kayıt sistemi ve çocuk hematoloji-onkoloji poliklinik arşiv dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Oftalmolojik muayene ise bu çalışma için standart veri toplama formülü kullanılarak prospektif olarak kayıt altına alındı. Her hastada muayene zamanının planlama protokolündeki aşama ile ayrıca belgelendi.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizör IBM SPSS İstatistikleri Windows için Sürüm 23.0 (IBM Corp., Armonk , NY, ABD) takibi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri; histogram ve Q-Q grafikleri görsel olarak Kolmogorov- Smirnov ve Shapiro - Wilk testleri ile Analitik olarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalaması ± standart sapma, normal dağılıma uymayanlar ortanca (medyan) ve çeyrekler arası

aralık (IQR) ile ifade edildi. Kategorik değişkenler sayısı ve yüzde (%) olarak sunulmaktadır.

İkiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında, normal dağılımlarını sağlayan sürekli değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), dağılım dağıtımını karşılamayanlar için Kruskal - Wallis test kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veriler için bağımsız olarak t - testi, normal dağılmayan veriler için Mann - Whitney U testi çalışıldı.Kategorik değişkenlerin karşılanmasında beklenen hücre birimlerinde ≥5 olduğu Pearson ki - kare test, <5 olduğu ise Fisher testi tercih edildi. Çoklu farklılıklarda anlamlı bulunan sonuçlar için uygun Bonferroni düzeltmesi uygulanmış post hoc testleri kaydedilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi iki yönlü p <0 ,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları görsel (histogram ve Q-Q grafikleri) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) yöntemlerle incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde; normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama ± standart sapma, normal dağılmayanlar ise ortanca ve çeyrekler arası aralık [Ortanca (IQR)] olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir.

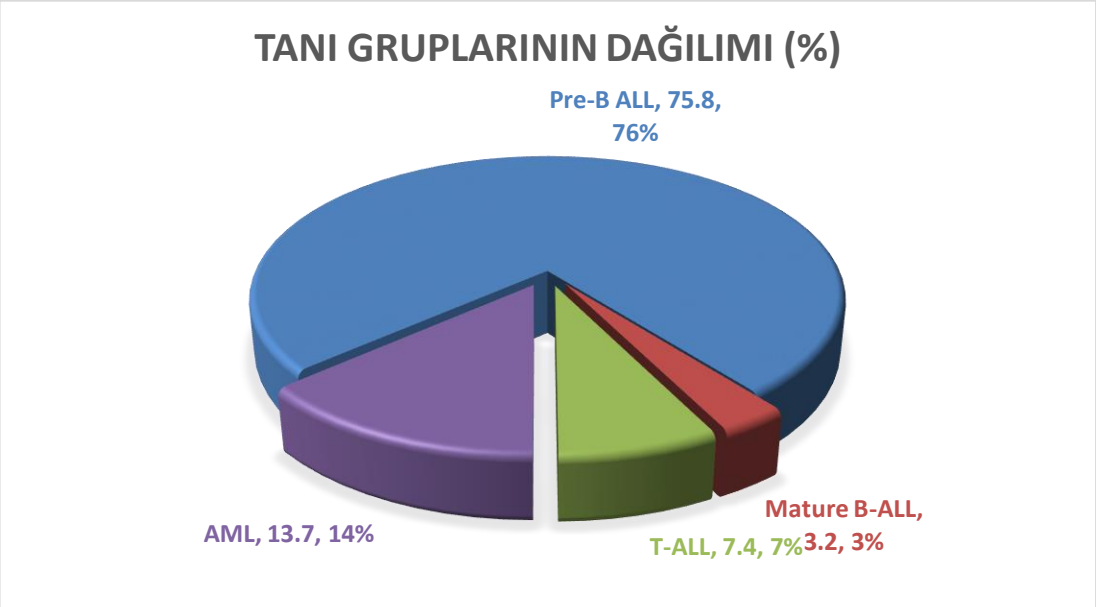
Gruplar arası karşılaştırmalarda; muayene yaşı ve belirli RNFL kadranları gibi normal dağılım sergileyen sürekli verilerin analizinde Tek Yönlü Varyans Analizi

(ANOVA) kullanılmıştır. Göz içi basıncı, Schirmer testi, gözyaşı menisküs yüksekliği, GCC ve pakimetri ölçümleri gibi normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi; iki grup kıyaslamalarında ise Mann-Whitney U testi tercih edilmiştir.

Kategorik verilerin analizinde Pearson Ki-kare veya Fisher'ın Kesinlik Testi uygulanmıştır. Gruplar arası farkın kaynağı, Bonferroni düzeltmeli post-hoc testleri ile belirlenmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

Araştırma verilerinin analizleri IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Hastaların demografik ve tanısal özellikleri incelendiğinde; muayene yaşı ortalaması 12,6 ± 4,5 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların %56,8'inin (n=54) erkek, %43,2'sinin (n=41) kız olduğu belirlenmiştir. Şekil 5 de gösterilmiştir. Tanı grupları dağılımında Pre-B ALL %75,8 (n=72) ile ilk sırada yer alırken, tedavi protokolü olarak hastaların %63,2'sine (n=60) ALL-BFM protokolü uygulanmıştır. Hastaların göz şikayeti türleri incelendiğinde ise %66,3'ünün (n=63) herhangi bir şikâyeti bulunmadığı, %13,7'sinin (n=13) miyop şikayeti olduğu saptanmıştır (Tablo 5).



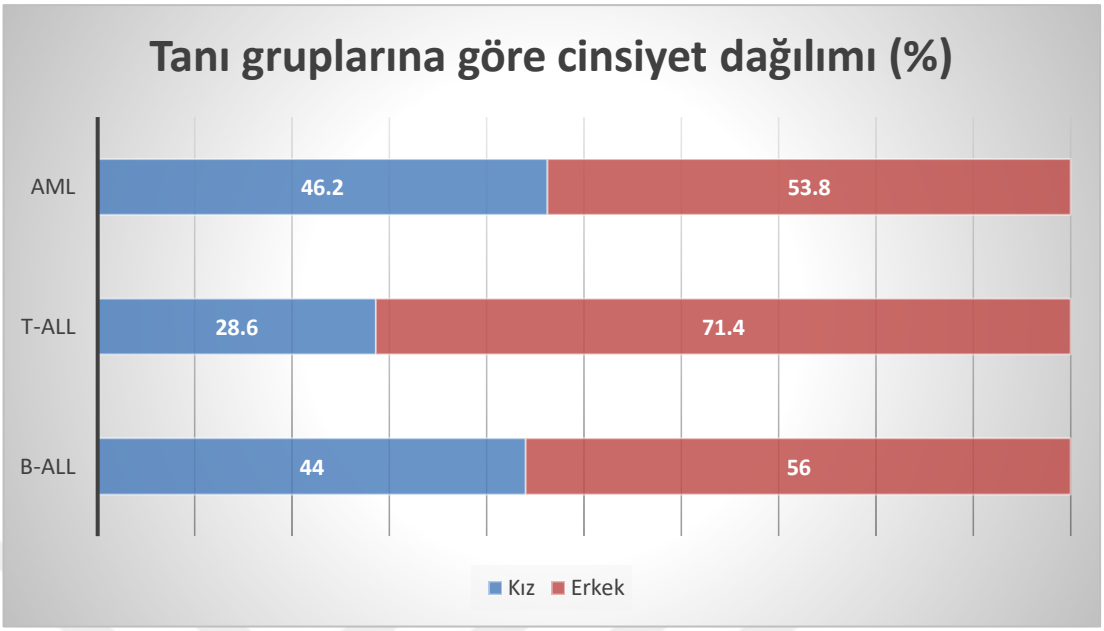
Şekil 5: Tanı grupları dağılımı

Tablo 5. Çalışma Grubunun Demografik ve Tanısal Özellikleri

	n (%)
Muayene Yaşı (Ortalama ± Standart Sapma)	12,6 ± 4,5
Cinsiyet	
Kız	41 (43,2)
Erkek	54 (56,8)

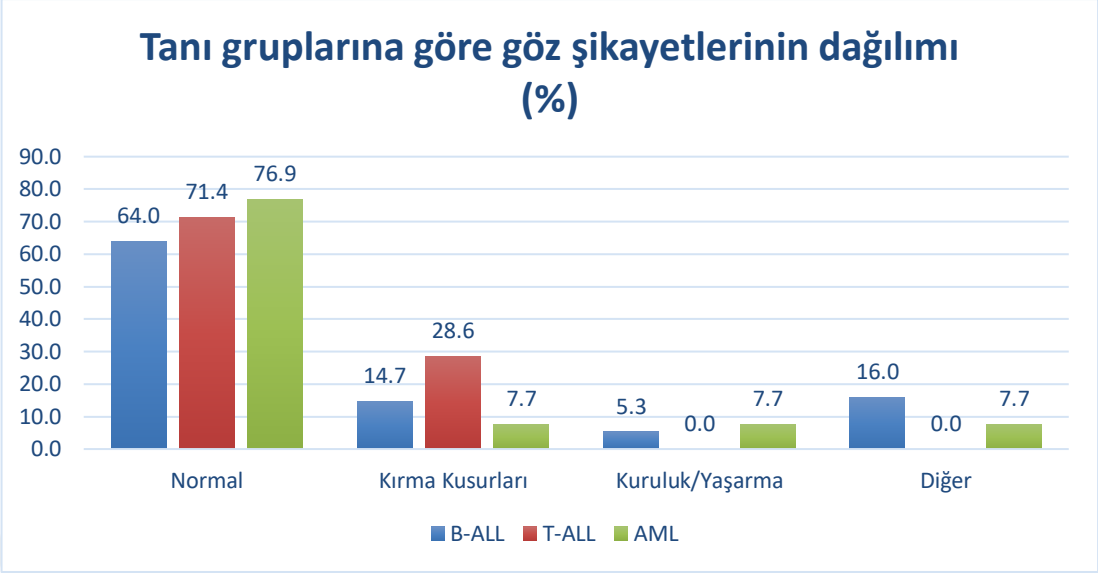
Tanı Grupları (Tablo 5 devamı)	
Pre-B ALL	72 (75,8)
T-ALL	7 (7,4)
AML	13 (13,7)
Mature B-ALL	3 (3,2)
Tedavi Protokolü	
ALL-IC BFM Protokolü	60 (63,2)
St. Jude Total XV Protokolü	13 (13,7)
ESCP Protokolü	10 (10,5)
AML-BFM 2009	5 (5,3)
AML-BFM 2013	4 (4,2)
Burkitt-BFM	3 (3,2)
Göz Şikayeti Türü	
Normal	63 (66,3)
Kırma Kusuru	14 (14,8)
Kuruluk / Yaşarma	5 (5,3)
Diğer	13 (13,7)

n: Hasta/olgu sayısı %: Yüzde p: p değeri (istatistiksel anlamlılık düzeyi; p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir) Ort. ± SS: Ortalama ± Standart Sapma IQR: Çeyrekler Arası Aralık (Interquartile Range) — ortanca ile birlikte sunulur ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi AML: Akut Miyeloid Lösemi B-ALL / T-ALL: B Hücreli / T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi ALL-IC BFM / ALL-BFM: Berlin-Frankfurt-Münster Akut Lenfoblastik Lösemi Protokolü AML-BFM: Berlin-Frankfurt-Münster Akut Miyeloid Lösemi Protokolü ESCP: Pediatrik Hematoloji-Onkoloji ALL Protokolü ALL-BFM-ESCP / ALL-BFM-ALLIC: ALL-BFM ve ESCP protokolü uygulanan hastaların birleştirilmiş karşılaştırma grubu AML-PP: AML-BFM 2009 ve AML-BFM 2013 protokollerinin birleştirilmiş grubu (AML Pediatrik Protokolü)



Şekil 6: Tanı grupları cinsiyet dağılımı

Hastaların klinik göz muayenesi bulguları incelendiğinde; tanı sırasında muayenede lösemik infiltrasyon varlığı oranı %3,2 (n=3) olarak saptanmıştır. Çalışma kapsamında yapılan muayenelerde korneal boyanma varlığı sağ gözlerinde %7,4 (n=7), sol gözlerinde %8,6 (n=8) oranında görülürken, konjonktiva boyanmasına hiçbir hastada rastlanmamıştır. Hastaların %43,2'sinde (n=41) blefarit (kirpik dibi iltihabı) saptanmıştır. Gözyaşı kırılma zamanı hastaların %81,9'unda (n=77) 10 saniyenin üzerinde bulunmuştur. Fundus muayenesi bulguları incelendiğinde ise hastaların 85'inde (%90,4) sağ gözde, 86'sında (%91,5) sol gözde normal sonuç elde edilmiştir (Tablo 6).



Şekil 7: Çalışma kapsamındaki muayeneleri sırasında hastaların ,tanı gruplarına göre göz şikayetlerinin dağılımı

Tablo 6. Çalışma Grubunun Klinik Göz Muayenesi Bulguları

	n (%)
İlk Tanı Anı Muayenesinde Göz Hastalığı Varlığı	
Yok / Var	92 (96,8) / 3 (3,2)
Çalışma kapsamındaki Muayenede Korneal Boyanma Varlığı (Sağ/Sol)	
Yok / Var	87 (92,6) / 7 (7,4) (Sağ)
Yok / Var	85 (91,4) / 8 (8,6) (Sol)
Konjonktiva Boyanması (Sağ/Sol)	
Yok/Var	95 (100,0)/ 0 (0,0)
Blefarit	
Yok / Var	54 (56,8) / 41 (43,2)
Gözyaşı Kırılma Zamanı	
10 sn üzeri / 10 sn altı	77 (81,9) / 17 (18,1)
Fundus Muayenesi (Sağ/Sol)	
Normal / Anormal	85 (90,4) / 9 (9,6) (Sağ)
Normal / Anormal	86 (91,5) / 8 (8,5) (Sol)

Hastaların sayısal göz ölçümleri incelendiğinde; göz içi basınç değeri ortancası 18,0 (18,0-18,0) olarak saptanmıştır. Schirmer testi değerleri sağ gözde ortanca 10,0 (10-15) mm, sol gözde ise 10,0 (10-20) mm olarak belirlenmiştir. Gözyaşı menisküs yüksekliği ortanca 0,2 (0,2-0,3) olarak bulunmuştur. RNFL ölçümlerinde; sağ üst kadranda ortanca 107,5 (95-115), sağ alt kadranda ortalama 103,6 ± 15,2, sol üst kadranda ortalama 108,3 ± 14,2 ve sol alt kadranda ortalama 99,6 ± 13,7 değerleri saptanmıştır. GCC değerleri sağ gözde FLV için ortanca 0,6 (0,2-1,8), GLV için 4,7 (1,8-8,7); sol gözde ise FLV için ortanca 0,6 (0,2-1,3) ve GLV için 4,6 (2,2-8,9) olarak bulunmuştur. Pakimetri ölçümlerinde kornea kalınlığı sağ gözde ortanca 545 (519-571), sol gözde 543 (519-566) olarak belirlenmiştir. DEQ-5 kuru göz anketi skoru ortancası 2,0 (0,0-4,0) olarak saptanırken; OCT görüntülemede anormallik görülme oranı sağ gözde %14,1 (n=13), sol gözde ise %12,0 (n=11) olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 7. Çocukluk Çağı Akut Lösemi Tedavisi Sonrasında Göz Yan Etkileri İncelenen Çalışma Grubunun Sayısal Ölçümleri

	Ortalama ± Standart Sapma
Göz İçi Basınç Değeri *	18,0 (18,0-18,0)
Schirmer Sağ / Sol (mm) *	10,0 (10-15) / 10,0 (10-20)
Gözyaşı Menisküs Yüksekliği *	0,2 (0,2-0,3)
RNFL Sağ Üst / Alt Kadran	107,5 (95-115) * / 103,6 ± 15,2
RNFL Sol Üst / Alt Kadran	108,3 ± 14,2 / 99,6 ± 13,7
GCC Sağ FLV / GLV *	0,6 (0,2-1,8) / 4,7 (1,8-8,7)
GCC Sol FLV / GLV *	0,6 (0,2-1,3) / 4,6 (2,2-8,9)

Pakimetri Sağ / Sol Kornea *	545 (519-571) / 543 (519-566)
DEQ-5 Kuru Göz Anketi Skoru *	2,0 (0,0-4,0)
OCT Görüntüleme Anormal, n (%)	
Sağ Göz / Sol Göz	13 (14,1) / 11 (12,0)

*Ortanca (IQR - Çeyrekler Arası Aralık) sunulmuştur.
n: Hasta/olgu sayısı %: Yüzde p: p değeri (istatistiksel anlamlılık düzeyi; p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir) Ort. ± SS: Ortalama ± Standart Sapma IQR: Çeyrekler Arası Aralık (Interquartile Range) — ortanca ile birlikte sunulur mmHg: Milimetre Cıva (göz içi basıncı birimi) mm: Milimetre (Schirmer testi, menisküs yüksekliği birimi) sn: Saniye (gözyaşı kırılma zamanı birimi) GKZ: Gözyaşı Kırılma Zamanı RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakası (Kalınlığı) GCC: Ganglion Hücre Kompleksi FLV: Fokal Kayıp Hacmi (Focal Loss Volume) GLV: Global Kayıp Hacmi (Global Loss Volume) OCT: Optik Koherens Tomografi

Hastaların tanı gruplarına göre demografik özellikleri ve klinik başvuru bulguları incelendiğinde; muayene yaşı, cinsiyet dağılımı, ilk muayenede hastalık varlığı ve göz şikayeti türleri açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 8. Tanı Gruplarına Göre Demografik Özellikler ve Klinik Başvuru Bulguları

	B-ALL (n=75)	**T-ALL (n=7)**	**AML (n=13)**	**p**
Muayene Yaşı (Ort. ± SS)	12,2 ± 4,5	14,0 ± 4,4	14,1 ± 4,0	0,247[a]
Cinsiyet				
Kız, n (%)	33 (44,0)	2 (28,6)	6 (46,2)	0,861[f]
Erkek, n (%)	42 (56,0)	5 (71,4)	7 (53,8)	
İlk Muayenede Hastalık Varlığı				0,111[f]
Yok, n (%)	74 (98,7)	6 (85,7)	12 (92,3)	

Var, n (%)	1 (1,3)	1 (14,3)	1 (7,7)	
Göz Şikayeti Türü				
Normal, n (%)	48 (64,0)	5 (71,4)	10 (76,9)	
Kırma kusurları, n (%)	11 (14,7)	2 (28,6)	1 (7,7)	0,785[f]
Kuruluk/Yaşarma, n (%)	4 (5,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	
Diğer, n (%)	12 (16,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	

Ort. ± SS: Ortalama ± Standart Sapma.
[a]: ANOVA, [f]: Fisher's Exact Test.

