

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KIDNEY INJURY
MOLECULE-1 (KIM-1)'İN BÖBREK HASARINI TESPİT ETMEDEKİ DEĞERİ**

DR. KAMİL UĞUR ŞANAL

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KIDNEY INJURY
MOLECULE-1 (KIM-1)'İN BÖBREK HASARINI TESPİT ETMEDEKİ DEĞERİ**

DR. KAMİL UĞUR ŞANAL
ORCID:0000-0001-8641-9635

UZMANLIK TEZİ

Danışmanlar: PROF.DR.BÜLENT ATAŞ
DOÇ. DR. HÜSEYİN TOKGÖZ

KONYA, 2022

TEŞEKKÜR

Biyokimyasal tetkiklerin alıŐılıması aşamasında yardımlarını esirgemeyen sayın Dr.Öğr. Üyesi İbrahim KILINÇ'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer aileme,

Hayatıma anlam katan ve bana her zaman destek olan değerli eŐim Dr. Sümeyye ŞANAL'a

Sonsuz teŐekkürlerimi sunarım...

Ekim 2022

Dr. Kamil Uğur ŞANAL

ÖZET

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA KIDNEY INJURY MOLECULE-1 (KIM-1)'İN BÖBREK HASARINI TESPİT ETMEDEKİ DEĞERİ

Dr. KAMİL UĞUR ŞANAL

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2022

Akut lenfoblastik lösemili(ALL) hastalarda kullanılan antikanser tedaviler pek çok potansiyel yan etkilere sahiptir ve bunlardan önemli biri de nefrotoksitedir. Geçtiğimiz yıllarda nefrotoksitenin tespiti için yeni belirteçler tanımlanmıştır ve Kidney Injury Molecule-1(KIM-1) bunlardan biridir. KIM-1, renal tübüler hasar sonrası idrara geçen bir tip 1 transmembran glikoproteindir. Biz bu çalışmada, ALL hastalarında idrar KIM-1'in böbrek hasarını göstermede invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabilirliğini saptamayı hedefledik.

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı'nda son 5 yıl içerisinde ALL tanısı alan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu yaşları uyumlu çocuklardan oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarının her ikisinde de herhangi bir enfeksiyon veya üriner sistem anomalisi bulunmamaktaydı. İdrar KIM-1 değerlerini tespit etmek için hasta ve kontrol grubunun idrar örnekleri toplandı. İdrar KIM-1 değerleri ELİSA kiti ile ölçüldü ve ardından standardizasyon için idrar kreatinin değerine oranlandı.

Çalışmaya ALL tanısı olan 50 hasta dahil edildi. Kontrol grubu 48 hastadan oluşmaktaydı. Ortanca idrar KIM-1 değeri hasta grubunda (31,76 ng/g-kreatinin) kontrol grubuna (16,08 ng/g-kreatinin) göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi. Çalışmamız esnasında nefrotoksik antibiyotik (amfoterisin b, amikasin, asiklovir, kolistin) alan hastalarımızı da analiz ettik, nefrotoksik antibiyotik alımı ve idrar KIM-1 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Aynı zamanda idrar örneklerinin toplanmasından önceki bir ay içerisinde veya herhangi bir zamanda nefrotoksik antibiyotik tedavisi alımı açısından karşılaştırdık ve idrar KIM-1 değeri açısından istatistiksel olarak

anlamalı bir fark saptanmadı. Çalışma süresi boyunca hastalarımızın hiçbirinde böbrek yetmezliği gelişmedi.

Hastalarımızda uzun dönem izlemde, belirgin hematüri veya proteinüri olmamasına rağmen idrar KIM-1 değerlerinin yüksek olması, idrar KIM-1'in renal hasarı erken dönemde gösterebilen, güvenilir, noninvaziv ve gelecek vaat eden bir böbrek hasarı belirteci olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, çocuk, kidney injury molecule-1



ABSTRACT

THE VALUE OF KIDNEY INJURY MOLECULE-1(KIM-1) TO DETECT RENAL DAMAGE IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

**Dr. KAMİL UĞUR ŞANAL
SPECIALTY THESIS, KONYA, 2022**

Anticancer treatment in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) has several potential adverse effects and nephrotoxicity is an important matter among these effects. In the last years, new biomarkers have been identified for detecting nephrotoxicity such as urine Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1). KIM-1 is a type 1 transmembrane glycoprotein which is shed into urine after the renal tubular injury. We aimed to determine urine KIM-1 can be used as a noninvasive biomarker of kidney injury in acute lymphoblastic leukemia.

Patients who were diagnosed with ALL in the last five years were included in the study. The control group was comprised of age-matched children. Both patients and the control group didn't have any infection or urinary system anomalies. Urine samples were collected for determination of urine KIM-1 levels. Urine KIM-1 levels were measured with ELISA kit, subsequently adjusted with urine creatinine for standardization.

50 patients who diagnosed with ALL were included in the study. The Control group was consisted of 48 children. Median urine KIM-1 was found to be statistically higher in the patient group (31,76 ng/g creatinine) compared to the control group (16,08 ng/g creatinine). We analyze the patients who had administered nephrotoxic antibiotics (amphotericin B, amikacin, acyclovir, colistin) there is no correlation between the administration of antibiotics and urine KIM-1 levels. We also compare the patients who had administered nephrotoxic antibiotics whether at any other time or for a one-month duration before collecting the urine samples and there is no significance statistically for urine KIM-1 levels. Renal failure did not develop in any of our patients during the research period.

Despite the fact that our patients had no hematuria or proteinuria, urine KIM-1 levels determined to be high indicate that urine KIM-1 might be a potentially reliable, noninvasive, and promising determinant of kidney injury.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, child, kidney injury molecule-1



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER.....	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Akut lenfoblastik lösemi.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Tarihçe.....	3
2.1.3 Epidemiyoloji	3
2.1.4 Etiyoloji	4
2.1.5 Klinik bulgular	7
2.1.6 Laboratuvar bulguları	8
2.1.7 Tanı.....	9
2.1.8 Sınıflama.....	9
2.1.8.1 Morfolojik sınıflama.....	9
2.1.8.2 İmmunolojik sınıflama.....	10
2.1.8.3 Sitogenetik ve moleküler sınıflama.....	12
2.1.9 Prognostik faktörler.....	13

2.1.10 Tedavi.....	14
2.1.11 Kemoterapi ilaçları ve yan etkileri.....	17
2.1.12 Akut lenfoblastik lösemide böbrek hasarı.....	20
2.1.13 Glomerül filtrasyon hızı.....	21
2.1.14 Kidney injury molecule-1.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1 Araştırmanın tipi.....	25
3.2 Araştırma bölgesi ve zamanı.....	25
3.3 Araştırma evreni ve yeri.....	25
3.4 Örneklem seçme kriterleri.....	25
3.5 Çalışma grubunun randomizasyonu.....	26
3.6 Araştırma öncesi bilgilendirme.....	26
3.7 Araştırma izni ve etik durum.....	26
3.8 Antropometrik ölçümler ve vücut kitle indeksi hesabı.....	27
3.9 Verilen kortikosteroid tedavisinin doz hesabının standardizasyonu.....	27
3.10 İdrar örneklerinin toplanması.....	27
3.11 Laboratuvar analizleri.....	27
3.12 İdrar kreatinin düzeyinin ölçümü.....	27
3.13 İdrar KIM-1 düzeyinin ölçümü.....	28
3.14 Glomerüler filtrasyon hızı hesabı.....	28
3.15 İstatiksel analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR.....	60