Hastaların tanı gruplarına göre klinik göz muayenesi ve oküler yüzey bulguları incelendiğinde; korneal boyanma, göz içi basıncı, Schirmer testi değerleri, gözyaşı kırılma zamanı, DEQ-5 kuru göz skoru, blefarit varlığı ve göz dibi muayenesi bulguları açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Analiz sonuçları, tüm oküler yüzey ve klinik muayene parametrelerinin tanı gruplarına göre benzer dağılım sergilediğini göstermiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Tanı Gruplarına Göre Klinik Göz Muayenesi ve Oküler Yüzey Bulguları

	B-ALL (n=75)	**T-ALL (n=7)**	**AML (n=13)**	**p**
Korneal Boyanma (Sağ)				
Yok, n (%)	68 (91,9)	6 (85,7)	13 (100,0)	0,446[f]
Var, n (%)	6 (8,1)	1 (14,3)	0 (0,0)	
Korneal Boyanma (Sol)				0,378[f]
Yok, n (%)	66 (90,4)	6 (85,7)	13 (100,0)	

Var, n (%)	7 (9,6)	1 (14,3)	0 (0,0)	
Göz İçi Basıncı (mmHg) *	18,0 (18-18)	18,5 (18-19)	18,0 (18-18)	0,223[k]
Schirmer Sağ (mm) *	10,0 (10-15)	10,0 (10-25)	10,0 (8-12,5)	0,638[k]
Schirmer Sol (mm) *	10,0 (10-20)	10,0 (10-24)	10,0 (10-15)	0,871[k]
Gözyaşı Kırılma Zamanı				
10 sn üzeri, n (%)	62 (83,8)	5 (71,4)	10 (76,9)	0,554[f]
10 sn altı, n (%)	12 (16,2)	2 (28,6)	3 (23,1)	
DEQ-5 Kuru Göz Skoru *	1,0 (0-4)	2,0 (1-3)	2,0 (0-5)	0,755[k]
Blefarit				
Yok, n (%)	43 (57,3)	4 (57,1)	7 (53,8)	>0,999[f]
Var, n (%)	32 (42,7)	3 (42,9)	6 (46,2)	
Göz Dibi Muayenesi (Sağ)				
Normal, n (%)	67 (90,5)	7 (100,0)	11 (84,6)	0,662[f]
Anormal, n (%)	7 (9,5)	0 (0,0)	2 (15,4)	
Göz Dibi Muayenesi (Sol)				
Normal, n (%)	69 (93,2)	6 (85,7)	11 (84,6)	0,260[f]
Anormal, n (%)	5 (6,8)	1 (14,3)	2 (15,4)	

*Ortanca (IQR - Çeyrekler Arası Aralık) sunulmuştur.
[k]: Kruskal Wallis, [f]: Fisher's Exact Test.
n: Hasta/olgu sayısı %: Yüzde p: p değeri (istatistiksel anlamlılık düzeyi; p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir) Ort. ± SS: Ortalama ± Standart Sapma IQR: Çeyrekler Arası Aralık (Interquartile Range) — ortanca ile birlikte sunulur mmHg: Milimetre Cıva (göz içi basıncı birimi) mm: Milimetre (Schirmer testi, menisküs yüksekliği birimi) sn: Saniye (gözyaşı kırılma zamanı birimi) GKZ: Gözyaşı Kırılma Zamanı DEQ-5: Kuru Göz Anketi-5 (Dry Eye Questionnaire-5)

Hastaların tanı gruplarına göre yapılan retina sinir lifi tabakası (RNFL), ganglion hücre kompleksi (GCC) ve pakimetri ölçümleri incelendiğinde; RNFL sağ/sol üst ve alt kadran değerleri, GCC sağ FLV ve GLV değerleri ile sağ/sol kornea pakimetri değerleri açısından tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Benzer şekilde, OCT görüntüleme sonuçlarında saptanan normallik oranları açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 6).

Tablo 10. Tanı Gruplarına Göre Retina ve Kornea Tabakası Sayısal Analizleri (OCT, Pakimetri)

	B-ALL	**T-ALL**	**AML**	**p**
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	
RNFL Sağ Üst Kadran *	107,0 (95-114)	113,0 (106-118)	109,0 (90-119)	0,524[k]
RNFL Sağ Alt Kadran	103,2 ± 15,5	103,9 ± 16,1	106,0 ± 14,0	0,867[a]
RNFL Sol Üst Kadran	107,7 ± 14,4	114,4 ± 14,8	107,7 ± 13,0	0,499[a]
RNFL Sol Alt Kadran	99,6 ± 14,4	102,3 ± 10,5	98,2 ± 11,0	0,832[a]
GCC Sağ FLV Değeri *	0,7 (0,3-2,4)	0,9 (0,6-1,5)	0,2 (0,1-1,1)	0,244[k]
GCC Sağ GLV Değeri *	5,3 (1,8-10,7)	2,9 (1,5-8,0)	3,4 (0,8-8,7)	0,490[k]
Pakimetri Sağ Kornea *	542,5 (518-568)	541,0 (514-584)	549,0 (528-573)	0,939[k]
Pakimetri Sol Kornea *	546,0 (518-566)	531,0 (522-580)	539,0 (520-565)	0,953[k]
OCT Sol Göz Görüntüleme				>0,999[f]
Normal, n (%)	72 (98,6)	7 (100,0)	12 (100,0)	

Anormal, n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
OCT Sağ Görüntüleme				
Normal, n (%)	73 (100,0)	7 (100,0)	12 (100,0)	**
Anormal, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Ort. ± SS: Ortalama ± Standart Sapma.
*: Ortanca (IQR - Çeyrekler Arası Aralık) sunulmuştur.
**: Veri dağılımı nedeniyle hesaplanamamıştır..
[a]: ANOVA, [k]: Kruskal Wallis, [f]: Fisher's Exact Test.
RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakası (Kalınlığı) GCC: Ganglion Hücre Kompleksi FLV: Fokal Kayıp Hacmi (Focal Loss Volume) GLV: Global Kayıp Hacmi (Global Loss Volume) OCT: Optik Koherens Tomografi

Hastaların risk gruplarına göre demografik özellikleri ve klinik başvuru bulguları incelendiğinde; muayene yaşı, cinsiyet dağılımı, ilk muayenede hastalık varlığı ve göz şikayeti türleri açısından düşük, orta ve yüksek risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Analiz sonuçları, tüm demografik ve klinik parametrelerin risk grupları arasında homojen bir dağılım gösterdiğini saptamıştır (Tablo 10).

Tablo 11. Risk Gruplarına Göre Demografik Özellikler ve Klinik Başvuru Bulguları

	Standart	**Orta**	**Yüksek**	**p**
Muayene Yaşı (Ort. ±SS)	11,9 ± 4,1	13,8 ± 4,8	11,8 ± 4,4	0,121[a]
Cinsiyet				
Kız, n (%)	19 (50,0)	13 (39,4)	9 (37,5)	0,541[c]
Erkek, n (%)	19 (50,0)	20 (60,6)	15 (62,5)	
İlk Muayenede Hastalık Varlığı				0,783[f]

Yok, n (%)	36 (94,7)	32 (97,0)	24 (100,0)	
Var, n (%)	2 (5,3)	1 (3,0)	0 (0,0)	
Göz Şikayeti Türü				
Normal, n (%)	24 (63,2)	22 (66,7)	17 (70,8)	0,251[f]
Kırma kusurları, n (%)	8 (21,1)	5 (15,2)	1 (4,2)	
Kuruluk/Yaşarma, n (%)	2 (5,3)	0 (0,0)	3 (12,5)	
Diğer, n (%)	4 (10,5)	6 (18,2)	3 (12,5)	

Ort. ± SS: Ortalama ± Standart Sapma.[a]: ANOVA, [c]: Ki-Kare Testi, [f]: Fisher's Exact Test.

Hastaların risk gruplarına göre klinik göz muayenesi ve oküler yüzey bulguları incelendiğinde; korneal boyanma, göz içi basıncı, Schirmer testi sonuçları, gözyaşı kırılma zamanı, DEQ-5 kuru göz skoru, blefarit varlığı ve göz dibi muayenesi bulguları açısından düşük, orta ve yüksek risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Analiz sonuçları, tüm klinik muayene ve oküler yüzey parametrelerinin risk gruplarına göre benzer dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Risk Gruplarına Göre Klinik Göz Muayenesi ve Oküler Yüzey Bulguları

	Standart	**Orta**	**Yüksek**	**p**
Korneal Boyanma (Sağ)				
Yok, n (%)	33 (86,8)	31 (93,9)	23 (100,0)	0,182[f]
Var, n (%)	5 (13,2)	2 (6,1)	0 (0,0)	
Korneal Boyanma (Sol)				0,232[f]

Yok, n (%)	33 (86,8)	29 (90,6)	23 (100,0)	
Var, n (%)	5 (13,2)	3 (9,4)	0 (0,0)	
Göz İçi Basıncı (mmHg) *	18,0 (18-18)	18,0 (18-18)	**	0,705[m]
Schirmer Sağ (mm) *	10,0 (10-10)	10,0 (8-17,5)	10,0 (9,5-25,0)	0,909[k]
Schirmer Sol (mm) *	10,0 (10-20)	10,0 (10-15)	10,0 (10-22,5)	0,949[k]
Gözyaşı Kırılma Zamanı				0,592[c]
10 sn üzeri, n (%)	33 (86,8)	26 (78,8)	18 (78,3)	
10 sn altı, n (%)	5 (13,2)	7 (21,2)	5 (21,7)	
DEQ-5 Kuru Göz Skoru *	1,5 (0-4)	1,5 (0-4,5)	2,0 (0-4)	0,960[k]
Blefarit				
Yok, n (%)	19 (50,0)	19 (57,6)	16 (66,7)	0,432[c]
Var, n (%)	19 (50,0)	14 (42,4)	8 (33,3)	
Göz Dibi Muayenesi (Sağ)				
Normal, n (%)	35 (92,1)	30 (90,9)	20 (87,0)	0,822[f]
Anormal, n (%)	3 (7,9)	3 (9,1)	3 (13,0)	
Göz Dibi Muayenesi (Sol)				
Normal, n (%)	34 (89,5)	31 (93,9)	21 (91,3)	0,895[f]
Anormal, n (%)	4 (10,5)	2 (6,1)	2 (8,7)	

*Ortanca (IQR - Çeyrekler Arası Aralık) sunulmuştur.
**: Veri dağılımı nedeniyle hesaplanamamıştır..
[k]: Kruskal Wallis, [f]: Fisher's Exact Test [m]: Mann-Whitney U Testi.

Hastaların risk gruplarına göre yapılan retina sinir lifi tabakası (RNFL), ganglion hücre kompleksi (GCC) ve pakimetri ölçümleri incelendiğinde; RNFL sağ/sol üst ve alt kadran değerleri, sağ/sol göz GCC FLV ve GLV değerleri ile sağ/sol kornea pakimetri değerleri açısından düşük, orta ve yüksek risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Ayrıca OCT görüntüleme sonuçlarında saptanan normallik oranları açısından da risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. Risk Gruplarına Göre Retina ve Kornea Tabakası Sayısal Analizleri (OCT, Pakimetri)

	Standart	**Orta**	**Yüksek**	**p**
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	
RNFL Sağ Üst Kadran *	110,0 (97-117)	109,0 (95-116)	103,5 (93,5-110,5)	0,302[k]
RNFL Sağ Alt Kadran	103,0 ± 13,8	108,1 ± 13,9	98,0 ± 17,8	0,068[a]
RNFL Sol Üst Kadran	107,5 ± 13,8	112,3 ± 14,1	103,9 ± 14,3	0,124[a]
RNFL Sol Alt Kadran	100,5 ± 14,4	100,1 ± 12,5	97,3 ± 14,4	0,698[a]
GCC Sağ FLV Değeri *	0,5 (0,3-1,8)	0,9 (0,2-4,8)	0,4 (0,2-0,9)	0,374[k]
GCC Sağ GLV Değeri *	4,1 (1,4-8,4)	5,3 (2,2-9,2)	5,7 (1,8-9,2)	0,708[k]
GCC Sol FLV Değeri *	0,3 (0,1-1,3)	0,9 (0,2-1,8)	0,7 (0,3-1,0)	0,266[k]
GCC Sol GLV Değeri *	4,2 (1,4-7,2)	4,1 (2,2-10,6)	6,7 (2,3-10,8)	0,409[k]
Pakimetri Sağ Kornea *	551,0 (517-573)	546,0 (509-567)	538,0 (525-567)	0,728[k]
Pakimetri Sol Kornea *	540,0 (520-571)	544,0 (517-558)	545,0 (520-566)	0,873[k]
OCT Sağ Görüntüleme				**
Normal, n (%)	38 (100,0)	32 (100,0)	22 (100,0)	

Anormal, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
OCT Sol Görüntüleme				
Normal, n (%)	38 (100,0)	31 (96,9)	22 (100,0)	0,587[f]
Anormal, n (%)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	

Ort. ± SS: Ortalama ± Standart Sapma.
*: Ortanca (IQR - Çeyrekler Arası Aralık) sunulmuştur.
**: Veri dağılımı nedeniyle hesaplanamamıştır..
[a]: ANOVA, [k]: Kruskal Wallis, [f]: Fisher's Exact Test.
RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakası (Kalınlığı) GCC: Ganglion Hücre Kompleksi FLV: Fokal Kayıp Hacmi (Focal Loss Volume) GLV: Global Kayıp Hacmi (Global Loss Volume) OCT: Optik Koherens Tomografi DEQ-5: Kuru Göz Anketi-5 (Dry Eye Questionnaire-5)

Hastaların tedavi protokollerine göre demografik özellikleri ve klinik başvuru bulguları incelendiğinde; muayene yaşı açısından protokol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,025). Yapılan post hoc analizde; St. Jude protokolü uygulanan hastaların muayene yaş ortalaması (15,4 ± 4,5 yıl), ALL-BFM-ESCP protokolü uygulanan hastaların yaş ortalamasından (11,9 ± 4,3 yıl) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,028).Bu durum hastanemizde çocukluk çağı ALL tedavisinde St.Jude Total XV protokolünün 2012-2016 yılları arasında kullanılmasına,BFM-ALL prokollerinin ise 2016 yılından sonra kullanılmaya başlanmasına bağlıdır. Cinsiyet dağılımı, ilk muayenede hastalık varlığı ve göz şikayeti türleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 14. Tedavi Protokollerine Göre Demografik ve Klinik Başvuru Bulguları

	St. Jude (n=13)	**ALL-BFM-ALLIC ESCP (n=73)**	**AML-PP (n=9)**	**p**
Muayene Yaşı (Ort. ±SS)	15,4 ± 4,5	11,9 ± 4,3	13,7 ± 4,5	**0,025**[a]
Cinsiyet				
Kız, n (%)	8 (61,5)	29 (39,7)	4 (44,4)	0,342[c]
Erkek, n (%)	5 (38,5)	44 (60,3)	5 (55,6)	
İlk Muayenede Hastalık Varlığı				
Yok, n (%)	13 (100,0)	71 (97,3)	8 (88,9)	0,304[f]
Var, n (%)	0 (0,0)	2 (2,7)	1 (11,1)	
Göz Şikayeti Türü				
Normal, n (%)	9 (69,2)	47 (64,4)	7 (77,8)	
Kırma kusurları, n (%)	1 (7,7)	13 (17,8)	0 (0,0)	0,666[f]
Kuruluk/Yaşarma, n (%)	1 (7,7)	3 (4,1)	1 (11,1)	
Diğer, n (%)	2 (15,4)	10 (13,7)	1 (11,1)	

Ort. ± SS: Ortalama ± Standart Sapma.
[a]: ANOVA, [c]: Ki-Kare Testi, [f]: Fisher's Exact Test.
Düzeltilmiş post hoc p değerleri:
Muayene Yaşı: St. Jude - ALL-BFM-ESCP: 0,028, St. Jude - AML-PP: p>0,05, ALL-BFM-ESCP - AML-PP: p>0,05

Hastaların tedavi protokollerine göre klinik göz muayenesi ve oküler yüzey bulguları incelendiğinde; sağ ve sol göz korneal boyanma varlığı açısından protokol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0,05).