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.1. Lösemiye genetik yatkınlık nedenleri.....	5
Tablo 2.2. Akut lenfoblastik lösemi morfolojik French-American-British sınıflandırması.....	10
Tablo 2.3. İmmümfentopine göre akut lenfoblastik lösemi alt tipleri.....	11
Tablo 2.4. Pediatrik akut lenfoblastik lösemide prognostik faktörler.....	14
Tablo 2.5. Erken dönem komplikasyonlar.....	19
Tablo 2.6. Akut lenfoblastik lösemide tedavinin geç etkilerinin özeti.....	20
Tablo 2.7 Nefrotoksiteye neden olan ilaçlara ve nefrotoksitite mekanizmalarına örnekler.....	21
Tablo 2.8 Tahmini glomerüler filtrasyon hızını arttıran ve azaltan sebeplere örnekler.....	22
Tablo 4.1 Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi özelliklerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.2 Akut lenfoblastik lösemi hastalarının hastalık özellikleri	32
Tablo 4.3 Hastaların son bakılan ve tanı anında bakılmış olan laboratuvar parametrelerinin değerleri	33
Tablo 4.4 Hastaların idrar tetkiklerinin mikroskopik analiz sonuçları.....	34
Tablo 4.5 Hastalara verilen tedavi türleri ve verilme yüzdeleri	35
Tablo 4.6 Hastaların aldıkları ilaçların kümülatif dozlarına ait değerler	35
Tablo 4.7 Hastaların tedavi protokol aşamalarının dağılımı.....	36
Tablo 4.8. Hastaların takipleri sırasında aldıkları antibiyotik tedavileri	37
Tablo 4.9 Kontrol grubunun son bakılan laboratuvar parametreleri	38
Tablo 4.10 Kontrol grubunun idrar tetkiklerinin mikroskopik analiz sonuçları.....	39
Tablo 4.11 Hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar ölçümleri ve idrar dansitelerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 4.12 Hasta ve kontrol grubunda idrar KİM-1 değerlerinin karşılaştırılması...41	
Tablo 4.13 Cinsiyet ile idrar KİM-1 düzeyinin karşılaştırılması.....	42

Tablo 4.14 Hasta grubu, kontrol grubu ve tüm grubun yaş, vücut kitle indeksi ve laboratuvar değerlerinin idrar KIM-1 düzeyi ile ilişkisi	44
Tablo 4.15 Hastaların hastalık özellikleri ile KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.16 Hastaların tanı yaşı, takip süresi, tedavilerin verilme sıklığı ve kümülatif dozlarının idrar KIM-1 düzeyi ile ilişkisi	47
Tablo 4.17 Hasta grubunda verilen tedavi türleri İle idrar KIM-1 düzeylerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.18 Hastaların tedavi prtokolü aşamaları ile idrar KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.19 Hastaların aldıkları antibiyotik tedavileri ile idrar KIM-1 düzeyinin karşılaştırılma.....	51



ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 4.1 Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	30
Şekil 4.2 Hasta ve kontrol gruplarında idrar KIM-1 düzeyi.....	41



SİMGELER ve KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
COG	: Children's oncology group
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
FAB	: French-American-British
GFR	:Glomerül filtrasyon hızı
KIM-1	: Kidney injury molecule-1
MLL	: Mikst lineage lösemi
MRD	: Minimal residual disease
LDH	: Laktat dehidrogenaz
SSS	: Santral sinir sistemi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), lenfoid hücrelerin farklılaşmalarının erken evresinde duraksaması, kemik iliğini, kan dolaşımını ve ekstramedüller bölgeleri infiltre edebilecek şekilde malign proliferasyon göstermesidir (Malard ve Mohty 2020). Bu infiltrasyon sonucu lökopeni, lökositoz, anemi, trombositopeni, görülebilir. Hastalar trombositopeniye bağlı kanama veya morarma, nötropeniye bağlı enfeksiyon, anemiye bağlı olarak da halsizlik ve solukluk şikayetleriyle başvurabilir (Hunger ve Mullighan 2015).

Ülkemizde çocukluk çağında en sık görülen malignite lösemilerdir (%33.8) (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri 2021). Lösemilerin yaklaşık %97'si akut lösemidir. Akut lösemiler ALL ve akut myeloid lösemiler olarak ikiye ayrılmaktadır (Rabin KR 2015). ALL insidansı Türkiye'de 100,000'de 1,4 olarak bildirilmiştir (Firat ve ark 1998, Apak 2006).

ALL, klinik ve laboruvuar tetkikleri yardımıyla sınıflandırılarak ve risk grupları belirlenerek tedavi planı yapılır. Doğru sınıflandırma ve doğru risk grubunun belirlenmesi sonucunda günümüzdeki tedavi protokolleriyle sağkalım açısından büyük oranda olumlu sonuçlar alınmaktadır. Bu olumlu sonuçlara rağmen hastalığın kendisi veya kullanılan tedavilerin yan etkileri nedeniyle komplikasyonlar görülmeye devam etmektedir. Sağkalımın artmasıyla bu komplikasyonların önlenmesi, erken saptanması ve tedavi edilmesi daha da önemli hale gelmiştir (Shankar ve ark 2008). Tedavisi biten akut lösemi hastaların yaklaşık %74'ünde tedavi ilişkili en az bir yan etki görülmektedir (Haddy ve ark 2009). Renal, kardiyak, nörolojik, endokrinolojik ve metabolik komplikasyonlar olabileceği gibi sekonder maligniteler de görülebilmektedir (Haddy ve ark 2009). Bu komplikasyonlar mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir (Öztürk ve ark 2021).

Kronik böbrek hastalıklarının tanısı genellikle proteinürinin saptanmasına veya serum kreatinin seviyesinin yükselmesine dayanır. Serum kreatinin seviyesi, kas kütesinden ve tübüler sekresyon miktarından büyük oranda etkilenmesi nedeniyle kronik böbrek hastalığı için zayıf bir belirteçdir. Ayrıca göreceli olarak serum kreatininin referans aralığının geniş olması, renal fibrozis gibi kronik böbrek hastalıklarında serum kreatininde minimal artış olması veya hiç artış olmaması gibi nedenlerden dolayı hastalığın progresyonun

tespitinde her zaman tek başına yeterli olmamaktadır (Tomlanovich ve ark 1986, Baboolal ve ark 2002). Akut böbrek hasarında ise serum kreatinin sensitivitesi ve spesifitesi daha da düşüktür (Star 1998). Erken böbrek hasarını gösterecek yeni belirteçlere ihtiyaç vardır. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) bu yeni belirteçlerden biridir. KIM-1'in akut böbrek hasarı sonucu idrara geçen bir böbrek tübül hasar belirteci olarak ve kronik böbrek hastalıklarında uzun dönem prognozunu gösteren bir belirteç olduğu tespit edilmiştir (Song ve ark 2019).

Çalışmamızda ALL'li hastalarda idrarda KIM-1 düzeyleri ölçülerek böbrek hasarını erken evrede tespit edebilmeyi ve idrar KIM-1 düzeylerinin hastalar ve kontrol grubu arasında fark gösterip göstermediğini tespit etmeyi amaçladık. Böbrek hasarının erken evrede tespit edilmesi ile hastaların takip ve tedavileri erkenden başlanması, bu sayede hastalığın mortalitesi ve morbiditesi üzerine daha iyi sonuçlar elde edilmesi hedeflenmektedir.

2. GENELBİLGİLER

2.1 Akut lenfoblastik lösemi

2.1.1 Tanım

Akut lenfoblastik lösemi, lenfoid hücrelerin farklılaşmalarının erken evresinde duraksaması, kemik iliğini, kan dolaşımını ve ekstremiteler bölgeleri infiltre edebilecek şekilde malign proliferasyon göstermesidir (Malard ve Mohty 2020).

2.1.2 Tarihçe

Tarihte püy olmadan, renksiz hücrelerin artışına bağlı bir durum olarak daha önceden tarif edilmesine rağmen ilk defa lösemi terimini Virchow 1845 yılında kullanmıştır (Miller 1995). Neuman 1870 yılında lösemiye lenfatik, dalak, miyelojen lösemi olarak ilk kez sınıflandırmıştır. Wilhelm Röntgen tarafından X ışınlarının bulunmuş ve 1895 yılında bu ışınların tedavide kullanılabileceğini önermiştir. O tarihlerde lösemnin sağkalım süresi birkaç ay iken 1948 yılında Farber ve arkadaşlarının bir folik asit antagonisti olan aminopterin tedavide kullanmasıyla sağkalım süresinde artış olmuştur (Apak 2006).

2.1.3 Epidemiyoloji

Amerika’da akut lenfoblastik lösemi tüm çocukluk çağı maligniteleri arasında birinci sırada yer almaktadır ve 20 yaşından önce kanser sebebi ölümlerin en sık sebebidir (Linabery ve Ross 2008, Hunger ve Mullighan 2015) . Ülkemizde Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre bir yılda bildirilen kanser oranı, yaklaşık olarak 100,000’de 35-40 tır ancak kayıtlardaki eksiklikler nedeniyle daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (Apak 2006). Ülkemizde de çocukluk çağında en sık görülen malignite lösemilerdir (%33.8) (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri 2021). Akut lenfoblastik lösemi insidansı Türkiye’de 100,000’de 1,4 olarak bildirilmiştir (Firat ve ark 1998). Amerika’da ALL insidansı 100,000’de 4 olarak tespit edilmiş ve erkeklerde lösemi sıklığının kızlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Pizzo ve Poplack 2015).

2.1.4 Etiyoloji

Lösemi gelişiminin ana sebebi tam olarak bilinmemektedir ancak hastalığın oluşumunun multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Kalıtsal hastalıklar, çevresel etmenler, genetik yatkınlığın sorumlu olduğu düşünülmektedir (Yöntem ve Bayram 2018).

Akut lenfoblastik lösemi, çoğu daha önce sağlıklı olan bireylerde görülmesine rağmen bazı hastalarda genetik yatkınlığın ve çevresel etmenlerin etkili olduğu tespit edilmiştir (Malard ve Mohty 2020). Hastalarda birkaç genetik sendromun ALL gelişimine yatkınlığa neden olduğu tanımlanmıştır ve sık görülen allenik varyantların additif etki ile hastalığın görülme ihtimalindeki artış ile ilişkili bulunmuştur (Tablo 2.1). Bu nedenle bu hastalığın genetik temelini poligenik olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıkla ilgili tespit edilen genler kan hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması ile ilişkili genlerdir. Genetik varyantların hematopoetik hücrelerde muhtemelen genetik hassasiyete katkı sağlayarak in utero ve postnatal malignite oluşumunun başlamasına ve ilerlemesine yol açtığı düşünülmektedir. İlgili genetik varyantlara sahip çocukların çoğunda ALL hiç gelişmediği için genetik yatkınlık açısından tarama yapılması önerilmez. Epidemiyolojik çalışmalar bazı lösemi türlerinin anne karnında başlayabileceğini düşündürmekte ve moleküler çalışmalarla da bu desteklenmektedir (Apak 2006).

Tablo 2.1 Lösemiye Genetik Yatkınlık Nedenleri (Malard ve Mohty 2020)

Nedenler	Nedenlere örnekler
Konjenital sendromlar:	Down sendromu, Fanconi anemisi, Ataksi telenjektazi, Bloom sendromu
Kalıtsal genetik varyantlar:	ARID5B, IKZF1, CEBPE, CDKN2A veya CDKN2B, PIP4K2A, ETV6
Kromozom 15 ve 21 arasında yapısal robertsonian translokasyonlar:	rob(15;21)(q10;q10)
Tek nükleotid polimorfizmler:	miR-3117'dekirs12402181 ve miR-3689d2'deki rs62571442

Çevresel faktörlerin başlıcaları pestisid maruziyeti, iyonize radyasyon ve enfeksiyonlardır (Malard ve Mohty 2020). Ayrıca benzen maruziyeti ile lösemi gelişimi arasında ilişki bulunmuştur (Filippini ve ark 2019). Benzen araba egzoz gazında ve sigarada bulunmaktadır. Benzenin metaboliti olan fenol bazı gıdalarda, deri losyonlarında, dudak kremlerinde, bazı anesteziklerde hidrokinon metaboliti ise fotoğraf banyolarında bulunmaktadır. Ayrıca sigara ve kahvede benzen metabolitleri olan hidrokinon ve katekol bulunmaktadır. İnsanlar ve fareler üzerinde yapılan araştırmalarda bu maddelerin az miktarda bulunduğu tespit edilmiştir ve lösemi gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Benzen ve metabolitlerinin kontrol altına alınmasıyla lösemi veya lenfoma gelişiminin bir miktar engellenebileceği düşünülmektedir (Apak 2006). Organofosfat ve radon maruziyeti ile lösemi gelişimi arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (Zhang ve ark 2015, Lu ve ark 2020).

Lösemi gelişiminde etkili olan çevresel faktörlerden önemli bir faktörün de iyonize radyasyon olduğu bilinmektedir (Schmidt ve ark 2021). İkinci dünya savaşında, Hiroshima'daki atom bombasına yani iyonize radyasyona maruz kalanlarda lösemi sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir (Ichimaru ve ark 1978). Ayrıca hamile kadınlarda tanısal amaçlı

röntgen incelemesi yapılması sonucunda bu kadınların çocuklarında lösemi gelişme riski 1,5 kat arttığı bildirilmiştir (Wakeford ve Bithell 2021). Yüksek doz radyasyona maruz kalan erkeklerin de çocuklarında lösemi görülme ihtimalinin artmış olduğu gösterilmiştir (Bailey ve ark 2010). Radyoterapi alan hastalarda da lösemi görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (Lightfoot ve Roman 2004, Belson ve ark 2007).