Yapılan post hoc analizde; St. Jude protokolü uygulanan hastalarda korneal boyanma görülme oranının (sağ gözde %30,8, sol gözde %33,3), ALL-BFM-ESCP protokolü uygulanan hastalara (sağ gözde %4,2, sol gözde %5,6) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).Bu durum kullanılan protokollerin zaman sıralamasına ve hasta yaşlarına ilişkilendirilmiştir. Göz içi basıncı, Schirmer testi değerleri, gözyaşı kırılma zamanı, DEQ-5 kuru göz skoru, blefarit varlığı ve göz dibi muayenesi bulguları açısından tedavi protokolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Çalışmamızda yapılan muayenelerde katarakt görülmemiştir.

Tablo 16. Tedavi Protokollerine Göre Klinik Göz Muayenesi ve Oküler Yüzey Bulguları

	St. Jude (n=13)	**ALL-BFM-ESCP (n=73)**	**AML-PP (n=9)**	**p**
Korneal Boyanma (Sağ)				
Yok, n (%)	9 (69,2)	69 (95,8)	9 (100,0)	**0,012[f]**
Var, n (%)	4 (30,8)	3 (4,2)	0 (0,0)	
Korneal Boyanma (Sol)				
Yok, n (%)	8 (66,7)	68 (94,4)	9 (100,0)	**0,020[f]**
Var, n (%)	4 (33,3)	4 (5,6)	0 (0,0)	
Göz İçi Basıncı (mmHg) *	18,5 (18-19)	18,0 (18-18)	18,0 (18-18)	0,223[k]
Schirmer Sağ (mm) *	10,0 (10-20)	10,0 (10-15)	10,0 (7,5-20,0)	0,978[k]
Schirmer Sol (mm) *	10,0 (10-25)	10,0 (10-15)	12,5 (10-20,0)	0,788[k]

Gözyaşı Kırılma Zamanı				
10 sn üzeri, n (%)	9 (69,2)	62 (86,1)	6 (66,7)	0,124[f]
10 sn altı, n (%)	4 (30,8)	10 (13,9)	3 (33,3)	
DEQ-5 Kuru Göz Skoru *	1,0 (0-4)	2,0 (0-3)	4,5 (0,5-5,5)	0,536[k]
Blefarit				
Yok, n (%)	11 (84,6)	38 (52,1)	5 (55,6)	0,092[c]
Var, n (%)	2 (15,4)	35 (47,9)	4 (44,4)	
Göz Dibi Muayenesi (Sağ)				
Normal, n (%)	11 (84,6)	67 (93,1)	7 (77,8)	0,139[f]
Anormal, n (%)	2 (15,4)	5 (6,9)	2 (22,2)	
Göz Dibi Muayenesi (Sol)				
Normal, n (%)	12 (92,3)	67 (93,1)	7 (77,8)	0,239[f]
Anormal, n (%)	1 (7,7)	5 (6,9)	2 (22,2)	

*Ortanca (IQR - Çeyrekler Arası Aralık) sunulmuştur.
[c]: Ki-Kare Testi.[k]: Kruskal Wallis, [f]: Fisher's Exact Test.
Düzeltilmiş post hoc p değerleri:
Korneal Boyanma (Sağ): St. Jude - ALL-BFM-ESCP: 0,011, St. Jude - AML-PP: p>0,05, ALL-BFM-ESCP - AML-PP: p>0,05
Korneal Boyanma (Sol): St. Jude - ALL-BFM-ESCP: 0,017, St. Jude - AML-PP: p>0,05, ALL-BFM-ESCP - AML-PP: p>0,05

Hastaların tedavi protokollerine göre yapılan RNFL, GCC ve pakimetri ölçümleri incelendiğinde; RNFL sağ/sol üst ve alt kadran değerleri, sağ/sol göz GCC FLV ve GLV değerleri ile sağ/sol kornea pakimetri değerleri açısından tedavi protokolü grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Benzer şekilde, OCT görüntüleme sonuçlarında saptanan normallik oranları açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 17. Tedavi Protokollerine Göre Retina ve Kornea Tabakası Sayısal Analizleri

	St. Jude (n=13)	**ALL-BFM-ESCP (n=73)**	**AML-PP (n=9)**	**p**
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	
RNFL Sağ Üst Kadran *	108,0 (102,5-113)	108,0 (93-115)	107,0 (90-119)	0,934[k]
RNFL Sağ Alt Kadran	102,5 ± 15,1	104,0 ± 15,9	102,0 ± 9,9	0,914[a]
RNFL Sol Üst Kadran	111,0 ± 13,0	108,2 ± 15,1	104,7 ± 7,0	0,663[a]
RNFL Sol Alt Kadran	99,9 ± 15,1	100,0 ± 14,0	95,9 ± 7,2	0,749[a]
GCC Sağ FLV Değeri *	0,7 (0,4-2,2)	0,7 (0,3-1,8)	0,2 (0,1-0,2)	0,178[k]
GCC Sağ GLV Değeri *	6,2 (4,1-10,7)	4,1 (1,4-8,6)	6,3 (2,0-8,7)	0,276[k]
GCC Sol FLV Değeri *	0,3 (0,1-0,9)	0,7 (0,2-1,7)	0,5 (0,3-0,6)	0,244[k]
GCC Sol GLV Değeri *	3,3 (2,2-4,2)	5,0 (2,1-10,6)	5,4 (3,0-7,0)	0,633[k]

Pakimetri Sağ Kornea *	524 (499-542)	548 (523-574)	552 (491-573)	0,085[k]
Pakimetri Sol Kornea *	520 (486-558)	548 (520-569)	536 (506-565)	0,109[k]
OCT Sağ Görüntüleme				
Normal, n (%)	13 (100,0)	71 (100,0)	8 (100,0)	**
Anormal, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
OCT Sol Görüntüleme				
Normal, n (%)	12 (92,3)	71 (100,0)	8 (100,0)	0,228[f]
Anormal, n (%)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Ort. ± SS: Ortalama ± Standart Sapma.
*: Ortanca (IQR - Çeyrekler Arası Aralık) sunulmuştur.
**: Veri dağılımı nedeniyle hesaplanamamıştır..
[a]: ANOVA, [k]: Kruskal Wallis, [f]: Fisher's Exact Test.
mmHg: Milimetre Cıva (göz içi basıncı birimi) mm: Milimetre (Schirmer testi, menisküs yüksekliği birimi) sn: Saniye (gözyaşı kırılma zamanı birimi) GKZ: Gözyaşı Kırılma Zamanı RNFL: Retina Sinir Lifi Tabakası (Kalınlığı) GCC: Ganglion Hücre Kompleksi FLV: Fokal Kayıp Hacmi (Focal Loss Volume) GLV: Global Kayıp Hacmi (Global Loss Volume) OCT: Optik Koherens Tomografi DEQ-5: Kuru Göz Anketi-5 (Dry Eye Questionnaire-5)

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı akut lösemileri, ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinin en sık alt grubunu oluşturmakta ve modern tedavi protokolleri sayesinde Türkiye'de toplam sağkalım %75-80 düzeyine ulaşmış bulunmaktadır (3). Tedavi başarısındaki bu artış hem hastalığa hem de uygulanan ajanlara bağlı oküler komplikasyonların erken tanınmasını ve uzun dönem izlenmesini, çocuk hematoloji pratiğinin ayrılmaz bir parçası hâline getirmiştir (13,17). Çalışmamızda, akut lösemi tanısı ile izlenen 95 hastanın oküler bulgularını standart oftalmolojik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle değerlendirdik; elde edilen verileri öncelikle ülkemizde yürütülmüş ve yakın zamanda yayımlanmış çalışmalarla, sonrasında ise uluslararası literatür ile karşılaştırarak yorumladık.

Hastalarımızın %75,8'i Pre-B ALL, %13,7'si AML, %7,4'ü T-ALL ve %3,2'si matür B-ALL alt grubunda tanı almış olup ortalama yaş 12,6 ± 4,5 yıl, erkek/kız oranı 1,32 olarak hesaplanmıştır. Bu dağılım, Şenol ve ark.'nın 2025 yılında yayımladıkları tek merkezli 34 yıllık seri ile uyumludur; söz konusu çalışmada da B öncül hücreli ALL en yaygın alt tip olarak öne çıkmıştır (28). Evim Sezgin ve ark.'nın 293 yeni tanı ALL hastasını içeren güncel retrospektif kohortunda B-ALL oranı %85,3, T-ALL oranı %14,7 olarak bildirilmiş, erkek hâkimiyeti (%64) ve yüksek riskli hasta payı (%26,4) çalışmamızla benzerlik göstermektedir (159). Karbuz ve ark.'nın Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'ndeki tek merkez deneyiminde de tanı dağılımının ve cinsiyet oranının benzer olduğu görülmektedir (160) .Öte yandan, Güneş ve ark.'nın Uludağ ve Dokuz Eylül üniversitelerinin verilerini birleştirerek ALL-BFM 95 protokolüyle yürüttükleri 540 hastalık çok merkezli analizde, beş yıllık olaysız sağkalım %72,3 olarak hesaplanmış ve bu bulgu protokolün ülkemizdeki uygulanabilirliğini ortaya koymuştur (161). Ayrıca, Demirkan ve ark.'nın koordine ettiği Türk Akut Lenfoblastik Lösemi Kayıt çalışması ile Öztürk ve ark.'nın İstanbul Üniversitesi'ndeki 15 yıllık izlemi, ülkemizdeki tedavi profilinin uluslararası standartlarla örtüştüğünü göstermektedir (162,163). Hastalarımızın yaş ortalamasının

görece yüksek olmasının nedeni, çalışmaya yıllar önce tanı almış ve şu an idame veya geç izlem fazında bulunan ergenlerin de dahil edilmesidir.

Tanı sırasında lösemik infiltrasyon oranımız %3,2 olarak saptanmıştır. Bu oranı veren üç hastamızdan ikisinde retinal hemoroji saptanmıştır.Türkiye'deki en kapsamlı çocukluk çağı lösemi göz çalışmalarından biri olan, Bitirgen ve ark.'nın Selçuk Üniversitesi'nde gerçekleştirdiği seride yeni tanılı çocukluk çağı lösemisinde ALL grubunun yaklaşık %20'sinde, AML grubunun ise %36'sında oküler bulgu rapor edilmiştir(164). Başkent Üniversitesi'nden Orhan ve ark.'nın 120 hastalık çalışmasında ise tanı anında %10,0, izlem boyunca toplam %34,2 oküler bulgu sıklığı bildirilmiş, AML olgularında oküler tutulumun ALL'ye göre belirgin biçimde fazla olduğu vurgulanmıştır (66). Çalışmamızdaki düşük tanı anı oranı, hızlı sevk-tanı süreçlerinin yerleşmesi, kliniğimizde yeni tanılı her hasta için standart erken oftalmoloji konsültasyonunun istenmesi, modern destek tedavinin trombositopeni ve hiperviskozite kaynaklı retinopatik bulguların daha az görülmesini sağlamıştır.

Uluslararası literatürle karşılaştırıldığında, Mahmoud ve ark.'nın Mansoura Üniversitesi'ndeki 222 olguluk serisinde oküler tutulum oranı %43,2, en sık bulgular ise retinal hemoraji (%19,8) ve Roth lekeleri (%17,1) olmuştur; aynı çalışmada AML alt grubu daha yoğun oküler bulgu sergilemiştir (165). Tunus'tan Sayadi ve ark.'nın yeni tanılı 46 hastalık prospektif kohortunda oküler tutulum %61, en sık alan ise arka segment olarak kaydedilmiştir (166). Brezilyalı de Queiroz Mendonça ve ark.'nın beş yıllık çocukluk çağı kohort çalışmasında oküler tutulum %32,7 düzeyinde rapor edilmiştir (167) . Nazzicone ve ark.'nın 2025 yılında yayımladığı 2.989 çocuk hastayı kapsayan sistematik derleme ve meta-analizinde tanı anındaki oküler tutulum prevalansı %20,32 olarak hesaplanmış; bunun büyük bölümünün asemptomatik olduğu vurgulanmıştır (115). Bu uluslararası verilerin ülkemiz çalışmalarına kıyasla yüksek seyretmesi, kohort yapısındaki yaş dağılımı, başvuru sırasındaki hastalık yükü, sevk gecikmeleri ve laboratuvar parametrelerindeki ekstrem değerler ile açıklanabilir. Ülkemizden Özdoğan ve ark.'nın çalışmasında retina hemorajisi ile en güçlü ilişki gösteren parametre olarak başlangıç trombositopenisinin işaret edilmesi (64), kohortumuzdaki düşük retinopati oranını ve agresif transfüzyon politikamızı destekler

niteliktedir. Fundus muayenesi hastaların sağ gözlerinde %90,4, hastaların sol gözlerinde %91,5 hastada normal sınırlarda saptanmış olup anormal bulgular tanı grupları arasında dengeli dağılım göstermiştir.

Çocukluk çağı akut lösemilerinde alt tipler arasındaki oftalmolojik farklılıklar, son yıllarda Türk araştırmacıların da öne çıkardığı bir konu hâline gelmiştir. Bitirgen ve ark., AML hastalarında ALL'ye kıyasla yaklaşık iki kat artmış oküler tutulum sıklığı bildirmişlerdir (164). Orhan ve ark.'nın serisinde de AML grubunda hem göz hem gastrointestinal sistem tutulumunun istatistiksel anlamlılığa yaklaşan bir eğilim sergilediği gösterilmiştir (66).Chien ve ark.'nın 2025 yılında 276 hasta üzerinde yaptığı kapsamlı çalışmada lösemik retinopati ve optik nöropati paterninin alt tipler arasında belirgin biçimde ayrıştığı; optik sinir infiltrasyonunun çoğunlukla ALL'ye, retinal hemorajilerin ise AML'ye eşlik ettiği gözlemlenmiştir(168). Çalışmamızda B-ALL, T-ALL ve AML alt grupları arasında ilk muayene bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya koyamadık ($p>0,05$). Bunun başlıca nedenleri; AML alt grubumuzun (n=13) büyük ülkemiz ve uluslararası kohortlara kıyasla küçük olması, hastaların hepsinin indüksiyon sonrası remisyon döneminde muayene edilmiş olmasıdır.

Asemptomatik göz tutulumunun çocukluk çağı lösemisinde önemli bir yer tutması, rutin oftalmolojik tarama önerisinin gerekçesini güçlendirmektedir. Nazzicone ve ark., asemptomatik oküler bulgu oranını %23,9, semptomatik bulgu oranını ise %14,75 olarak hesaplayarak yeni tanılı tüm çocukluk çağı lösemi hastalarına standart oftalmolojik değerlendirme önermiştir (115). Türkiye'den Bitirgen ve ark., Orhan ve ark. ile Demir ve ark.'nın çalışmalarında, oftalmolojik muayenenin lösemi izlem akışına entegre edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Aynı kurumumuzdan, yani Marmara Üniversitesi'nden Demir ve ark.'nın 2016 yılında yayımladıkları olgu serisinde, ALL tanılı üç çocuk hastada gelişen sitomegalovirüs retiniti vakaları sunulmuş; immün baskılanmış lösemili çocuklarda fırsatçı oküler enfeksiyonların gözden kaçırılmaması gerektiği özellikle belirtilmiştir (18). T-hücre baskılanması uzayan hastaların izleminde rutin göz muayenesini sürdürme uygulamamız bu literatür önerisiyle uyum içindedir.