Lösemi ile bir enfeksiyon etkeni arasında kesin direkt bir ilişki saptanamamıştır. Lehtinen ve arkadaşlarının 403 lösemili çocuğun annelerinin hamileliklerinde toplanılmış serumlarında yaptıkları incelemede Epstein-Barr virüs (EBV), human herpes virüs 6 (HHV 6), veya sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarının çocukluklardaki lösemiyle olan ilişkisini araştırmışlardır. Hamileliğin 12-14. haftalarında EBV-viral kapsid antijeni immünglobulin M pozitif olan annelerin çocuklarında lösemi sıklığında artış göstermişlerdir (Lehtinen ve ark 2003, Lehtinen ve ark 2005, Apak 2006). Yapılan araştırmalarda enfeksiyonların doğrudan lösemiye neden olduğu veya lösemi hücrelerinde virüslere ait gen dizisi varlığı saptanamamıştır. Bu çocuklarda immün sistemdeki mevcut olan bir bozukluk, muhtemelen enfeksiyon nedeniyle tetkiklenmekte ve lösemi gelişimine yol açmaktadır (Greaves 2002).

Lösemi gelişiminin başlangıcının fetal hayata dayandığı düşünülmektedir. Özellikle tek yumurta ikizleriyle yapılan çalışmalarda lösemi görülme sıklığının artmış olması bunu düşündürmektedir. Ayrıca topuktan alınmış kanlarla tarama testleri için saklanan, Guthrie kartları ile yapılan geriye dönük inceleme sonucunda çocukluk çağı lösemisinin doğumdan önceki bir zamanda gelişmeye başladığı gösterilmiştir. Lösemi tanısı anında saptanan gen bozukluğunun bu kartlarda polimeraz zincir reaksiyonu tetkiki ile incelenerek doğumda mevcut olduğu gösterilmiştir. Ancak ileride lösemi gelişmemiş çocukların da yaklaşık %1’inde topuk kanında genlerin bulunması lösemnin gelişiminde “çift vuruş” hipotezine destek olmaktadır. Hastalarda muhtemelen çevresel etmenler kromozomal veya moleküler bir değişikliğe neden olmakta ve altta yatan başka bir genetik bozukluğa bağlı olarak da tamir mekanizmaları yetersiz kaldığı için lösemnin gelişimini başlatmaktadır (Apak 2006).

2.1.5 Klinik Bulgular

Başlangıçta ateş, halsizlik, letarji, kemik ağrısı, eklem ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı gibi hastalığa özgü olmayan semptomlar olabilir. Hastalığın ilerlemesiyle lenfoblastların kemik iliğinde veya kemik iliği dışındaki bölgelerde, organlarda kontrolsüz çoğalması sonucu diğer semptom ve bulgular gelişebilir. Kemik iliği infiltrasyonu sonucu sitopenilere bağlı olarak solukluk, peteşi, purpura, ekimoz, epistaksis, enfeksiyon organ infiltrasyonuna bağlı olarak lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali, testiste büyüme, Santral sinir sistemi (SSS) tutulumuna bağlı olarak da kranial nöropati, konvülzyon, baş ağrısı görülebilir. Ateş, hastalığın kendisine bağlı veya eşlik eden enfeksiyonlara bağlı olarak görülebilir ve hastalığın en sık (%60) bulgusudur. Hastalık akut bir başlangıç gösterebileceği gibi semptomların tedrici artışıyla veya rastlantısal olarak saptanabilir (Aksu Uzunhan 2012, Nathan ve Oski 2015, Carroll ve Bhatla 2016).

Malign hücrelerin periostu ve kemiği infiltre etmesi sonucu kemik ağrısı görülür. Ekstramedüller tutulumla bağlı lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali görülebilir. Hepatomegali hastaların yaklaşık %70'inde görülür. Lenfadenopatiler lokalize veya yaygın olabilir. Tanı anında santral sinir sistemi tutulumu insidansı %10-15'dir. Bu hastalarda intrakranial basınç artışı nedeniyle baş ağrısı, kusma, papil ödem görülebilir. Kranyal sinirlerden ise en sık yedinci, üçüncü, dördüncü ve altıncı kranial sinir tutulumu görülür (Yöntem ve Bayram 2018).

Hastaların başvuru anında lenfadenopati veya timusta büyümeye bağlı olarak mediastinal kitle görülebilir. Bu bulgu öncelikle T hücreli ALL'yi düşündürür (Yöntem ve Bayram 2018).

Tanı anında %1,1-2,4 oranında testis tutulumu görülür. Tutulumun bulgusu genellikle tek taraflı ağrısız büyümedir. Testis tutulumu fizik muayenede testiste büyüme, ele gelen sert kitle olarak tespit edilebilir. Renkli Doppler ultrasonografi ile testis tutulumu doğrulanabilir (Nguyen ve ark 2021). Over tutulumu oldukça nadir görülür (Nathan ve Oski 2015).

2.1.6 Laboratuvar bulgular

Lösemi ön tanısı düşünülen her hastada yapılması gereken ilk tetkik, periferik yaymadır. Periferik yayma ve tam kan sayımının değerlendirilmesi ile hastalığın temel laboratuvar bulguları saptanabilir. Hematopoezin bozulmasına bağlı olarak anemi, trombositopeni, lökopeni veya lökositoz görülebilir. Vakaların çoğunda periferik yaymada blastlar görülür.

Tanı anında anemi (hemoglobin <10 g/dl) hastaların yaklaşık %80'inde vardır ve en sık görülen laboratuvar bulgusudur. Anemi, genellikle normokrom normositerdir. Lökositoz (>10,000/mm³), hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. ALL hastalarının yaklaşık %20'sinde lökosit sayısı 50,000/mm³'den fazla tespit edilir. Nötropeni(<500/mm³) ve trombositopeni(<150,000/mm³) sık görülür. Trombositopeni görülen hastaların %75'inde trombosit sayısı 100,000/mm³'den azdır (Yöntem ve Bayram 2018).

Periferik yayma %10 vakada normal olabilir ve ayrıca hastada lökopeni varsa blastlar periferik yaymada değerlendirelemeyebilir. Kemik iliği aspirasyonu yapılması bu vakaların daha kesin bir şekilde değerlendirilmesini sağlar (Nathan ve Oski 2015, Carroll ve Bhatla 2016).

Biyokimyasal bulgular çoğu zaman lösemik hücre yükü ve ekstramedüller tutulumun göstergesidir. Lenfoblastların hemolizi ile ortaya çıkan pürinlerin artmış anabolizma ve katabolizmasının sonucunda ürik asit yüksekliği görülebilir. Yüksek ürik asit miktarına bağlı olarak urat nefropatisi ve böbrek yetmezliği görülebilir. Genellikle tedaviye başlandıktan sonra lenfoblastların yıkımının artışı nedeniyle görülür. Ürik asit yüksekliğine üre-kreatinin, potasyum, fosfat ve laktat dehidrojenaz (LDH) değerlerinde yükseklik, kalsiyum ve magnezyum değerlerindeki düşüklük de eşlik ederse tümör lizis sendromu gelişebilir. Tanı anında görülen yüksek aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz değerleri karaciğer infiltrasyonunu düşündürülebilir (Carroll ve Bhatla 2016, Yöntem ve Bayram 2018).

2.1.7 Tanı

Hastaların belirti ve bulgularının ileyleyici olması ve laboratuvar bulgularının ilerlemesi hekimi şüphelendirmelidir. Kesin tanı kemik iliği aspirasyonu veya bazı durumlarda kemik iliği biyopsisi ile konulur. Kemik iliğindeki blast sayısının %5'den fazla olması anormaldir. Ancak kemik iliğinde patognomonik sitogenetik bulgular saptanamazsa ALL tanısı için blast sayısının %25'den fazla olması gerekmektedir. Bazı hastalarda tanı için kemik iliği incelemelerinin tekrarlanması gerekebilir (Yöntem ve Bayram 2018). Ayrıca normal tam kan tetkiki ve normal periferik yayma ALL tanısını dışlamaz, klinik şüphe olan olgularda kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır (Aksu Uzunhan 2012).

Tanı anında SSS tutulumu olup olmadığını değerlendirmek amacıyla lomber ponksiyon yapılır. Alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) santrifüjün ardından blast açısından değerlendirilir. Ayrıca BOS biyokimyasal olarak da analiz edilir. Lomber ponksiyon eğer travmatize olursa BOS lökosit sayısı ve eritrosit sayısı, periferik kandaki lökosit ve eritrosit sayısına oranlanır. Eğer BOS'taki oran büyükse SSS tutulumu olarak değerlendirilir (Carroll ve Bhatla 2016).

2.1.8 Sınıflama

ALL morfolojik, histokimyasal, immünolojik, sitogenetik ve moleküler özelliklerine göre sınıflandırılır.

2.1.8.1 Morfolojik Sınıflama

En sık kullanılan morfolojik sınıflama French-American-British (FAB) sınıflamasıdır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 Akut lenfoblastik lösemi morfolojik French-American-British sınıflandırması (Bennett ve ark 1976, ALLIC-BFM 2009, Yöntem ve Bayram 2018)

Sitoloji	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük hücreler, baskın	Büyük hücreler, heterojen	Büyük homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı ve homojen
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
Bazofilik sitoplazma	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

ALL hastalarının %85'i L1 tipi %14'ü L2 tipi %1'i L3 tipinden oluşmaktadır (Yöntem ve Bayram 2018).

2.1.8.2 İmmünolojik Sınıflama

Bu sınıflandırma yardımıyla ALL tanısı doğrulanabilir ve ayrıca hastalar B veya T hücre sınıfına göre ayırt edilebilir. Normal lenfoid maturasyondan kalan hücre yüzey ve sitoplazmik immunfenotip belirteçler ALL'yi B hücreli veya T hücreli altgruplar olarak sınıflandırılmasını sağlar (Tablo 2.3) (Hunger ve Mullighan 2015).

Tablo 2.3 İmmunfentopine göre akut lenfoblastik lösemi alt tipleri (ALLIC-BFM 2009, Aksu Uzunhan 2012)

Alt tip	Tipik markerlar	Sıklık	İlişkili özellikler
B hücreli prekürsör	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg±, yIgμ-, HLA-DR+		
Pre pre B	CD10-, CD34+	%5	Yüksek lökosit, tanıda santral sinir sistemi tutulumu, psödoploidi, MLL gen yeniden düzenlemeleri, kötü prognoz
Erken pre B	CD10+, CytIgM+	%63	1-9 yaş grubu, düşük lökosit, hiperploidi
Pre B	CD10±, sIg+	%16	Yüksek lökosit, siyah ırk
B hücreli	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg+	%3	Erkek predominansı, yIgμ+, sIgκ+ veya sIgλ+ tanıda santral sinir sistemi tutulumu, abdominal kitle, renal tutulum
T hücre serisi	CD7+, sCD3+		
T hücreli	CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-	%12	Erkek predominansı, TdT ± hiperlökositoz, ekstra medüller hastalık
Pre T	CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR±	%1	Erkek predominansı, TdT+ Hiperlökositoz, ekstramedüller hastalık, kötü prognoz

CD: cluster of differentiation, HLA: Human Leucocyte Antigen, MLL: Mixed Lineage Leukemia, sCD3: stoplazmik CD3, sIg: stoplazmik immünglobulin, yIg: yüzey immünglobulin, TdT: terminal deoxynucleotidyl transferase

2.1.8.3 Sitogenetik ve Moleküler Sınıflama

Kromozomal anomaliler lösemi gelişiminde kritik bir rol oynar. Kromozom analizi, tanısal sınıflama, risk durumunun belirlenmesi ve hastalığın ilerlemesinin tespitinde yıllardır kullanılmaktadır. ALL olgularının yaklaşık %80-90'ında normalden farklı karyotip olduğu tespit edilmiştir (Anak 2011).

Kromozomal sayısal anomaliler, akım sitometrisi ile blastik ve normal hücre içindeki DNA miktarları ölçülüp oranlanması ile tespit edilir. Bu oran 1.16'dan büyük ise hiperdiploidi olarak değerlendirilir (Enshaei ve ark 2021). Hiperdiploidi hastaların yaklaşık %30'unda görülür. En sık görüleni 21. kromozomun trizomisidir. Hipodiploidi, blast hücrelerinde 46'dan az kromozom tespit edilmesidir. Hastaların yaklaşık %6'sında bulunur. Kromozom sayısı 44'den az veya DNA indeksi <0.81 olan hastalar kötü prognoza sahiptir (Carroll ve Bhatla 2016).

ETV6-RUNX1 füzyon geni t(12;21)(p13q22): Daha önce TEL-AML1 olarak adlandırılan t(12;21) floresan in situ hibridizasyon yöntemi ile B hücreli ALL hastalarının yaklaşık %25'inde bulunur. İyi prognozla ilişkilidir (Carroll ve Bhatla 2016).

TCF3-PBX1 füzyon geni t(1;19)(q23p13.3): ALL olgularının yaklaşık %5'inde tespit edilir. Tanı anında yüksek beyaz küre sayısı ile ilişkilidir (Carroll ve Bhatla 2016).

BCR-ABL füzyon geni t(9;22)(q34q11): ALL hastalarının yaklaşık %3'ünde t(9;22) tespit edilebilir. Tanı anında yüksek Beyazküre sayısı ve SSS tutulumu ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Carroll ve Bhatla 2016).

TCF3-HLF füzyon geni t(17;19): Vakaların yaklaşık %1'inde bulunur. Yaygın damar içi pıhtılaşma, kalsiyum yüksekliği ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Carroll ve Bhatla 2016).

KMT2a, daha önce bilinen adıyla Mikst lineage lösemi (MLL) (11q23) geni yeniden düzenlemeleri: Genellikle (yaklaşık %80) 1 yaşından küçük hastalarda tespit edilir. Bu genetik değişikliğe sahip lösemilerin çok az miktarda ek mutasyona sahip olması bu genetik

değişikliğin tek başına lösemi gelişimine neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu genetik değişikliğe sahip hastaların prognozu oldukça kötüdür (Malard ve Mohty 2020).

MYC geni t(8;14)(q24q32), t(2;8)(p12q24), t(8,22)(q24q11): Bu translokasyonlar MYC geninin ekspresyonunu değiştirir. Matür B hücreli ALL olgularının %80'inde t (8;14) (q24q32) vardır (Carroll ve Bhatla 2016).

NOTCH geni: T hücreli ALL vakalarının yaklaşık olarak %80'inde ana onkojenik yollar olarak, NOTCH1 genindeki mutasyonların aktive olarak NOTCH sinyalinin aktifleşmesi veya FBXW7'deki mutasyonlar aracılığıyla NOTCH'un fonksiyon kaybı bulunur (Malard ve Mohty 2020).