Çalışmamızın belki en dikkat çekici bulgusu, tedavi protokolleri arasındaki korneal boyanma farklılığıdır: St. Jude Total XV protokolü uygulanan grupta korneal boyanma sağ gözde %30,8, sol gözde %33,3 saptanırken, ALL-BFM-ESCP grubunda bu oranlar sırasıyla %4,2 ve %5,6 olarak ölçülmüş ve aralarındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır ($p<0,05$). Bu farkın yorumlanmasında iki temel etmen göz önünde bulundurulmalıdır. İlki, kurumumuzda St. Jude Total XV'in 2012-2016 yılları arasında, ALL-BFM/ESCP'nin ise 2016 sonrası dönemde uygulanmış olmasıdır; bu durum, St. Jude grubundaki muayene yaşının (ortalama 15,4 yıl) ALL-BFM-ESCP grubundan (ortalama 11,9 yıl) anlamlı düzeyde yüksek olmasına yol açmıştır ($p=0,028$). İkincisi, oküler yüzey patolojilerinin yaşla artma eğiliminde olmasıdır; bu nedenle saptanan farkın bir bölümü kümülatif yaş etkisi ile açıklanabilir.

Total XV ve ALL-BFM/ESCP protokollerinin yapısal farklılıkları, kohortumuzda görülen oküler yüzey ayrışmasının farmakolojik zeminini güçlendirmektedir. Bu yapısal ayrım birkaç eksen üzerinden değerlendirilebilir. Birincisi , intratekal tedavinin içerik ve sıklığıdır; Total XV'de tüm risk gruplarına üçlü intratekal şema (metotreksat + sitarabin + kortikosteroid) verilmekte ve toplam 13–25 doza ulaşılmaktadır. Buna karşılık, BFM 95/2000 omurgasında standart ve orta risk hastalarda esas olarak tek ajanlı intratekal metotreksat tercih edilmekte, üçlü intratekal yalnızca yüksek risk bloklarında devreye girmektedir. İkincisi , yüksek doz sitarabin maruziyetidir; Total XV'de Reindüksiyon II döneminde standart ve yüksek risk grubundaki tüm hastalara 2 g/m² q12 saat sitarabin uygulanırken, ALL-BFM/ESCP omurgasında bu düzeyde sitarabin yalnızca yüksek risk blok 1 ve blok 3'e dahil olan hastalarda kullanılmakta, dolayısıyla SR/IR popülasyonu HD-Ara-C'ye sistematik olarak maruz kalmamaktadır. Üçüncüsü , profilaktik kraniyal radyoterapi yaklaşımıdır; Total XV bu uygulamayı tamamen terk ederken, BFM omurgası seçilmiş yüksek risk ve T-ALL alt grubunda kraniyal RT'yi koruma seçeneğini saklamaktadır. Kornea epitelinin ve gözyaşı bezinin yüksek doz metotreksat ile sitarabine duyarlı yapısı dikkate alındığında, Total XV grubundaki belirgin korneal boyanma artışının yalnız yaş kayması ile değil, aynı zamanda kümülatif HD-MTX yükünün, üçlü intratekal sıklığının ve risk grubundan

bağımsız HD-Ara-C maruziyetinin protokoller arasında oluşturduğu farmakolojik gradyentle de açıklanabileceği değerlendirilmektedir.

Modifiye Total XV protokolünün tek merkezli uygulama deneyimi Yilmaz ve ark. tarafından yayımlanmış ve düşük-orta gelirli ülkelerde uygulanabilirliği gösterilmiştir. BFM omurgasının Türkiye sonuçları ise Güneş ve ark. ve Öztürk ve ark. tarafından raporlanmıştır.

AML protokollerinde yüksek doz sitarabin kullanımı, korneal toksisite açısından bilinen bir risk faktörüdür. Mito ve ark., 2 g/m² sitarabin tedavisinin yedinci gününde santral kornea epitelinde belirgin mikrokist formasyonu sergileyen olgu sunmuştur (130). Ülkemizden Özcan ve Uçakhan, sitarabine bağlı toksik keratopatinin loteprednol etabonat %0,5 ile başarılı şekilde gerilediğini bildirmiş; bu Türk çalışması, AML hastalarımızda topikal kortikosteroid kullanımına yönelik klinik pratiğimizi kuvvetle desteklemektedir (133). Kohortumuzda AML protokolü alan grupta korneal boyanmanın yüksek bulunmaması, hasta sayısının görece düşük olması (n=9), değerlendirme zamanlamasının çoğunlukla sitarabin kürlerinin akut fazını kapsamamış olması ve kliniğimizde yüksek doz sitarabin alan tüm AML hastalarına profilaktik topikal kortikosteroid ve yağlandırıcı damla başlama pratiğimizin bir koruyucu etkisini yansıtması olası faktörlerdir (130,133).

Sitarabinin korneal toksisitesi yüksek doz uygulamayı (≥1 g/m²) takip eden ilk 7–10 günle sınırlı ve kuvvetle doza bağımlıdır; bu nedenle ajanın oküler yüzey üzerindeki etkisini saptayabilmek için muayenenin kür sırasında ya da bitiminin hemen ardından yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda AML-BFM 2009/2013 protokolü ile izlenen 9 hasta ile Total XV Reindüksiyon II'sinde HD-Ara-C alan SR/HR ALL hastaları, oftalmolojik muayene zamanı çoğunlukla yoğun blokların akut fazına denk getirilemediği için sitarabinin akut keratopati riskine dair doğrudan bir gözlem fırsatı oluşmamıştır. Nitekim AML-PP grubunda korneal boyanma oranı (sağ gözde %0, sol gözde %0) ALL-BFM-ESCP grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farksız bulunmuştur ($p>0,05$). Bu sonuç, Ara-C'nin oküler yüzey toksisitesinin akut ve geçici karakteri ile uyumlu olup; ajanın etkisinin yokluğunu değil, kohortumuzda bu etkinin yakalanması için gerekli zamansal pencerenin sağlanamamış

olduğunu yansıtmaktadır. Buna karşılık, Total XV grubunda korneal boyanmanın belirgin yüksekliği – bu grupta tüm SR/HR hastaların Reindüksiyon II'de HD-Ara-C aldığı dikkate alındığında – sitarabin kümülatif yükünün, yüksek doz metotreksat ile, dolaylı bir yansıması olarak yorumlanabilir. Bu yorum, Özcan ve Uçakhan'ın sitarabine bağlı toksik keratopatinin loteprednol etabonat ile başarılı geri dönüşünü gösterdiği yerli olgu serisiyle ve kliniğimizde HD-Ara-C alan tüm hastalarda profilaktik topikal kortikosteroid ve koruyucusuz yapay gözyaşı uygulanması pratiğimizin koruyucu rolüyle de uyumludur.

Standart, orta ve yüksek risk grupları arasında demografik özellikler, oftalmolojik muayene parametreleri ve OCT bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu sonuç, yüksek risk grubu hastaların gerek aktif hastalık gerekse yoğun kemoterapi maruziyeti nedeniyle oküler komplikasyonlara daha yatkın olabileceğine yönelik beklentinin aksine görünmekle birlikte, ülkemiz verileriyle örtüşmektedir. Evim Sezgin ve ark., yüksek riskli olmayı endokrin komplikasyon gelişimi için bağımsız öngörücü bir etmen olarak göstermiş ancak çalışmalarında oftalmolojik komplikasyonları sistemli biçimde irdelememişlerdir (159). De Queiroz Mendonça ve ark., yüksek relaps riskli olgularda oküler tutulum riskinin 1,6 kat arttığını bildirmiştir (156). Risk grupları arasında bizim çalışmamızda farkın saptanmamış olması; örneklem büyüklüğümüzün alt grupları ayırt edecek istatistiksel güce ulaşmaması, modern destek tedavinin yüksek riskli hasta profilini iyileştirmesi ve oftalmolojik muayenelerin homojen aralıklarla yapılamamış olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Oküler yüzey değerlendirmemizde gözyaşı kırılma zamanı hastaların %81,9'unda 10 saniye üzerinde, Schirmer testi sağ ve sol gözde ortanca 10,0 mm, gözyaşı menisküs yüksekliği ortanca 0,2 mm ve DEQ-5 skoru ortanca 2,0 olarak ölçülmüştür. Bu değerler birlikte değerlendirildiğinde, hastalarımızın büyük çoğunluğunda klinik olarak anlamlı kuru göz tablosu bulunmadığı; ancak %18,1 oranında gözyaşı kırılma zamanının 10 saniyenin altında olmasının oküler yüzey stabilitesinde subklinik bir bozulmaya işaret edebileceği görülmektedir. Mantelli ve ark., çocuklardaki kuru göz hastalığının uzun yıllar nadir kabul edildiğini ancak ilaç

maruziyeti, sistemik hastalıklar ve uzun süreli yüzey stresinin bu tabloyu daha sık ortaya çıkarabildiğini belirtmiştir (169). Childhood Cancer Survivor Study verilerine göre çocukluk çağı kanseri sağ kalanlarında kuru göz riski kardeşlerine kıyasla 1,9 kat artmış olup bu artışta kümülatif kortikosteroid maruziyeti bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir(170).

Çalışmamızın çocuk hematolojisi açısından belki en pratik yansıması olan bulgu, blefarit sıklığının %43,2 düzeyinde tespit edilmiş olmasıdır. Türkiye'de çocuk popülasyonunda blefarit prevalansı sağlıklı çocuklarda yaklaşık %5-10 olarak bildirilmektedir(171); dolayısıyla çalışmamızda dört kata varan yükseklik, akut lösemi tedavisi alan çocukların göz kapağı kenarı sağlığı açısından özel risk altında olduğunu açıkça göstermektedir. Bu yüksekliği açıklayan nedenler arasında; immünosupresif tedavi sırasında meibomian bez disfonksiyonuna yatkınlık, hastane yatışları sırasında kişisel hijyen güçlükleri, yatak başı bakımında göz kapağı temizliğinin geri planda kalması ve antibiyotik-antifungal kullanımının komensal flora üzerindeki etkisi sayılabilir (150,151). Bu sonuçlar, çocuk hematoloji ünitelerinde kemoterapi alan hastalara ve ailelerine yönelik göz kapağı hijyeni eğitiminin yapılandırılmış bir bakım protokolü hâline getirilmesi gerekliliğini güçlü biçimde ortaya koymaktadır.

OCT görüntülemede RNFL kalınlığı ve GCC parametreleri, tanı grupları, risk grupları ve tedavi protokolleri arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir; OCT anormallik oranı sağ gözde %14,1, sol gözde %12,0 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar, vinkristin ve metotreksat gibi nöroaksonal toksisite potansiyeli olan ajanların kohortumuzda klinik olarak belirgin nöro-oftalmolojik hasar oluşturmadığına işaret etmektedir. Lee ve ark., vinkristine bağlı bilateral optik nöropati olgusunda OCT-RNFL ve gangliyon hücre-iç pleksiform tabakasında ilerleyici incelmenin görme keskinliği kaybından önce saptanabildiğini bildirmiştir (119). Üç çocuk ALL olgusunda optik sinir infiltrasyonu ile ilişkili bulguların izlendiği güncel olgu çalışmasında, akut atak iyileştikten sonra dahi RNFL'de hafif fokal incelmenin sebat ettiği gösterilmiştir (139). Türkiye'de çocuk lösemi popülasyonunda OCT temelli RNFL ve GCC değerlendirmesinin sistematik biçimde yer aldığı çalışma sayısının oldukça sınırlı olması nedeniyle, kohortumuzun bu açıdan yerli literatüre özgün katkı

sağladığı söylenebilir Pakimetri sonuçlarımızda sağ gözde ortanca 545 µm, sol gözde 543 µm değerleri ölçülmüş; St. Jude grubunda kornea kalınlığının görece daha düşük (sağ ortanca 524 µm, sol ortanca 520 µm) olma eğilimi dikkat çekmiş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (sağ p=0,085; sol p=0,109). Bu eğilim, yüksek doz metotreksatın korneal epitelyal yenilenme üzerindeki subklinik etkisinin bir yansıması olabilir; ancak doğrulanması için daha geniş örneklemli çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızın OCT bulguları sağlıklı pediatrik popülasyonun yayımlanmış referans değerleriyle yan yana konduğunda, lösemi tanılı çocuklarımızda RNFL ve GCC ölçümlerinin normal sınırlar içinde kümelendiği görülmektedir. RNFL üst kadran kalınlığı sağ gözde 107,5 (95–115) µm, sol gözde 108,3 ± 14,2 µm; alt kadran kalınlığı sırasıyla 103,6 ± 15,2 ve 99,6 ± 13,7 µm olarak ölçülmüş olup, bu değerler RTVue platformunda 6–17 yaş aralığında yürütülmüş normatif çalışmalarda bildirilen ortalamalarla (yaklaşık 100–110 µm bandı) geniş ölçüde örtüşmektedir. Benzer şekilde GCC FLV değerleri 0,6 ile patolojik eşik kabul edilen %5'in çok altında, GCC GLV değerleri ise sağlıklı çocuklarda raporlanan üst sınır olan %5–6 bandının hemen altında saptanmıştır. Tanı, risk grubu ve tedavi protokolleri arasında RNFL ve GCC parametreleri açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir farkın bulunmaması, mevcut izlem koşullarında yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin, vinkristin ve intratekal metotreksat içeren rejimlerin nöroaksonal hasara neden olacak kalıcı bir incelme oluşturmadığını göstermektedir. Bu sonuç, klinik açıdan üç düzeyde değerlidir. Birincisi, ülkemizde çocukluk çağı lösemi popülasyonunda OCT temelli RNFL ve GCC normatif verisinin sistematik biçimde toplandığı çalışma sayısının oldukça sınırlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda; bizim verilerimiz, modern tedavi protokollerini tamamlamış pediatrik akut lösemi olgularında sayısal nöroretinal kalınlık değerlerinin sağlıklı referans aralığıyla uyumlu kaldığını gösteren bir referans kümesi sunmaktadır. İkincisi, bulguların negatif olması, vinkristin ve intratekal metotreksat gibi nöroaksonal toksisite potansiyeli olan ajanların kümülatif dozlarında kohortumuzda kullanılan rejimlerin oküler güvenlik profilinin yeterli olduğuna işaret etmektedir; bu, klinikte aileye verilen güvence açısından doğrudan kullanılabilir

bilgidir. Üçüncüsü, RNFL/GCC'de farklılaşma saptanmamış olmasına karşın St. Jude grubunda kornea pakimetresinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan incelme eğiliminin (sağ p=0,085; sol p=0,109) gözlenmesi, oküler toksisitenin bu protokolde arka segmentten ziyade ön segment (kornea epiteli ve oküler yüzey) odaklı seyrettiğini ima etmektedir. Bu gözlem, klinik izlemde RNFL/GCC takibinin yanı sıra pakimetre ve oküler yüzey değerlendirmesinin de sürdürülmesi gerektiğini desteklemektedir. Sonuç olarak, anlamlı farklılığın bulunmaması bir yokluğun değil, modern destek tedavi koşullarında nöroretinal güvenliğin korunduğunun kanıtı olarak yorumlanmalıdır.

Kohortumuzda hiçbir hastada katarakt saptanmamış olması, çocukluk çağı ALL'sinde glukokortikoidlerin oküler güvenlik profili açısından önemli bir bulgudur. Glukokortikoid ilişkili posterior subkapsüler katarakt, bu hasta grubunda görmeyi tehdit edebilen ancak tedavi edilebilir bir geç komplikasyon olarak tanımlanmaktadır (124,125). Jian ve ark.'nın 2025 derlemesinde, sistemik glukokortikoid alan çocuk nefrotik sendrom popülasyonunda 4,3 yıllık takipte %18,1 oranında glukokortikoide bağlı katarakt geliştiği bildirilmiştir (123). Yan ve ark., uzun süreli oral kortikosteroid tedavisi gören sistemik otoimmün hastalıklı 37 çocukta posterior subkapsüler katarakt sıklığını %32,4 olarak rapor etmiştir (124). Türkiye'de Orhan ve ark.'nın Başkent Üniversitesi serisinde 120 lösemili çocuktan yalnızca birinde kemoterapiye sekonder posterior subkapsüler katarakt bildirilmiş (66); Evim Sezgin ve ark.'nın 293 hastalık Uludağ kohortunda ise hiperglisemi, osteoporoz ve avasküler nekroz öne çıkmış, oftalmolojik komplikasyon belirtilmemiştir (159). Çocukluk çağı ALL tedavi protokollerindeki kümülatif prednizolon ve deksametazon dozları yüksek olmasına rağmen ülkemizdeki ve bizim kohortumuzdaki düşük katarakt insidansı; tedavi süresinin çocuklardaki nefrotik sendroma kıyasla daha kısa ve aralıklı olması, yüksek doz steroidin yalnızca indüksiyon ve reindüksiyon dönemlerinde dört hafta boyunca uygulanması, aralıklı maruziyet paterninin kümülatif lensiküler birikimi sınırlaması ve uzun dönem (>5 yıl) izlem grubunun kohortlarda yeterince temsil edilememesi ile açıklanabilir. AIEOP-BFM ALL 2000 çalışmasının deksametazonu prednizona

kıyasla artmış morbiditeyle ilişkilendirmiş olması, idame fazı dahil tüm tedavi sürecinde yıllık oftalmolojik kontrolü desteklemektedir (89,124).

Çocuk sağlığı ve hastalıkları perspektifinden bakıldığında çalışmamızın klinik çıkarımları beş başlıkta toplanabilir.

Birincisi, akut lösemi tanılı her çocuk hastaya tanı anında tam oftalmolojik muayenenin yapılması, hem asemptomatik lösemik infiltrasyonun erken yakalanması hem de tedavi öncesi OCT verilerinin elde edilmesi açısından gereklidir; bu yaklaşım, ülkemizde Bitirgen ve ark., Orhan ve ark. ve Demir ve ark. tarafından da güçlü biçimde önerilmektedir (18,66,160).

İkincisi, yüksek doz sitarabin ve yüksek doz metotreksat içeren protokollerde profilaktik topikal kortikosteroid ve yağlandırıcı damla kullanımının standart pratiğe dönüştürülmesi, akut korneal toksisiteyi belirgin şekilde azaltabilir (130,133).

Üçüncüsü, blefaritin yüksek prevalansı, hematoloji kliniklerinde yapılandırılmış göz kapağı hijyeni ve meibomian bez bakımı eğitimini zorunlu kılmaktadır (150,151).

Dördüncüsü, OCT temelli RNFL ve GCC takibi, başta vinkristin ve intratekal metotreksat olmak üzere nöroaksonal toksisite riski taşıyan ajanların kullanımı sırasında subklinik hasarı erken evrede saptama potansiyeline sahiptir (119,139).

Beşincisi, idame ve sonrası dönemde düzenli yıllık oftalmolojik muayene hem geç katarakt hem de oküler relaps açısından erken müdahale fırsatı sağlamaktadır (10,138).

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Tek merkezli ve kesitsel tasarımı, neden-sonuç ilişkisinin kurulmasını güçleştirmektedir. Toplam hasta sayısı (n=95) tüm alt grupları yeterince temsil edemeyebilir; özellikle T-ALL (n=7), Burkitt-BFM (n=3) ve AML alt grubundaki düşük örneklem büyüklüğü, gözlemlenen farklılıkların istatistiksel doğrulanmasını sınırlamış olabilir. Tedavi protokolü gruplandırmasında kullanılan zaman aralıkları (St. Jude için 2012-2016, BFM-ALL için 2016 sonrası), yaş değişkeni üzerinden bir karıştırıcı etki yaratmıştır. Türkiye'de

Bitirgen ve ark. ile Orhan ve ark.'nın daha geniş örneklemli serileriyle kıyaslandığında kohortumuz görece sınırlı olmakla birlikte, OCT temelli sayısal analiz içermesi metodolojik bir avantaj sunmaktadır (66,160). Muayenelerin kemoterapi siklusunun sabit bir gün veya fazına kilitlenememiş olması, akut toksisitelerin (örneğin sitarabin keratopatisi) saptanma şansını azaltmıştır. Son olarak, kullanılan OCT cihazının pediatrik referans veri tabanının sınırlı olması, sayısal sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunmasını gerektirmektedir.

Çocukluk çağı akut lösemisinde göz komplikasyonların doğal seyrinin daha iyi anlaşılması için, çok merkezli, prospektif ve uzun dönemli (en az 5 yıl) izlem çalışmaları planlanmalıdır. Türkiye'ye özgü olarak, Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) çatısı altında standart bir oftalmolojik değerlendirme protokolünün oluşturulması ve çok merkezli kayıt sistemine entegre edilmesi büyük önem taşımaktadır (3). Tanı anı, indüksiyon sonrası, konsolidasyon sonrası ve idame sonrası standart muayene zaman noktalarının belirlenmesi ve OCT temelli RNFL/GCC verilerinin prospektif olarak toplanması önerilmektedir. Ayrıca kümülatif kemoterapi dozları ile OCT parametreleri ve oküler yüzey skorları arasındaki dozaj-yanıt ilişkisinin değerlendirildiği kohort çalışmaları, geç dönem oküler komplikasyonların öngörülmesi açısından kritik bilgi sağlayacaktır. Blinatumomab, inotuzumab ozogamisin ve CAR-T hücre tedavileri gibi yeni jenerasyon ajanların oküler yan etkilerinin sistematik izlenmesi, güncel literatürün açıklarından biridir (78). Türkiye'de onkoloji ile oftalmoloji arasındaki disiplinler arası iş birliğinin güçlendirilmesi hem hasta sonuçlarının iyileştirilmesi hem de uluslararası literatüre özgün veri katkısı sağlanması açısından gereklidir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, Marmara Üniversitesi Çocuk Hematolojisi kliniğinde akut lösemi tanısıyla izlenen tedavileri tamamlanmış veya idame tedavinin 10. Haftasını tamamlamış 95 hastanın oküler bulguları, tam oftalmolojik muayene ve OCT görüntülemesi eşliğinde değerlendirilmiş; bulgular ülkemizden Şenol ve ark.'nın 34 yıllık seri verisi, Bitirgen ve ark.'nın Selçuk Üniversitesi serisi ile Orhan ve ark.'nın Başkent Üniversitesi serisinin oluşturduğu ulusal literatürle karşılaştırılmıştır (28,66).

Pre-B ALL %75,8, AML %13,7, T-ALL %7,4 ve matür B-ALL %3,2 dağılımıyla hastalarımızın profili Evim Sezgin ve ark.'nın 293 hastalık güncel Türk kohortuyla uyumlu bulunmuştur (159). Tanı anındaki lösemik infiltrasyon oranı %3,2; çalışma kapsamında yapılan muayenede oküler yüzeyde korneal boyanma %7,4 -8,6; konjonktival boyanma ise hiçbir hastada saptanmamıştır. En çarpıcı klinik bulgumuz blefarit prevalansının %43,2'ye ulaşmış olmasıdır; bu oran ülkemizde sağlıklı çocuk popülasyonundaki referans değerlerin yaklaşık dört katıdır. Fundus muayenesi olguların büyük çoğunluğunda normal sınırlardadır; OCT temelli RNFL ve GCC ölçümleri tanı, risk grubu ve protokol açısından benzer dağılım göstermiştir. Kohortta hiçbir katarakt vakası gözlenmemiştir. Bu durum agresif tedavi şemamız ile değerlendirilmektedir.

İstatistiksel olarak en belirgin bulgu, St. Jude Total XV protokolü uygulanan grupta korneal boyanmanın ALL-BFM-ESCP grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek seyretmiş olmasıdır.Bu fark, hem protokoller arasındaki tedavi yoğunluk farkıyla hem de iki grup arasında saptanan anlamlı yaş farkıyla (15,4 yıl karşı 11,9 yıl; p=0,028) birlikte yorumlanmalıdır. B-ALL, T-ALL, AML ve risk grupları arasında ise oftalmolojik parametrelerde anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.

Çocuk hematolojisi ve göz hastalıkları işbirliği açısından çalışmamızın pratik yansımaları şu şekilde özetlenebilir: Tanı anında baseline OCT içeren tam oftalmolojik muayene yapılmalı, yüksek doz sitarabin ve metotreksat sikluslarında profilaktik

topikal kortikosteroid ve yağlandırıcı damla kullanımı standartlaştırılmalı, blefaritin yüksek prevalansı nedeniyle göz kapağı hijyeni eğitimi rutin hasta-aile bilgilendirme paketine alınmalı, vinkristin ve intratekal metotreksat alan olgularda OCT-RNFL/GCC takibi sürdürülmeli; idame ve sonrası dönemde ise yıllık oftalmolojik kontrol kalıcı bir uygulama olarak benimsenmelidir. Aynı kurumumuzdan Demir ve ark.'nın bildirdiği ALL'de CMV retiniti olguları, bu izlem zincirinin hayati önemini desteklemektedir (18).

Çalışmamız, sınırlı örneklem ve kesitsel yapı dezavantajlarına karşın, ülkemizde çocukluk çağı akut lösemi popülasyonunda OCT temelli sayısal değerlendirmenin tedavi protokolü ve risk grubu temelinde stratifiye edildiği nadir serilerden biri olma niteliği taşımaktadır.Aynı zamanda göz üzerine uzun dönem yan etkilerin incelendiği nadir çalışmalardandır. Bu sonuçlar, Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği bünyesinde standart bir oftalmolojik izlem protokolünün oluşturulması için referans veri sağlayabilir (3); blinatumomab, inotuzumab ozogamisin ve CAR-T tedavileri gibi yeni jenerasyon ajanların oküler güvenlik profili ise gelecekteki araştırmalar için öncelikli alan olarak değerlendirilmelidir (78)

7. EKLER

7.1. PEDİATRİK AKUT LÖSEMİ – OFTALMOLOJİK İZLEM FORMU

Çocuk Hematolojisi & Göz Hastalıkları Ortak Değerlendirme

A. HASTA & B. DOKTOR NOTU (Çocukluk Sağlığı ve Hastalıkları tarafından doldurulur)			
Ad-Soyad		**Protokol No**	
Yaş / Cinsiyet		**Tarih**	
Şikayet			
Tanı	☐ Pre-B ALL ☐ T-ALL ☐ Matür B-ALL ☐ AML ☐ Diğer: _____		
Risk	☐ Standart ☐ Orta ☐ Yüksek ☐ Çok yüksek MRD: ___ İT sayısı: ____		
Protokol	☐ ALL-IC BFM ☐ St. Jude Total XV ☐ ESCP ☐ AML-BFM ☐ Burkitt-BFM ☐ ____		
Tedavi Fazı	☐ İndüksiyon ☐ Konsolidasyon ☐ Reindüksiyon ☐ İdame ☐ İdame sonrası Relaps		
Aktif KT (son 30 gün)	☐ HD-MTX ☐ IT-MTX ☐ HD-Sitarabin ☐ Vinkristin ☐ Deksametazon ☐ Prednizolon ☐ ASP		
Lab	Hgb: _____ g/dL Plt: _____ /µL WBC: _____ /µL ANC: _____ /µL Vital Bulgular : Ateş: _____ °C		

Endikasyon	☐ Tanı ☐ İndüksiyon sonrası ☐ İdame öncesi ☐ Yıllık kontrol ☐ Şikayet ☐ Relaps şüphesi ☐ Diğer: ____
Klinik soru	

C. OFTALMOLOJİK MUAYENE (Göz Hekimi tarafından doldurulur)

Muayene	**Sağ Göz**	**Sol Göz**
Kapaklar	☐ Normal ☐ Blefarit ☐ MGD ☐ Diğer:	☐ Normal ☐ Blefarit ☐ MGD ☐ Diğer:
Konjonktiva	☐ Normal ☐ Hiperemi ☐ Diğer	☐ Normal ☐ Hiperemi ☐ Diğer
Kornea (Floresein)	Üst-N: __ Üst-T: __ Alt-N: __ Alt-T: __ Toplam: ____	Üst-N: __ Üst-T: __ Alt-N: __ Alt-T: __ Toplam: ____
Schirmer / TBUT / Menisküs	___ mm / ___ sn / ___ mm	___ mm / ___ sn / ___ mm
Görme Keskinliği (ORM / Tashihsiz / Tashihli)	____ / ____ / ____	____ / ____ / ____
GİB (Apl/Pnö, mmHg)		
Oxford Skoru (Kornea / Konj)	____ / ____	____ / ____

OCT — RNFL / GCC / Pakimetri (µm)	____ / ____ / ____	____ / ____ / ____
Lens / Katarakt	☐Saydam ☐ PSC ☐ Diğer	☐ Saydam ☐ PSC ☐ Diğer
Fundus	☐ Normal ☐ Hemoraji ☐ Roth ☐ Disk ödemi ☐ İnfiltrat ☐ Diğer:	☐ Normal ☐ Hemoraji ☐ Roth ☐ Disk ödemi ☐ İnfiltrat ☐ Diğer:
İlave görüntüleme	☐ Fundus foto ☐ CCM ☐ Meibografi ☐ FFA ☐ OCT-A	**DEQ-5 toplam: ____ / 22 (≥6 pozitif tarama)**

D. RİSK SİNYALLERİ / Hematolojiye ACİL bildirim

☐ Aktif lökemik infiltrasyon	☐ Optik disk ödemi (MSS!)	☐ Vitreus / subhyaloid hemoraji
☐ CMV retiniti / fungal şüphesi	☐ Sitarabin / MTX keratopatisi	☐ Vinkristin – RNFL incelmesi
☐ Steroid ilişkili PSC katarakt	☐ Akut görme kaybı	☐ Diğer: _____

E. PLAN, ÖNERİ ve KONTROL

Topikal tedavi:

☐ Yağlandırıcı damla ___ x/gün ☐ Yağlandırıcı jel (gece)	☐ Topikal kortikosteroid: _____ ☐ Sıcak kompres + kapak hijyeni
☐ Antibiyotik: _____ ☐ Antifungal: _____ ☐ Antiviral: _____	☐ Siklosporin %0,05 ☐ Lifitegrast ☐ Punktal tıkayıcı ☐ Diğer: _____

☐ HD-Sitarabin sırasında profilaktik topikal steroid + yağlandırıcı	☐ HD-MTX sırasında yağlandırıcı + folik asit

☐ Vinkristin alanlarda 6 ayda bir OCT-RNFL/GCC takibi	☐ İdame ve sonrası yıllık tam göz muayenesi
☐ Tanı anı baseline OCT mutlaka kayıt altında	☐ Uzun T-hücre baskılanmasında 3-6 ayda CMV/fungal taraması

Hasta-aile eğitimi: ☐ Kapak hijyeni ☐ Sıcak kompres ☐ Damla kullanımı ☐ Acil başvuru kriterleri ☐ Broşür verildi

Çocuk Hastalıkları ile koordinasyon	☐ Bilgi paylaşıldı ☐ Acil görüşme yapıldı ☐ Telefonla iletildi
İleri tetkik	☐ Yok ☐ Orbital MR ☐ FFA ☐ B-USG ☐ Konfokal mikroskopi ☐ Diğer: _____
Sonraki kontrol	☐☐ 1 hf 1 ay ☐ 3 ay ☐ 6 ay ☐☐ 1 yıl Şikayetle Tarih: _____
Ek not	
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hekimi (Ad-Soyad / İmza / Tarih)	**Göz Hekimi (Ad-Soyad / İmza / Tarih)**

7.2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU - ÇOCUK HASTA EBEVEYN FORMU

Ad-Soyad :
Tarih :
İmza :

Sayın .....,

Sizi Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı tarafından yürütülen **"Çocukluk Çağı Lösemilerinin ve Tedavilerinin Göz Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi"** başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararınızı vermeden önce, araştırmanın neden yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıda verilen bilgileri dikkatlice okuyunuz. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız bir durum varsa ve daha fazla bilgi isterseniz sormaktan çekinmeyiniz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formda gerekli yerler siz, doktorunuz ve kurumda çalışan bir görevli tanık tarafından doldurulacak ve bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Değerlendirmelerin, geriye dönük olarak hastanemizin hasta bazlı işletim sistemi programı ve dosya verileriniz aracılığı ile incelenecektir.Aynı zamanda güncel göz muayenesini kapsamaktadır. Çalışma için herhangi bir masraf söz konusu değildir, sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecektir.

Bu araştırmada, vasisi olduğunuz değerli hastalarımızın dosya verileri üzerinden lösemi tanılı olgularımızın dosya verilerinin geriye dönük olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu dönem içerisinde yapılan tetkikler, takip süreleri, tanı süreci ve tedavi sonuçları incelenerek elde edilecek verilerle bilimsel verilere katkı sağlayacak bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz. Hastaların kimlik bilgileri belirtilmeden sadece klinik ve laboratuvar bulguları bilgisayar ortamında kaydedilecektir. Bu çalışma için hastamızın rutin poliklinik takiplerinde ve serviste yattığı dönemlerde, hastaların laboratuvar verileri geriye dönük olarak hastanemizin hasta bazlı işletim sistemi programı ve dosya verileri aracılığı ile incelenecektir. Çalışma için herhangi bir masraf söz konusu değildir, sizden herhangi bir ödeme talep edilmeyecektir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Alınan bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir zamanda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Bu durumda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Yine benzer şekilde bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı söz konusu değildir. Hasta

açısından bahsi geçen tetkiklerin incelenmesinden doğacak herhangi bir risk mevcut değildir.

Bu çalışmada vereceğiniz bilgiler izniniz olmadan başka herhangi bir üçüncü kurum ya da kişi ile paylaşılmayacaktır.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU (Ayrı Sayfada)

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

7.3. Tedavi Protokolleri

Çocukluk çağı lösemi tedavisi, son altmış yılda hücre biyolojisinin daha iyi anlaşılması, ölçülebilir rezidüel hastalık (MRH) takibinin standartlaşması ve risk-uyarlamalı yaklaşımların geliştirilmesi ile birlikte modern hematoloji-onkolojinin en başarılı tedavi öykülerinden biri hâline gelmiştir. Günümüzde pediatrik akut lenfoblastik lösemide (ALL) beş yıllık genel sağkalım %90'ı aşmakta, pediatrik akut miyeloid lösemide (AML) ise risk grubuna göre %70 ile %76 arasında bildirilmektedir. Kohortumuzda yer alan hastaların tedavisinde kullanılan başlıca rejimler aşağıda özetlenmiştir.