2.1.9 Prognostik Faktörler

Akut lösemilerde tedavi planının uygun düzenlenebilmesi için hastaların, belirli prognostik faktörler göz önünde bulundurularak risk gruplarına ayrılması önem arz etmektedir (Tablo 2.4). Bu sayede düşük riskli hastalara toksik etki oluşturabilecek agresif tedavi protokollerinin uygulamasından kaçınılması sağlanırken, yüksek riskli hastalara uygulanan agresif tedavi protokolleri sayesinde nüks ihtimalinin önüne geçilmesi amaçlanmıştır (Karol ve Pui 2020).

Tablo 2.4 Pediatrik ALL’de prognostik faktörler (Carroll ve Bhatla 2016)

Prognoz faktörü	Olumlu	Olumsuz
Yaş (yıl)	1-9	<1 veya > 10
Lökosit sayısı(mm ³)	<50,000	>50,000
İmmunfenotip	B hücreli	T hücreli
Cinsiyet	Kız	Erkek
Genetik	Hiperdiploidi (>50 kromozom) veya DNA indeksi >1.16	Hipodiploidi (<44 kromozom) Veya DNA indeksi <0.81
	Trizomi 4, 10, 17 t(12;21)/ETV6-RUNX1	Mikst lineage lösemi gen yeniden düzenlemesi
Santral sinir sistemi tutulumu	Yok	Var
Minimal rezidüel hastalık	İndüksiyon sonu 29. gün minimal rezidüel hastalık < %0,01	İndüksiyon sonu 29. gün minimal rezidüel hastalık >% 0.01 Son konsolidasyonda pozitif minimal rezidüel hastalık

2.1.10 Tedavi

Tedavi ile klinik ve laboratuvar olarak remisyonu sağlamak ve remisyonun devamlılığını sağlamak, intratekal tedaviler ile SSS profilaksisi oluşturmak, idame tedavi ile rezidüel hastalığı ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır. Ayrıca hastalığa veya verilen tedaviye bağlı gelişen komplikasyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi hedeflenmektedir (ALLIC-BFM 2009).

Mümkün olan en erken dönemde en yüksek lösemik hücre ölümü hedeflenirken, nüks beklenen hastalara daha yoğun tedavi verilmesi ve düşük riskli hastaların tedavinin yan

etkilerinden korunması için farklı tedavi protokolleri tercih edilir. Yüksek riskli hastalara daha yüksek sayıda ilaç, daha fazla dozda ve daha uzun sürede verilir (ALLIC-BFM 2009).

Tedavi için çeşitli tedavi rejimleri bulunmaktadır. Sık kullanılan tedavi rejimlerine Avrupa'dan Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) rejimi Amerika Birleşik Devletleri'nden ise Children's Oncology Group (COG) tedavi rejimi örnek gösterilebilir (Hunger 2014).

ALL tedavisi remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve idame olmak üzere üç ana fazı içerir. Yaklaşık olarak 2-2,5 yıl sürer. En uygun tedavi dozu ve tedavi şemasına sahip kombinasyon tedavisi, ilaçların tolere edilebilirliğine, MRD ile tedavi yanıtına, kişiselleştirilmiş farmakodinamik ve farmakogenomik çalışmalara göre doz ayarlaması yapılarak geliştirilmiştir. Özellikle çok yüksek riske sahip hastalarda allojenik kemik iliği transplantasyonu tedavide kullanılabilir. Son yıllarda moleküler hedef odaklı tedavi ve immünoterapi, yeni tedavi stratejileri olarak ortaya çıkmıştır (Inaba ve Mullighan 2020).

Remisyon indüksiyonu (1A fazı) tedavisi üç (glukokortikoid [prednizolon veya deksametazone], vinkristin, asparaginaz) veya dört ilaçlık (glukokortikoid [prednizolon veya deksametazone], vinkristin, asparaginaz, antrasiklin) tedavi rejimleri şeklinde uygulanır. Tedavi 4-6 hafta süreyle verilir ve bu tedavi sonucunda hastaların yaklaşık %98'inde tam remisyon sağlanır. Deksametazonun yarı ömrü daha uzundur ve SSS'ne daha iyi nüfuz ederek SSS hastalığını kontrol edilmesine katkı sağlar. Prednizolonu ve deksametazonu karşılaştırmak amacıyla yapılan randomize çalışmalarda deksametazon kullanan hastaların daha iyi sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir. Vinkristin remisyon indüksiyonu sırasında haftalık olarak verilir. Asparaginaz tedavisi polietilen glikol L-asparaginaz veya doğal L-asparaginaz olarak verilebilir. Polietilen glikol L-asparaginaz daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir ve daha az hipersensitivite reaksiyonu görülür (Inaba ve Mullighan 2020).

Remisyonun sağlanması için hastalığa bağlı semptomların ve fizik muayene bulguların kaybolması, periferik kan yaymasında blast hücresi görülmemesi, tam kan sayımında en az 500/mm³ granülosit, 75000/mm³ trombosit ve 12 gr/dl hemoglobin olması, kemik iliğinde yeterli megakaryositler, yeterli sayıda eritroid ve granülositik öncül hücreler olması, kemik iliğinde %5'den az blast hücresi olması ve BOS bulgularının normal olması gerekmektedir (Carroll ve Bhatla 2016).

Konsolidasyon(protokol 1 faz 1 B) tedavisi temel olarak intravenöz siklofosfomid, sitarabin, merkaptopurin ve intratekal metotreksat'den oluşur. Kullanılan kemoterapi ilaçları hastanın risk grubuna ve tedavi protokolüne göre değişir (Yöntem ve Bayram 2018, Inaba ve Mullighan 2020). Protokol M'de 15 gün ara ile 4 kez yüksek doz metotreksat tedavisi ve oral düşük doz 6-merkaptopurin tedavisi verilmektedir (ALLIC-BFM 2009). Daha sonra gelen protokol 2'de deksametazon, vinkristin, doksorubisin, L-asparajinaz, siklofosfamid, cytarabin, 6-tioguanin tedavileri bulunmaktadır (ALLIC-BFM 2009) .

İdame tedavisinin esas amacı relapsı önlemektir. İdamede 50 mg/m²/gün dozunda her gün 6-merkaptopurin ve 20 mg/m²/hafta dozunda metotreksat, haftada bir gün oral olarak verilir. SSS profilaksisinde intratekal metotreksat kullanılır. Hastaların lökosit sayısı 2000-3000 mm³ arasında tutulmaya çalışılır (ALLIC-BFM 2009).

Hematopoetik kök hücre nakli tedavisi, diğer tedavilerden yeterli fayda görmeyen hastalar, yüksek riskli hastalar veya relapstan sonra remisyon sağlanan hastalarda tercih edilir (ALLIC-BFM 2009).