Akut Lenfoblastik Lösemi Protokolleri

Modifiye St. Jude Total Therapy XV Protokolü, proflaktik kraniyal radyoterapiyi tamamen kaldırarak uzun süreli sağkalım sağlayan ilk pediatrik ALL rejimi olması bakımından öne çıkmaktadır. Tedavi; indüksiyon öncesi tek doz yüksek doz metotreksat (HD-MTX, 1 g/m², 24 saat infüzyon) penceresi, 46 günlük remisyon indüksiyonu, sekiz haftalık konsolidasyon, risk grubuna göre düzenlenen iki reindüksiyon fazı ve uzun süreli idame tedavisinden oluşur. İndüksiyon fazında orijinal protokolden farklı olarak prednizolon yerine yüksek doz metilprednizolon 20–10–2 mg/kg/gün şeklinde kademeli azaltılarak uygulanmaktadır. Bu fazda haftalık vinkristin (1.5 mg/m²), iki doz daunorubisin (25 mg/m²), L-asparajinaz, siklofosfamid, sitarabin ve 6-merkaptopürin kullanılır; Philadelphia kromozomu pozitif hastalarda 22. günden itibaren imatinib eklenir. Konsolidasyon fazında risk grubuna göre 2.5 g/m² (düşük risk) ile 5 g/m² (standart ve yüksek risk) dozlarında dört siklus HD-MTX uygulanır; sonraki bloklar plazma metotreksat seviyelerine göre farmakokinetik ayar ile kişiselleştirilir. İdame tedavisi kız hastalarda 120, erkek hastalarda 146 hafta sürmekte; bu dönemde günlük 6-merkaptopürin, haftalık metotreksat ve dört haftada bir deksametazon/vinkristin nabız tedavileri verilmektedir. Santral sinir sistemi (SSS) profilaksisi yalnızca üçlü intratekal tedavi (metotreksat + sitarabin + prednizolon ya da eşdeğer deksametazon) ile sağlanmakta; risk grubuna göre toplam 13 (düşük risk)

ile 25 (orta-yüksek risk) doz arasında uygulanmaktadır. Risk sınıflaması başlangıçta lökosit sayısı, yaş, immünfenotip, sitogenetik özellikler ve SSS durumuna göre yapılmakta; indüksiyonun 19. ve 46. günlerinde flow sitometri ile ölçülen MRH (≥%0.01 eşiği) sonuçlarına göre güncellenmektedir. Yedinci haftada MRH pozitif kalan ya da yüksek risk grubunda olup uygun donörü bulunan hastalar allojeneik hematopoetik kök hücre nakline (HKHN) yönlendirilmektedir (Yılmaz ve ark., 2023).

Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) çalışma grubunun ALL-BFM 95, AIEOP-BFM ALL 2000, ALL IC-BFM 2002 ve 2009 protokolleri dünya genelinde en yaygın kullanılan referans rejimler arasındadır. BFM şeması yedi günlük sitoredüktif pre-faz ile başlamakta; bu fazda prednizon (60 mg/m²/gün) ve birinci günde intratekal metotreksat uygulanmaktadır. Pre-faza alınan steroid yanıtı, bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Pre-fazı izleyen Protokol IA, vinkristin, daunorubisin ve L-asparajinazın eklendiği dört haftalık indüksiyondur; ardından gelen Protokol IB'de birinci ve 29. günlerde siklofosfamid, 28 gün boyunca 6-merkaptopürin ve dört blok hâlinde subkutan/intravenöz sitarabin uygulanır. Standart ve orta risk hastalar bu aşamadan sonra Protokol M olarak adlandırılan sekiz haftalık HD-MTX konsolidasyonuna (BCP-ALL'da 2 g/m² veya randomize 5 g/m², T-ALL'da 5 g/m²) alınır; yüksek risk hastalar ise HR-1, HR-2 ve HR-3 olarak adlandırılan ve sırasıyla HD-MTX + siklofosfamid + sitarabin, HD-MTX + ifosfamid + daunorubisin ve yüksek doz sitarabin (2 g/m² q12 saat) + etoposid içeren altı ardışık yoğun blok almaktadır. Tüm risk gruplarına uygulanan Protokol II (geç yoğunlaştırma) faz IIa'da deksametazon, doksorubisin, vinkristin ve L-asparajinazı; faz IIb'de ise siklofosfamid, sitarabin ve 6-tioguanini içerir. İdame tedavisi tanıdan itibaren toplam 24 ay sürmekte; günlük 6-merkaptopürin (50 mg/m²) ve haftalık metotreksat (20 mg/m²) lökosit sayısına göre titre edilerek verilmektedir. BFM protokollerinde T-ALL'lı hastalara, başlangıç lökosit sayısı 100.000/µL'nin üzerinde olan ve nakil yapılmayacak yüksek risk hastalara 12 Gy proflaktik, SSS-pozitif (CNS-3) hastalara ise yaşa göre 12–18 Gy terapötik kraniyal radyoterapi Protokol II'nin 38. gününde uygulanır (Möricke ve ark., 2010; Stary ve ark., 2014).

Akut Miyeloid Lösemi Protokolleri

Pediatrik AML tedavisinde Avrupa'da AML-BFM 2004 ve AML-BFM 2012; Kuzey Amerika'da ise St. Jude AML02/AML08 ile Çocuk Onkoloji Grubu (COG) AAML0531/1031/1831 protokolleri temel rejimleri oluşturmaktadır. AML-BFM şeması sitarabin, idarubisin (veya randomize liposomal daunorubisin) ve etoposid (AIE/ADxE) ile başlayan indüksiyonu; yüksek doz sitarabin + mitoksantron (HAM), AI, haM ve HAE kürlerini içeren konsolidasyonu kapsar. AML-BFM 2012 protokolünün en önemli yeniliği, ikinci indüksiyon sonunda flow sitometri ile ölçülen MRH'nin (≥%0.1) risk gruplaması için temel kriter olarak kullanılması ve yüksek riskli hastalarda birinci tam remisyonda allojeneik HKHN'nin öne çıkarılmasıdır (Creutzig ve ark., 2013). St. Jude AML02 çalışması MRH-yönlendirmeli tedavinin uygulanabilirliğini gösteren ilk büyük pediatrik çalışmadır; AML08 protokolünde ise antrasiklin ve etoposide bağlı kardiyotoksisite ve ikincil malignite risklerini azaltmak amacıyla klofarabin + sitarabin kombinasyonu test edilmiştir (Rubnitz ve ark., 2010). COG AAML0531 çalışmasında standart ADE rejimine eklenen gemtuzumab ozogamisin (CD33-hedefli antikor-ilaç konjugatı, 3 mg/m²) olaysız sağkalımda anlamlı iyileşme sağlamış (Gamis ve ark., 2014); güncel AAML1831 protokolünde etoposid indüksiyondan çıkarılarak DA+GO rejimine geçilmiş ve FLT3-ITD pozitif hastalarda gilteritinib eklenmesi randomize değerlendirilmektedir. Pediatrik AML'nin özel bir alt tipi olan akut promiyelositik lösemide (APL), t(15;17) PML::RARA füzyonu varlığında all-trans retinoik asit (ATRA) ve arsenik trioksit (ATO) ikilisinin tedaviye girmesi sağkalım oranlarını %90'ın üzerine taşımıştır; COG AAML1331 protokolünde standart risk hastalar dört kür ATRA + ATO ile sitotoksik kemoterapisiz tedavi edilmektedir (Lo-Coco ve ark., 2013; Kutny ve ark., 2022).

Destekleyici ve Santral Sinir Sistemine Yönelik Tedavi

Tüm protokollerde Pneumocystis jirovecii profilaksisi için trimetoprim-sulfametoksazol, invazif fungal enfeksiyon öyküsü olan hastalarda ise vorikonazol tedavi süresince uygulanmaktadır. Febril nötropeni dönemlerinde hastane yatışı ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi uluslararası rehberlere göre yürütülür. SSS-

yönelik tedavide modifiye St. Jude Total XV protokolünün proflaktik kraniyal radyoterapiyi tamamen kaldıran üçlü intratekal yaklaşımı günümüzde ön plana çıkmakla birlikte, BFM şemalarında belirli yüksek risk alt gruplarında 12 Gy proflaktik kraniyal radyoterapi uygulanmaya devam etmektedir. Tedavinin tüm fazlarında kullanılan glukokortikoidler, yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin, vinkristin ve intratekal ajanlar; kemik iliği baskılanması, mukozit ve nörotoksisitenin yanı sıra göz başta olmak üzere çeşitli organlara yönelik kısa ve uzun dönem yan etki potansiyeli taşımaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, vd. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. Lancet Oncol. 01 Haziran 2017;18(6):719-31. doi:10.1016/S1470-2045(17)30186-9 PubMed PMID: 28410997.

2. Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. Science. 15 Mart 2019;363(6432):1182-6. doi:10.1126/science.aaw4892

3. Pediatric Cancer Registry in Turkey 2009-2021 (TPOG & TPHD). | Journal of Clinical Oncology [İnternet]. [a.yer 21 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e22020

4. Peters C, Locatelli F, Bader P. Acute Lymphoblastic Leukaemia in Children and Adolescents. Içinde: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E, editörler. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 8th bs. Cham (CH): Springer; 2024 [a.yer 21 Nisan 2026]. Erişim adresi: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK608333/ PubMed PMID: 39437119.

5. Li R, Guo Q, Huo Y, Luo Y, Wang C, Han J, vd. Global trends and inequities in childhood cancer burden from 1990 to 2021, with projections to 2040: a Global Burden of Disease study. Int J Surg. 12 Şubat 2026. doi:10.1097/JS9.0000000000004450 PubMed PMID: 41677339.

6. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. Indian J Pediatr. Eylül 2015;82(9):817-24. doi:10.1007/s12098-015-1695-5 PubMed PMID: 25680783.

7. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 22 Mart 2008;371(9617):1030-43. doi:10.1016/S0140-6736(08)60457-2 PubMed PMID: 18358930.

8. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 15 Ekim 2015;373(16):1541-52. doi:10.1056/NEJMra1400972

9. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Med. Ocak 2021;10(9):1926. doi:10.3390/jcm10091926

10. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term Complications Following Childhood and Adolescent Cancer: Foundations for Providing Risk-based Health Care for

Survivors. CA Cancer J Clin. 01 Temmuz 2004;54(4):208-36. doi:10.3322/canjclin.54.4.208

11. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, Chow EJ, Ehrhardt MJ, Ky B, vd. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. J Clin Oncol. 20 Temmuz 2018;36(21):2135-44. doi:10.1200/JCO.2017.76.3920

12. Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, Nathan PC, Ford JS, Freyer DR, vd. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. Lancet Oncol. Mart 2020;21(3):421-35. doi:10.1016/S1470-2045(19)30800-9

13. Hui VWK, Szeto SKH. Clinical and Imaging Features of Leukemic Retinopathy. Içinde: Leukemia - From Biology to Clinic [Internet]. IntechOpen; 2022 [a.yer 21 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://www.intechopen.com/chapters/84140 doi:10.5772/intechopen.107649

14. Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. Cochrane Database Syst Rev. 14 Ağustos 2015;2015(8):CD001430. doi:10.1002/14651858.CD001430.pub4 PubMed PMID: 26273799; PubMed Central PMCID: PMC4730547.

15. Tariq M, Khairati RA, Singh N, Nafisa S. Methotrexate-Induced Optic Neuropathy: A Rare and Under-Recognized Cause of Visual Loss in the Elderly. Cureus. 17(11):e97836. doi:10.7759/cureus.97836 PubMed PMID: 41458755; PubMed Central PMCID: PMC12741866.

16. Dammacco R, Guerriero S, Alessio G, Dammacco F. Natural and iatrogenic ocular manifestations of rheumatoid arthritis: a systematic review. Int Ophthalmol. 2022;42(2):689-711. doi:10.1007/s10792-021-02058-8 PubMed PMID: 34802085; PubMed Central PMCID: PMC8882568.

17. Lösemiye Bağlı Retinal Belirtiler - Lösemik Retinopati - EyeWiki [İnternet]. [a.yer 09 Mart 2026]. Erişim adresi: https://eyewiki.org/Retinal_Manifestations_of_Leukemia_-_Leukemic_Retinopathy

18. Demir SÖ, Çeliker H, Karaaslan A, Kadayifci EK, Akkoç G, Atıcı S, vd. Cytomegalovirus Retinitis in Three Pediatric Cases with Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Series and Review of the Literature. Jpn J Infect Dis. 22 Kasım 2016;69(6):534-8. doi:10.7883/yoken.JJID.2015.223 PubMed PMID: 26567834.

19. Zhou Y, Liu M, Zhang J, Lu Y, Ye P. A case series: cytomegalovirus retinitis following autologous hematopoietic cell transplantation: a call for early detection

and aggressive management. Front Med. 17 Ekim 2025;12. doi:10.3389/fmed.2025.1693928

20. Warsi DSH, Mishra DKN. Study of prevalence of leukemia in pediatric age group.

21. Childhood cancer [İnternet]. [a.yer 21 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children

22. Key Statistics for Childhood Leukemia [İnternet]. [a.yer 21 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://www.cancer.org/cancer/types/leukemia-in-children/key-statistics.html

23. Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk Çağında Akut Lenfoblastik Lösemi. Arşiv Kaynak Tarama Derg. 31 Aralık 2018;27(4):483-99. doi:10.17827/aktd.397762

24. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. Environ Health Perspect. Ocak 2007;115(1):138-45. doi:10.1289/ehp.9023 PubMed PMID: 17366834; PubMed Central PMCID: PMC1817663.

25. Aksu Uzunhan T, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. Çocuk Derg J Child. 17 Mayıs 2012;12(1):6-15. doi:10.5222/j.child.2012.006

26. MSD Manual Professional Edition [Internet]. [a.yer 21 Nisan 2026]. Overview of Leukemia - Oncology. Erişim adresi: https://www.msdmanuals.com/professional/oncology/leukemias/overview-of-leukemia

27. What is AML? Cancer Council NSW [İnternet]. [a.yer 21 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://www.cancercouncil.com.au/acute-myeloid-leukaemia/what-is-aml/

28. Şenol HB, Tüfekçi Gürocak Ö, Yılmaz Ş, Ören H. Clinical and laboratory characteristics of children with leukemia: a 34-year single-center experience. Turk J Pediatr. 01 Eylül 2025;67(4):559-68. doi:10.24953/turkjpediatr.2025.6171

29. Clarke RT, Bruel AV den, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis [Internet]. 01 Ekim 2016. doi:10.1136/archdischild-2016-311251

30. Lustosa De Sousa DW, De Almeida Ferreira FV, Cavalcante Félix FH, De Oliveira Lopes MV. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. Rev Bras Hematol E Hemoter. Temmuz 2015;37(4):223-9. doi:10.1016/j.bjhh.2015.03.009

31. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Eden OB, Richards SM. French American British (FAB) morphological classification of childhood lymphoblastic leukaemia and its clinical importance. J Clin Pathol. Eylül 1986;39(9):998-1002.

doi:10.1136/jcp.39.9.998 PubMed PMID: 3463568; PubMed Central PMCID: PMC500200.

32. Miller DR, Leikin S, Albo V, Sather H, Hammond D. Prognostic importance of morphology (FAB classification) in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Br J Haematol. Haziran 1981;48(2):199-206. PubMed PMID: 6940623.

33. Rose G, Reinhard H, Kahwash SB. Is this a blast? An illustrated practical review on peripheral blood smear examination in the paediatric patient. 2020.

34. McGregor S, McNeer J, Gurbuxani S. Beyond the 2008 World Health Organization classification: the role of the hematopathology laboratory in the diagnosis and management of acute lymphoblastic leukemia. Semin Diagn Pathol. Şubat 2012;29(1):2-11. doi:10.1053/j.semdp.2011.07.004

35. Koleilat A, Smadbeck JB, Zepeda-Mendoza CJ, Williamson CM, Pitel BA, Golden CL, vd. Characterization of unusual iAMP21 B-lymphoblastic leukemia (iAMP21-ALL) from the Mayo Clinic and Children's Oncology Group. Genes Chromosomes Cancer. Aralık 2022;61(12):710-9. doi:10.1002/gcc.23084

36. Patel S, Mason CC, Glenn MJ, Paxton CN, South ST, Cessna MH, vd. Genomic analysis of adult B-ALL identifies potential markers of shorter survival. Leuk Res. Mayıs 2017;56:44-51. doi:10.1016/j.leukres.2017.01.034

37. Coyaud E, Struski S, Prade N, Familiades J, Eichner R, Quelen C, vd. Wide diversity of PAX5 alterations in B-ALL: a Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique study. Blood. 15 Nisan 2010;115(15):3089-97. doi:10.1182/blood-2009-07-234229

38. Brunning RD. Classification of acute leukemias. Semin Diagn Pathol. Ağustos 2003;20(3):142-53. doi:10.1016/S0740-2570(03)00031-5

39. Afkhami M, Ally F, Pullarkat V, Pillai RK. Genetics and Diagnostic Approach to Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. Içinde: Pullarkat V, Marcucci G, editörler. Biology and Treatment of Leukemia and Bone Marrow Neoplasms [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [a.yer 22 Nisan 2026]. s. 17-43. (Cancer Treatment and Research). Erişim adresi: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-78311-2_2 doi:10.1007/978-3-030-78311-2_2

40. Luca DC. Update on Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. Clin Lab Med. Eylül 2021;41(3):405-16. doi:10.1016/j.cll.2021.04.003

41. Knez V, Bao L, Carstens B, Liang X. Analysis of clinicopathological and cytogenetic differences between B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia in childhood. Leuk Lymphoma. 28 Temmuz 2020;61(9):2129-35. doi:10.1080/10428194.2020.1761970

42. Meyer JA, Zhou D, Mason CC, Downie JM, Rodic V, Abromowitch M, vd. Genomic characterization of pediatric B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia using formalin-fixed tissues. Pediatr Blood Cancer. Temmuz 2017;64(7):e26363. doi:10.1002/pbc.26363

43. Zhang X, Rastogi P, Shah B, Zhang L. B lymphoblastic leukemia/lymphoma: new insights into genetics, molecular aberrations, subclassification and targeted therapy. Oncotarget. 15 Temmuz 2017;8(39):66728-41. doi:10.18632/oncotarget.19271 PubMed PMID: 29029550; PubMed Central PMCID: PMC5630450.

44. Sin C fung, Man P hei M. Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnosis, Updates in Molecular Pathogenesis, Management, and Novel Therapies. Front Oncol. 29 Kasım 2021;11:750789. doi:10.3389/fonc.2021.750789 PubMed PMID: 34912707; PubMed Central PMCID: PMC8666570.

45. Akut Miyeloid Lösemi - StatPearls - NCBI Kitaplığı [İnternet]. [a.yer 21 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507875/

46. Hwang SM. Classification of acute myeloid leukemia. Blood Res. 30 Temmuz 2020;55(Suppl):S1-4. doi:10.5045/br.2020.S001 PubMed PMID: 32719169; PubMed Central PMCID: PMC7386892.

47. Ar S, Ja R, Rk S, Bh P, Ll R. The age peak in childhood acute lymphoblastic leukemia: exploring the potential relationship with socioeconomic status. Cancer. 15 Mayıs 1997;79(10). doi:10.1002/(sici)1097-0142(19970515)79:10<2045::aid-cncr28>3.0.co;2-t PubMed PMID: 9149034.

48. Shr L, Z L, St T, Blz O, Aej Y. Genetic Alterations in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Interactions with Clinical Features and Treatment Response. Cancers. 08 Aralık 2021;13(16). doi:10.3390/cancers13164068 PubMed PMID: 34439222.

49. Ahmad I, Ghafoor T, Ullah A, Naz S, Tahir M, Ahmed S, vd. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Prognostic Factors: 10 Years' Experience From a Low- and Middle-Income Country. JCO Glob Oncol. 08 Haziran 2023;9:e2200288. doi:10.1200/GO.22.00288 PubMed PMID: 37290024; PubMed Central PMCID: PMC10497281.

50. Hu Y, Liu Y, Fu J, Liu Y, Wang H, Song Y. Global, regional, and national burden of acute lymphoblastic leukemia in children: Epidemiological trends analysis from 1990 to 2021. iScience. 20 Aralık 2024;27(12):111356. doi:10.1016/j.isci.2024.111356

51. Stieglitz E, Loh ML. Genetic predispositions to childhood leukemia. Ther Adv Hematol. Ağustos 2013;4(4):270-90. doi:10.1177/2040620713498161 PubMed PMID: 23926459; PubMed Central PMCID: PMC3734905.

52. Taylor AMR, Rothblum-Oviatt C, Ellis NA, Hickson ID, Meyer S, Crawford TO, vd. Chromosome instability syndromes. Nat Rev Dis Primer. 19 Eylül 2019;5(1):64. doi:10.1038/s41572-019-0113-0 PubMed PMID: 31537806; PubMed Central PMCID: PMC10617425.

53. Karalexi MA, Tagkas CF, Markozannes G, Tseretopoulou X, Hernández AF, Schüz J, vd. Exposure to pesticides and childhood leukemia risk: A systematic review and meta-analysis. Environ Pollut. 15 Eylül 2021;285:117376. doi:10.1016/j.envpol.2021.117376

54. Abdul G. Acute Leukemia Clinical Presentation. Içinde: Guenova M, editör. Leukemia [Internet]. InTech; 2013 [a.yer 23 Nisan 2026]. Erişim adresi: http://www.intechopen.com/books/leukemia/acute-leukemia-clinical-presentation doi:10.5772/53531

55. Güncel [İnternet]. [a.yer 23 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-common-presenting-signs-and-symptoms-of-childhood-cancer

56. Bernbeck B, Wüller D, Janssen G, Wessalowski R, Göbel U, Schneider DT. Symptoms of childhood acute lymphoblastic leukemia: red flags to recognize leukemia in daily practice. Klin Padiatr. 2009;221(6):369-73. doi:10.1055/s-0029-1239538 PubMed PMID: 19890789.

57. Praxis Tıbbi Bilgiler [İnternet]. [a.yer 23 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://praxismed.org/article/1e9ffbcb-a852-465f-8908-fe81ac472fe8?z=0

58. Prada Rico M, Rodríguez-Cuellar CI, Arteaga Aya LN, Nuñez Chates CL, Garces Sterling SP, Pierotty M, vd. Renal involvement at diagnosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Rep. 08 Nisan 2020;12(1):8382. doi:10.4081/pr.2020.8382 PubMed PMID: 32308971; PubMed Central PMCID: PMC7160855.

59. Tilak TVSVGK, Raina V, Kumar L, Sharma A, Sharma MC, Vishnubhatla S, vd. Superior vena cava syndrome and poor performance status at presentation affect survival in mediastinal T-lymphoblastic lymphoma--a single institute experience from India. Ann Hematol. Temmuz 2013;92(7):917-23. doi:10.1007/s00277-013-1727-z PubMed PMID: 23515709.

60. Yang QS, Han YL, Cai JY, Gu S, Bai J, Ren H, vd. [Analysis of 42 cases of childhood superior vena cava syndrome associated with mediastinal malignancy]. Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr. 02 Ekim 2022;60(10):1026-30. doi:10.3760/cma.j.cn112140-20220323-00239 PubMed PMID: 36207849.

61. Cruz-Chávez DA, López-Pérez BJ, Solórzano-Gómez E, Venta-Sobero JA, Flores-Villegas LV, Toledo-Lozano CG, vd. Neurological Involvement in Pediatric Patients with Acute Leukemia: A Retrospective Cohort. Children. 23 Ağustos 2022;9(9):1268. doi:10.3390/children9091268 PubMed PMID: 36138577; PubMed Central PMCID: PMC9496928.

62. Shahriari M, Shakibazad N, Haghpanah S, Ghasemi K. Extramedullary manifestations in acute lymphoblastic leukemia in children: a systematic review and guideline-based approach of treatment. Am J Blood Res. 15 Aralık 2020;10(6):360-74. PubMed PMID: 33489446; PubMed Central PMCID: PMC7811904.

63. Irfan BA, Zhailaubaeva AS, Tashenova GT, Tulebayeva AB, Bulabaeva GE. EXTRAMEDULLARY SYMPTOMS AT THE INITIAL PRESENTATION OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN. Interdiscip Approaches Med. 20 Haziran 2023;4(1):4-9. doi:10.26577/IAM.2023.v4.i1.01

64. Özdogan S, Çelik A, Başcı S, Özdogan S, Çelik A, Başcı S. Akut Lösemili Hastalarda Retina Kanaması ile İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi. Acta Haematol Oncol Turc. doi:10.5505/aot.2022.97992

65. Anemia, Leukemia, and Retinal Findings. Güncel Retina Derg Curr Retina J. 01 Nisan 2023;81-5. doi:10.37783/CRJ-0343

66. Orhan B, Malbora B, Bayar SA, Avcı Z, Alioğlu B, Özbek N, vd. Lösemili Çocuklarda Oftalmolojik Bulgular: Tek Merkezli Bir Çalışma. Turk J Ophthalmol. doi:10.4274/tjo.03880

67. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Background, Pathophysiology, Etiology [İnternet]. [a.yer 22 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://emedicine.medscape.com/article/990113-overview

68. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) - NCI [İnternet]. [a.yer 22 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq

69. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, vd. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 15 Eylül 2022;140(11):1200-28. doi:10.1182/blood.2022015850 PubMed PMID: 35767897; PubMed Central PMCID: PMC9479031.

70. Dworzak MN, Buldini B, Gaipa G, Ratei R, Hrusak O, Luria D, vd. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cytometry B Clin Cytom. Ocak 2018;94(1):82-93. doi:10.1002/cyto.b.21518 PubMed PMID: 28187514.

71. Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. Lancet Oncol. Mart 2008;9(3):257-68. doi:10.1016/S1470-2045(08)70070-6 PubMed PMID: 18308251.

72. Lenk L, Alsadeq A, Schewe DM. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. Cancer Metastasis Rev. Mart 2020;39(1):173-87. doi:10.1007/s10555-020-09848-z PubMed PMID: 31970588; PubMed Central PMCID: PMC7098933.

73. Béné MC, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, vd. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. Leukemia. Nisan 2011;25(4):567-74. doi:10.1038/leu.2010.312

74. Paietta E, Roberts KG, Wang V, Gu Z, Buck GAN, Pei D, vd. Molecular classification improves risk assessment in adult BCR-ABL1-negative B-ALL. Blood. 16 Eylül 2021;138(11):948-58. doi:10.1182/blood.2020010144 PubMed PMID: 33895809; PubMed Central PMCID: PMC9069478.

75. Pillai V, Muralidharan K, Meng W, Bagashev A, Oldridge DA, Rosenthal J, vd. CAR T-cell therapy is effective for CD19-dim B-lymphoblastic leukemia but is impacted by prior blinatumomab therapy. Blood Adv. 26 Kasım 2019;3(22):3539-49. doi:10.1182/bloodadvances.2019000692

76. Karrman K, Johansson B. Pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. Genes Chromosomes Cancer. Şubat 2017;56(2):89-116. doi:10.1002/gcc.22416

77. Liu Y, Easton J, Shao Y, Maciaszek J, Wang Z, Wilkinson MR, vd. The genomic landscape of pediatric and young adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 01 Ağustos 2017;49(8):1211-8. doi:10.1038/ng.3909

78. Petit A, Trinquand A, Chevret S, Ballerini P, Cayuela JM, Grardel N, vd. Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 18 Ocak 2018;131(3):289-300. doi:10.1182/blood-2017-04-778829

79. Weng AP, Ferrando AA, Lee W, Morris JP, Silverman LB, Sanchez-Irizarry C, vd. Activating Mutations of *NOTCH1* in Human T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Science. 08 Ekim 2004;306(5694):269-71. doi:10.1126/science.1102160

80. Van Vlierberghe P, Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. J Clin Invest. 01 Ekim 2012;122(10):3398-406. doi:10.1172/JCI61269

81. Simonin M, Vasseur L, Lengliné E, Lhermitte L, Cabannes-Hamy A, Balsat M, vd. NGS-based stratification refines the risk stratification in T-ALL and identifies

a very-high-risk subgroup of patients. Blood. 10 Ekim 2024;144(15):1570-80. doi:10.1182/blood.2023023754

82. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, vd. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 13 Temmuz 2017;3(7):e170580. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0580

83. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, vd. Outcomes after Induction Failure in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 12 Nisan 2012;366(15):1371-81. doi:10.1056/NEJMoa1110169

84. Teachey DT, Pui CH. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol. Mart 2019;20(3):e142-54. doi:10.1016/S1470-2045(19)30031-2

85. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. The Lancet. 04 Nisan 2020;395(10230):1146-62. doi:10.1016/S0140-6736(19)33018-1 PubMed PMID: 32247396.

86. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, vd. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. Blood. 28 Nisan 2016;127(17):2101-12. doi:10.1182/blood-2015-09-670729

87. Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate Maintenance Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Facts and Fiction. J Pediatr Hematol Oncol. Ekim 2014;36(7):503-17. doi:10.1097/MPH.0000000000000206

88. Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. Hematology. 02 Aralık 2016;2016(1):580-8. doi:10.1182/asheducation-2016.1.580

89. Van Dongen JJM, Van Der Velden VHJ, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. Blood. 25 Haziran 2015;125(26):3996-4009. doi:10.1182/blood-2015-03-580027

90. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, vd. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. J Clin Oncol. 01 Şubat 2021;39(4):295-307. doi:10.1200/JCO.20.02529

91. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, vd. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 20 Eylül 2015;33(27):2949-62. doi:10.1200/JCO.2015.62.8289

92. Rasche M, Zimmermann M, Borschel L, Bourquin JP, Dworzak M, Klingebiel T, vd. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. Leukemia. Ekim 2018;32(10):2167-77. doi:10.1038/s41375-018-0071-7

93. Bolouri H, Farrar JE, Triche T, Ries RE, Lim EL, Alonzo TA, vd. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. Nat Med. 01 Ocak 2018;24(1):103-12. doi:10.1038/nm.4439

94. Meshinchi S, Arceci RJ. Prognostic Factors and Risk-Based Therapy in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. The Oncologist. 01 Mart 2007;12(3):341-55. doi:10.1634/theoncologist.12-3-341

95. De Rooij J, Zwaan C, Van Den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. J Clin Med. 09 Ocak 2015;4(1):127-49. doi:10.3390/jcm4010127

96. Klco JM, Mullighan CG. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. Nat Rev Cancer. Şubat 2021;21(2):122-37. doi:10.1038/s41568-020-00315-z

97. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, vd. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. Temmuz 2022;36(7):1703-19. doi:10.1038/s41375-022-01613-1

98. Roberts I, Izraeli S. Haematopoietic development and leukaemia in D own syndrome. Br J Haematol. Aralık 2014;167(5):587-99. doi:10.1111/bjh.13096

99. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, vd. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia: A Report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med. 01 Ekim 1985;103(4):620-5. doi:10.7326/0003-4819-103-4-620

100. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) - PubMed [İnternet]. [a.yer 23 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7564526/

101. Falini B, Martelli MP. Comparison of the International Consensus and 5th WHO edition classifications of adult myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Am J Hematol. Mart 2023;98(3):481-92. doi:10.1002/ajh.26812

102. Umeda M, Liu YC, Karol SE, Klco JM. Novel classification system and high-risk categories of pediatric acute myeloid leukemia. Haematologica. 09 Ocak 2025. doi:10.3324/haematol.2024.285644

103. Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat infant leukemia. Blood. 17 Ocak 2019;133(3):205-14. doi:10.1182/blood-2018-04-785980 PubMed PMID: 30459160.

104. Rubnitz JE, Kaspers GJL. How I treat pediatric acute myeloid leukemia. Blood. 23 Eylül 2021;138(12):1009-18. doi:10.1182/blood.2021011694

105. Tarlock K, Gerbing RB, Ries RE, Smith JL, Leonti A, Huang BJ, vd. Prognostic impact of cooccurring mutations in *FLT3* -ITD pediatric acute myeloid leukemia. Blood Adv. 14 Mayıs 2024;8(9):2094-103. doi:10.1182/bloodadvances.2023011980

106. Elgarten CW, Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. Curr Opin Pediatr. Şubat 2020;32(1):57-66. doi:10.1097/MOP.0000000000000855

107. Testi AM, Lococo F. ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA (APL): COMPARISON BETWEEN CHILDREN AND ADULTS. Mediterr J Hematol Infect Dis. 15 Nisan 2014;6(1):e2014032. doi:10.4084/mjhid.2014.032

108. Masetti R, Muratore E, Leardini D, Baccelli F, Pession A, Prete A, vd. Chemotherapy-free treatment for acute promyelocytic leukemia: the pediatric view of a revolutionary tale. Front Oncol. 14 Nisan 2023;13:1135350. doi:10.3389/fonc.2023.1135350

109. Zheng H, Jiang H, Hu S, Liao N, Shen D, Tian X, vd. Arsenic Combined With All-Trans Retinoic Acid for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the CCLG-APL2016 Protocol Study. J Clin Oncol. 01 Ekim 2021;39(28):3161-70. doi:10.1200/JCO.20.03096

110. Kutny MA, Alonzo TA, Abla O, Rajpurkar M, Gerbing RB, Wang YC, vd. Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial. JAMA Oncol. 01 Ocak 2022;8(1):79-87. doi:10.1001/jamaoncol.2021.5206 PubMed PMID: 34762093; PubMed Central PMCID: PMC8587220.