Hematopoetik kök hücre nakli endikasyonları (ALLIC-BFM 2009);

Yüksek riskli hastalarda

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

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

- T hücreli ALL
- Pro-B hücreli ALL
- Tanı anında lökosit sayısı >100,000/mm³
- Risk faktörü $\geq 1,7$

2.1.11 Kemoterapi ilaçları ve yan etkileri

ALL hastası çocukların kür olma oranları arttıkça tedavi ile ilişkili ölümlerin oranı diğer tüm ölüm nedenlerine göre artmıştır. Hastaların yaklaşık %1-2'si remisyona ulaşmadan ve buna ek olarak hastaların yaklaşık %1-2'si remisyonda iken toksik etkiler nedeniyle hayatını kaybetmektedir (Hunger ve Mullighan 2015). Yan etkilerin önlenmesi ve geliştiği zaman erken tanınması bu açıdan önemlidir.

Glukokortikoidler: Osteonekroz en fazla endişe uyandıran yan etkilerden biridir. Hastaların yaklaşık olarak %5-10'unda gelişir. Osteonekroz görülme riski adölesanlarda daha yüksektir ve yaklaşık olarak %15-20'dir. Kızlarda erkeklere oranla daha sıktır. Osteonekroz en sık büyük eklemlere özellikle de kalça, diz, omuz ve ayak bileği eklemine zarar verir. Sıklıkla eklem replansmanı da içeren cerrahi müdahalelere gerek duyulur. Ayrıca gastrit, gastrik ülser, gastrointestinal kanama, Cushing sendromu, diabetes mellitus, psikiyatrik bozukluklar, büyüme geriliği yan etkileri görülebilir (Hunger ve Mullighan 2015).

L-asparaginaz: Anafilaksi, ürtiker, anjiyoödem gibi allerjik reaksiyonlar oldukça sıktır ve yaklaşık olarak %13-45 oranında görülebilir. Polietilen glikol ile birlikte üretilen L-asparaginaz ile anafilaksi riski düşürülebilir (Akarsu ve ark 2004, Inaba ve Mullighan 2020).

Vinka alkaloidleri: En sık kullanılan vinkristindir. Periferik nöropati, myopati, paralitik ileus, parezi, paralizi, nöbet, karnial sinir disfonksiyonu, uygunsuz antidiüretik sendromu, kardiyovasküler bozukluk yan etkileri görülebilir (Smith ve Hann 2006).

Antrasiklinler: En sık tercih edilen daunorubisindir. En önemli yan etkileri kardiyotoksitite ve kemik iliği baskılanmasıdır (Smith ve Hann 2006).

Metotreksat: SSS profilaksisi ve SSS tutulumu tedavisinde intratekal yolla, kullanılır ayrıca konsolidasyon ve idame tedavisinde intravenöz ve oral yolla kullanılır. Hepatotoksitite, nefrotoksitite en önemli yan etkileridir. Ek olarak kusma, dermatit, mukozit, alopesi gibi yan etkiler de görülebilir (Smith ve Hann 2006).

Altı-merkaptopurin, Tioguanin: Pürin antagonisti olan bu ilaçlar, kemik iliği baskılanması, nefropati ve karaciğerde veno-oklizif hastalığa yol açabilir (Smith ve Hann 2006).

Sitozin arabinozid (ARA-C): Pirimidin antagonistidir. Yüksek riskli, diğer tedavilere dirençli vakalarda remisyon sağlayabilir. Yüksek dozları görme, konuşma, yürüme bozuklukları yapabilir (Smith ve Hann 2006).

Alkilleyici ajanlar: Siklofosfamid ve ifosfamid bu ajanlara örnektir. En belirgin yan etkileri hemorajik sistit olmakla birlikte gastrointestinal yan etkiler, elektrolit bozukluğu ve infertilite de görülebilir (Smith ve Hann 2006).

Epipodofilotoksinler: Kemik iliği baskılanması, alopesi gibi yan etkiler ve halsizlik, uyku hali gibi özgül olmayan yan etkiler görülebilir (Smith ve Hann 2006).

Konvansiyonel kemoterapilerin, moleküler hedef odaklı tedaviler ve immunoterapi ile kombine edilerek akılcı bir şekilde azaltılması yan etkilerle başa çıkmada faydalı olabilir (Inaba ve Mullighan 2020).

Tablo 2.5 Erken dönem komplikasyonlar (Özcan 2021)

Durum	Risk Faktörü
Tümör lizis sendromu	Büyük tümör yükü, dehidratasyon, hipotansiyon, asidoz, renal disfonksiyon, yoğun kemoterapi, yetersiz önleyici/ destek tedavisi
Diyabetes insipidus	Santral sinir sistemi infiltrasyonu
Hiperkalsemi	Dehidratasyon, T hücreli akut lenfoblastik lösemi; B hücreli akut lenfoblastik lösemi [t(17;19)(q22;p13) ve E2A-HLF füzyonu ile]
Koagülopati	T hücreli akut lenfoblastik lösemi, miyeloid lösemiler
Vena cava superior sendromu	Superior mediastinal kitle, hücre çoğalma hızı, genetik protrombotik faktörler, santral venöz kateter varlığı
Trakea basısı	Mediastinal kitle, hücre çoğalma hızı
Lökostaz	Yüksek lökosit sayısı, dehidratasyon, eritrosit transfüzyonu
Adrenal yetersizlik	Steroid tedavisi
Hiperglisemi	Steroid ve asparajinaz tedavisi, yüksek glukoz konsantrasyonu içeren intravenöz hidrasyon, obezite, ailede diyabet öyküsü, Down sendromu
Hipoglisemi	Merkaptopürin tedavisi, hiperglisemi tedavisinde yüksek doz insülin kullanımı
Uygunzsuz antiidiüretik hormon salınımı	Vinkristin tedavisi, metabolik stres, enfeksiyonlar
Konvülsiyon	Yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin tedavisi
Lökoensefalopati	Yüksek doz metotreksat tedavisi
Mukozit	Yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin, antrasiklin tedavisi
Tifilit	Yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin, antrasiklin, deksametazon tedavisi
Pankreatit	Asparajinaz, deksametazon, merkaptopürin tedavisi
Hepatit	Yüksek doz metotreksat tedavisi
Sarılık	Kemoterapötikler, antifungal, antimikrobiyal ajanlar
Tromboz	Genetik protrombotik faktörler, steroidler, asparajinaz tedavisi, santral venöz kateter uygulaması, immobilizasyon
Allerjik reaksiyon	Asparajinaz tedavisi
Osteonekroz	Yüksek doz steroid (özellikle deksametazon), etoposid

Tablo 2.6 Akut lenfoblastik lösemide tedavinin geç etkilerinin özeti (Kızıloca ve Okcu 2019)