111. The ASCO Post [İnternet]. [a.yer 24 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://ascopost.com/News/57948

112. Camilli M, Cipolla CM, Dent S, Minotti G, Cardinale DM. Anthracycline Cardiotoxicity in Adult Cancer Patients: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncology. Ekim 2024;6(5):655-77.

doi:10.1016/j.jaccao.2024.07.016 PubMed PMID: 39479333; PubMed Central PMCID: PMC11520218.

113. Nazzicone K, Kim R, Fine A, Pucchio A, Wheaton L, Law C. Ocular involvement in newly diagnosed pediatric leukemia: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Investig. Haziran 2025;9(2):150-9. doi:10.1002/ped4.12473 PubMed PMID: 40539011; PubMed Central PMCID: PMC12175639.

114. Al-Mahayri ZN, AlAhmad MM, Ali BR. Long-Term Effects of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy: Can Recent Findings Inform Old Strategies? Front Oncol. 15 Ekim 2021;11. doi:10.3389/fonc.2021.710163

115. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 10 Eylül 2020;105(11):2524-39. doi:10.3324/haematol.2020.247031

116. Triarico S, Romano A, Attinà G, Capozza MA, Maurizi P, Mastrangelo S, vd. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. Int J Mol Sci. 16 Nisan 2021;22(8):4112. doi:10.3390/ijms22084112

117. Lee WH, You SK, Lee YH. Bilateral optic neuropathy following vincristine chemotherapy: A case report with description of multimodal imaging findings. Medicine (Baltimore). 05 Mart 2021;100(9):e24706. doi:10.1097/MD.0000000000024706

118. Proença F, Correia MA, Nunes G, Lucas Neto L. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric population: a pictorial essay. Radiol Bras. Kasım 2022;55(6):380-5. doi:10.1590/0100-3984.2021.0148

119. Matherly LH, Taub JW. Methotrexate Pharmacology and Resistance in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Leuk Lymphoma. Ocak 1996;21(5-6):359-68. doi:10.3109/10428199609093433

120. Santangelo A, Bartolini E, Nuzzi G, Foiadelli T, Michev A, Mina T, vd. The Clinical Impact of Methotrexate-Induced Stroke-Like Neurotoxicity in Paediatric Departments: An Italian Multi-Centre Case-Series. Front Neurol. 10 Haziran 2022;13:920214. doi:10.3389/fneur.2022.920214

121. Jeong Y, Ryu JS, Park UC, Oh JY. Corneal Epithelial Toxicity after Intravitreal Methotrexate Injection for Vitreoretinal Lymphoma: Clinical and In Vitro Studies. J Clin Med. 18 Ağustos 2020;9(8):2672. doi:10.3390/jcm9082672

122. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncol. Kasım 2010;11(11):1096-106. doi:10.1016/S1470-2045(10)70114-5

123. Jian YF, Zhang JS, Wan XH. Cataract Induced by Glucocorticoids. Clin Ophthalmol. 2025;19:3703-12. doi:10.2147/OPTH.S537700 PubMed PMID: 41080769; PubMed Central PMCID: PMC12513239.

124. Yan H, Tan X, Yu J, Liang T, Shi W, Li L, vd. The occurrence timeline of steroid-induced ocular hypertension and cataract in children with systemic autoimmune diseases. Int Ophthalmol. Temmuz 2022;42(7):2175-84. doi:10.1007/s10792-022-02217-5

125. Rodriguez V. Thrombosis Complications in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Risk Factors, Management, and Prevention: Is There Any Role for Pharmacologic Prophylaxis? Front Pediatr. 10 Mart 2022;10:828702. doi:10.3389/fped.2022.828702

126. Benish M, Shrot S, Barg A, Kventsel I, Elhasid R, Kenet G, vd. Ocular venous occlusion in pediatrics: Should thrombophilia investigation and anticoagulant treatment be initiated? Pediatr Blood Cancer. Aralık 2023;70(12):e30689. doi:10.1002/pbc.30689

127. Chen M, Lu G, Huang Y, Hu Z. 2 cases of pegylated asparaginase-associated cerebral venous sinus thrombosis in children: clinical analysis and literature review. Thromb J. 07 Ocak 2026;24(1):5. doi:10.1186/s12959-025-00822-9

128. Mito T, Takeda S, Miyashita H, Sasaki H. Early-stage corneal toxicity secondary to high-dose systemic cytarabine: a case report. BMC Ophthalmol. 06 Mart 2023;23(1):84. doi:10.1186/s12886-023-02834-3

129. 1763-Yüksek doz sitarabin ile ilişkili göz toksisitesi | eviQ [İnternet]. [a.yer 24 Nisan 2026]. Erişim adresi: https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/prophylaxis-and-treatment/1763-ocular-toxicities-associated-with-high-dose-c

130. Al-Namaeh M. Systemic Medications and Their Ocular Side Effects. Cureus. Aralık 2024;16(12):e74976. doi:10.7759/cureus.74976 PubMed PMID: 39744265; PubMed Central PMCID: PMC11692015.

131. Özcan G, Özlenen Uçakhan Ö. Cytarabine-Induced Corneal Toxicity: Clinical Features and Relief of Symptoms with Loteprednol Etabonate 0.5% in Two Patients. Turk J Ophthalmol. 01 Nisan 2021;51(2):114-7. doi:10.4274/tjo.galenos.2020.99248

132. Huang J, Wu R, Chen L, Yang Z, Yan D, Li M. Understanding Anthracycline Cardiotoxicity From Mitochondrial Aspect. Front Pharmacol. 08 Şubat 2022;13:811406. doi:10.3389/fphar.2022.811406

133. Ezoe S. Secondary Leukemia Associated with the Anti-Cancer Agent, Etoposide, a Topoisomerase II Inhibitor. Int J Environ Res Public Health. 10 Temmuz 2012;9(7):2444-53. doi:10.3390/ijerph9072444

134. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. Nat Rev Clin Oncol. Kasım 2009;6(11):638-47. doi:10.1038/nrclinonc.2009.146 PubMed PMID: 19786984.

135. Bader A, Begemann M, Al-Obaidi A, Habib MH, Anwer F, Raza S. Ocular complications of antineoplastic therapies. Future Sci OA. 9(7):FSO871. doi:10.2144/fsoa-2022-0081 PubMed PMID: 37485446; PubMed Central PMCID: PMC10357395.

136. Stevens A, Spooner D. Lacrimal duct stenosis and other ocular toxicity associated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil combination chemotherapy for early stage breast cancer. Clin Oncol R Coll Radiol G B. 2001;13(6):438-40. doi:10.1053/clon.2001.9308 PubMed PMID: 11824881.

137. Lubis IS, Anggadiredja K, Artarini AA, Sari NM, Suryawan N, Zazuli Z. NUDT15 Pharmacogenetics in Acute Lymphoblastic Leukemia: Synthesizing Progress for Personalized Thiopurine Therapy. Med Sci. 05 Ağustos 2025;13(3):112. doi:10.3390/medsci13030112 PubMed PMID: 40843735; PubMed Central PMCID: PMC12371948.

138. Mao X, Yin R, Sun G, Zhou Y, Yang C, Fang C, vd. Effects of TPMT, NUDT15, and ITPA Genetic Variants on 6-Mercaptopurine Toxicity for Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in Yunnan of China. Front Pediatr. 2021;9:719803. doi:10.3389/fped.2021.719803 PubMed PMID: 34660484; PubMed Central PMCID: PMC8518605.

139. Mandura RA, Talat K, Jastaniah W. Unilateral Cytomegalovirus Retinitis in a Child With Acute Lymphoblastic Leukemia While on Maintenance Chemotherapy. Cureus. 26 Mayıs 2021;13(5):e15246. doi:10.7759/cureus.15246 PubMed PMID: 34188986; PubMed Central PMCID: PMC8232975.

140. Toksvang LN, Schmidt MS, Arup S, Larsen RH, Frandsen TL, Schmiegelow K, vd. Hepatotoxicity during 6-thioguanine treatment in inflammatory bowel disease and childhood acute lymphoblastic leukaemia: A systematic review. PloS One. 2019;14(5):e0212157. doi:10.1371/journal.pone.0212157 PubMed PMID: 31125338; PubMed Central PMCID: PMC6534292.

141. Stanulla M, Schaeffeler E, Möricke A, Buchmann S, Zimmermann M, Igel S, vd. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome and short-term application of 6-thioguanine in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. Eylül 2021;35(9):2650-7. doi:10.1038/s41375-021-01203-7 PubMed PMID: 33714975; PubMed Central PMCID: PMC8410596.

142. Lin AL, Burnham JM, Pang V, Idowu O, Iyer S. OCULAR MANIFESTATIONS OF PRIMARY MYELOFIBROSIS. Retin Cases Brief Rep. 2016;10(4):364-7. doi:10.1097/ICB.0000000000000264

143. Rothfield L, Falcone MM, Gaier ED, Heidary G, Gise R. Neuro-ophthalmic Complications in Pediatric Leukemia. J Neuroophthalmol. Aralık 2023;43(4):520-4. doi:10.1097/WNO.0000000000001879

144. Dini G, Capolsini I, Cerri C, Massei MS, Mastrodicasa E, Perruccio K, vd. Acute lymphoblastic leukemia relapse presenting with optic nerve infiltration. SAGE Open Med Case Rep. Ocak 2023;11:2050313X231175020. doi:10.1177/2050313X231175020

145. Li Y, Tian G, Sriram A, Qin L, Xu Q, Lei F, vd. Clinical characteristics of leukemic optic nerve infiltration in pediatric acute lymphoblastic leukemia: 3 cases and a literature review. Front Med. 18 Mart 2026;13:1786820. doi:10.3389/fmed.2026.1786820

146. Zorn KE, Cunningham AM, Meyer AE, Carlson KS, Rao S. Pediatric Myeloid Sarcoma, More than Just a Chloroma: A Review of Clinical Presentations, Significance, and Biology. Cancers. 24 Şubat 2023;15(5):1443. doi:10.3390/cancers15051443

147. Hayashi H, Makimoto A, Yuza Y. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Historical Perspective. Cancers. 08 Şubat 2024;16(4):723. doi:10.3390/cancers16040723 PubMed PMID: 38398113; PubMed Central PMCID: PMC10887299.

148. Korelitz BI, Sommers SC. Responses to drug therapy in ulcerative colitis. Evaluation by rectal biopsy and histopathological changes. Am J Gastroenterol. Kasım 1975;64(5):365-70. PubMed PMID: 2008.

149. Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. Contact Lens Anterior Eye. Nisan 2010;33(2):55-60. doi:10.1016/j.clae.2009.12.010

150. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, vd. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. Temmuz 2017;15(3):276-83. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.008

151. Asiedu K, Kyei S, Mensah SN, Ocansey S, Abu LS, Kyere EA. Ocular Surface Disease Index (OSDI) Versus the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED): A Study of a Nonclinical Sample. Cornea. Şubat 2016;35(2):175-80. doi:10.1097/ICO.0000000000000712

152. Akowuah PK, Adjei-Anang J, Nkansah EK, Fummey J, Osei-Poku K, Boadi P, vd. Comparison of the performance of the dry eye questionnaire (DEQ-5) to the ocular surface disease index in a non-clinical population. Contact Lens Anterior Eye. Haziran 2022;45(3):101441. doi:10.1016/j.clae.2021.101441

153. Martin R, EMO Research Group. Comparison of the Ocular Surface Disease Index and the Symptom Assessment in Dry Eye Questionnaires for Dry Eye Symptom Assessment. Life. 21 Eylül 2023;13(9):1941. doi:10.3390/life13091941

154. Huggins AB, Carrasco JR, Eagle RC. MEN 2B masquerading as chronic blepharitis and euryblepharon. Orbit. 02 Kasım 2019;38(6):514-8. doi:10.1080/01676830.2019.1567800

155. Dietrich-Ntoukas T. Chronische Blepharitis. Klin Monatsblätter Für Augenheilkd. Kasım 2022;239(11):1381-93. doi:10.1055/a-1896-3441

156. Pflugfelder SC, Karpecki PM, Perez VL. Treatment of Blepharitis: Recent Clinical Trials. Ocul Surf. Ekim 2014;12(4):273-84. doi:10.1016/j.jtos.2014.05.005

157. Kanda Y, Kayama T, Okamoto S, Hashimoto M, Ishida C, Yanai T, vd. Post-Marketing Surveillance of Levofloxacin 0.5% Ophthalmic Solution for External Ocular Infections. Drugs RD. Aralık 2012;12(4):177-85. doi:10.2165/11636020-000000000-00000

158. Shekhawat NS, Shtein RM, Blachley TS, Stein JD. Antibiotic Prescription Fills for Acute Conjunctivitis among Enrollees in a Large United States Managed Care Network. Ophthalmology. Ağustos 2017;124(8):1099-107. doi:10.1016/j.ophtha.2017.04.034

159. Sezgin Evim M, Tobcu Z, Güler S, Denkboy Öngen Y, Güneş AM. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarında Tedavi Sırasında Gelişen Akut Endokrin ve Metabolik Komplikasyonların Retrospektif Değerlendirilmesi. Güncel Pediatri. 01 Nisan 2023;21(1):1-8. doi:10.4274/jcp.2022.76258

160. Yilmaz D, Sönmez F, Çeçen RE, Karaca Özkisacik S, Çulhaci N. A 19-Month-Old Girl Diagnosed with Cystic Nephroma. Turk J Pediatr Dis. 21 Nisan 2016. doi:10.12956/tjpd.2016.226

161. Güneş AM, Ören H, Baytan B, Bengoa ŞY, Evim MS, Gözmen S, vd. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. Ann Hematol. Ekim 2014;93(10):1677-84. doi:10.1007/s00277-014-2106-0

162. Öztürk AP, Koç B, Zülfikar B. Acute Complications and Survival Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A 15-year Experience. Clin

Lymphoma Myeloma Leuk. Ocak 2021;21(1):e39-47. doi:10.1016/j.clml.2020.08.025

163. Demirkan F, Ciftciler R, Sevindik OG, Tekgündüz E, Erkurt MA, Vural F, vd. Turkish Acute Lymphoblastic Leukemia Registry, Retrospective Phase Data. Blood. 13 Kasım 2019;134(Supplement_1):5073-5073. doi:10.1182/blood-2019-126006

164. Bitirgen G, Belviranli S, Caliskan U, Tokgoz H, Ozkagnici A, Zengin N. Ophthalmic manifestations in recently diagnosed childhood leukemia. Eur J Ophthalmol. 2016;26(1):88-91. doi:10.5301/ejo.5000647 PubMed PMID: 26165325.

165. Laimon DN, Sakr DH, Atef B, Shaaban Y. Highlights of ophthalmological manifestations in newly diagnosed acute leukemia: a correlation with hematological parameters. Ann Hematol. Eylül 2024;103(9):3519-33. doi:10.1007/s00277-024-05861-2

166. Sayadi J, Gouider D, Allouche Y, Choura R, Cherni I, Sayadi M, vd. Ophthalmic Manifestations of Newly Diagnosed Acute Leukemia Patients in a Tunisian Cohort. Clin Ophthalmol. Ekim 2022;Volume 16:3425-35. doi:10.2147/OPTH.S365648

167. de Queiroz Mendonca C, Freire MV, Viana SS, Silva Tavares MKG, Almeida Silva WM, Cipolotti R. Ocular manifestations in acute lymphoblastic leukemia: A five-year cohort study of pediatric patients. Leuk Res. Ocak 2019;76:24-8. doi:10.1016/j.leukres.2018.11.017 PubMed PMID: 30513404.

168. Chen CY, Jhang JP, Lai YJ, Lin CW, Chou ETH, Lin CC, vd. Clinical Manifestations and Ophthalmic Outcomes of Leukemic Retinopathy and Optic Neuropathy in Patients With Acute Leukemia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 01 Ağustos 2025;66(11):2. doi:10.1167/iovs.66.11.2

169. Mantelli F, Massaro-Giordano M, Macchi I, Lambiase A, Bonini S. The cellular mechanisms of dry eye: From pathogenesis to treatment. J Cell Physiol. Aralık 2013;228(12):2253-6. doi:10.1002/jcp.24398

170. Whelan KF, Stratton K, Kawashima T, Waterbor JW, Castleberry RP, Stovall M, vd. Ocular late effects in childhood and adolescent cancer survivors: A report from the childhood cancer survivor study. Pediatr Blood Cancer. Ocak 2010;54(1):103-9. doi:10.1002/pbc.22277

171. Stapleton F, Velez FG, Lau C, Wolffsohn JS. Dry eye disease in the young: A narrative review. Ocul Surf. 01 Ocak 2024;31:11-20. doi:10.1016/j.jtos.2023.12.001