Geç etkiler	İlişkili değişkenler	Sıklık	Tarama yöntemleri
Geç mortalite	Radyasyon, kardiyopulmoner hastalıklar, sekonder neoplazm, rekürrensler	Herhangi bir sebeple ölüm, %13	Hayat boyu periyodik olarak sistemlerin gözden geçirilmesi/ fizik muayene
Sekonder malignite	Radyasyon, kemoterapi (alkilleyici ajanlar, antrasiklinler ve etoposid)	%1-6	Hayat boyu periyodik olarak sistemlerin gözden geçirilmesi/ fizik muayene
Nörolojik/nörokognitif bozukluklar	Kraniyal veya kraniyospinal radyasyon, intratekal veya intravenöz metotreksat, intratekal sitozin arabinosid, vinkristin, steroidler	%20-40	Hayat boyu periyodik olarak sistemlerin gözden geçirilmesi/ fizik muayene; nörolojik muayene, lüzüm halinde görüntüleme
Kardiyotoksitite	Antrasiklin, kilo fazlalığı	Antrasiklin <500 mg/m ² , konjestif kalp yetmezliği %10, >600 mg/m ² : konjestif kalp yetmezliği %36	Hayat boyu periyodik olarak kardiyak sistem üzerine yoğunlaşmış sistemlerin gözden geçirilmesi/fizik muayene, periyodik ekokardiyografi, kan basıncı monitörizasyonu
Endokrin bozukluklar (büyüme hormonu eksikliği, puberte prekoks, obezite)	Kranial radyasyon, tanı yaşının genç olması, obezite), kız cinsiyet	Obezite, %12-28	Klinik diyetisyen değerlendirmesi, sağlıklı diyet ve düzenli egzersiz
Kemik bozuklukları (osteoporoz, osteonekroz)	Yüksek doz metotreksat, merkaptopürin, glukortikoidler, kranial radyasyon, düşük kalsiyum alımı, azalmış fiziksel aktivite, obezite	Semptomatik osteonekroz, %1-38	Fiziksel aktivite ve kalsiyum alımının artırılması
Sosyal/psikolojik bozukluklar	Tanı yaşının genç olması, kız cinsiyet	Tam tespit edilemedi	Ebeveynler ve hastaya eğitim ve danışmanlık verilmesi

2.1.12 Akut lenfoblastik lösemide böbrek hasarı

ALL’de böbrek hasarı lösemik infiltrasyon, tümör lizis sendromu, kemoterapi ilaçları veya destekleyici tedaviler nedeniyle olabilir. Siklofosamid, metotreksat gibi pek çok

antineoplastik ilaç akut veya kronik böbrek hasarına neden olmaktadır. Yüksek doz metotreksat tedavisi bu tedaviler arasında renal fonksiyon üzerine en çok etkisi olanıdır (Krawczuk-Rybak ve ark 2005). Renal tübüllerde kristal birikimine neden olarak tübül hasarına, renal afferent arteroillerde konstriksiyona yol açarak glomerül filtrasyon hızında (GFR) azalmaya ve sonuçta akut böbrek hasarına neden olabilir (Santos ve ark 2020). Eşzamanlı olarak kullanılan vankomisin, amfoterisin B, aminoglikozidler gibi nefrotoksik ilaçlar, böbrek yetmezliğine neden olabilir (Krawczuk-Rybak ve ark 2005).

Tablo 2.7 Nefrotoksiteye neden olan ilaçlara ve nefrotoksitite mekanizmalarına örnekler (Ordoei Javan ve ark 2015, Tjon ve Teoh 2020)

Nefrotoksik ilaç	Nefrotoksitite mekanizması
Antibiyotikler-Antiviral ilaçlar	
Aminoglikozidler	Tübüler hücre hasarı
Amfoterisin B	Tübüler hücre hasarı
Vankomisin	Akut intersitisyel nefrit
Kolistin	Tübüler hücre hasarı
Asiklovir	Akut intersitisyel nefrit, kristal nefropatisi
Antineoplastik ilaçlar	
Metotreksat	Kristal nefropatisi, renal afferent arteriolda konstriksiyon
Siklofosamid	Tübüler hücre hasarı

2.1.13 Glomerül filtrasyon hızı

GFR, glomerüler bazal membrandan renal tübüllere filtre edilmiş olan sıvı hızıdır. GFR, böbrek fonksiyonunu gösteren diğer indeksler arasında böbrek fonksiyonunu göstermede en iyi indeks olarak kabul edilir (Hsu 2009). Gerçek GFR hesaplanması zaman alıcı, maliyetli ve çocuklarda günlük klinik kullanımda uygulanması zordur bu nedenle

GFR'yi tahmin etmede kullanılabilir formüller geliştirilmesine önemli düzeyde bir ilgi mevcuttur (Schwartz ve ark 2009). Schwartz formülü çocuklarda GFR'yi tahmin etmede en popüler formüldür (Schwartz ve Work 2009). Schwartz formülü serum kreatinin, boy ve bir sabit ile oluşturulan bir denklem aracılığıyla GFR'yi tahmin eder (Schwartz ve ark 2009).

Tablo 2.8 Tahmini glomerüler filtrasyon hızını arttıran ve azaltan nedenlere örnekler

Faktör	Tahmini glomerül filtrasyon hızı değeri	
	Artış	Azalma
Kreatinin üretimini etkileyen	Yaş (infantil dönemden adölesan döneme kadar)	Kronik hastalık, anoreksi, malnutrisyon, nöromusküler hastalık, karaciğer hastalığı
	Erkek cinsiyet (puberteden sonra)	Ampütasyon
	Kaslı vücut yapısı	Diyet (vejetaryen)
	Ağırlık kaldırma	
	Diyet (pişmiş et tüketimi)	
	Kreatinin takviyeleri	
Kreatinin eliminasyonunu etkileyen	Bozulmuş tübüler sekresyon	Tübüler sekresyon
	Bozulmuş ekstrarenal eliminasyon (gastrointestinal floranın antibiyotikler ile bozulması)	Ekstrarenal eliminasyon (gastrointestinal sistem)

Malignite tanısı alan çocuklarda renal glomerüler hiperfiltrasyon görülebilir. Yüksek GFR değeri tümör yükündeki büyüklükle ilişkili olarak böbreklere artmış aminoasit yüküne bağlı olabilir (Hjorth ve ark 2011). Kemoterapi bittikten sonra yüksek GFR değerinin normale gelmesi, kemoterapiye bağlı böbrek hasarı olduğunu gösterebilir (Helal ve ark 2012).

2.1.14 Kidney injury molecule-1

KIM-1 bir tip 1 transmembran glikoproteinidir, ilk olarak İchimura tarafından akut böbrek hasarı sonucu idrara geçen bir böbrek tübül hasar belirteci olarak bildirilmiştir. İchimura'nın laboratuvarı daha sonra da kronik böbrek hastalıklarında uzun dönem prognozunu gösteren bir belirteç olduğunu tespit etmiştir (Song ve ark 2019). Hepatositlerde bulunan KIM-1, hepatit A virüs hücrese reseptör-1 olarak, daha az miktarda lenfositlerde bulunan KIM-1 ise T hücre immunglobulin müsin-1 olarak adlandırılır (Waanders ve ark 2010).

KIM-1 adezyon moleküllerine benzer şekilde hücreler arası ve hücre matriks etkileşimde görev aldığı, lümene dökülen parçaların koruyucu bir tabaka oluşturabileceğine dair görüşler vardır. KIM-1 epitel hücrelerinin ölü hücreleri tanınmasını ve fagositozunu sağlar. KIM-1 bir fosfatidilserin reseptörüdür. Apoptotik hücreleri tanır ve onları lizozomlara yönlendirir. Ek olarak apoptotik artıkların tubul lumeninden temizlenmesine yardımcı olur (Waanders ve ark 2010).

Hem akut hem de kronik böbrek hastalıklarında böbrek hasarının erken tespit edilmesi ve böbreği korumaya yönelik tedavinin erken başlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Kronik böbrek hastalığının erken tespit edilmesi ve renal fonksiyonlarda azalmanın başlamadığı hastalığın erken evresinde böbrek koruyucu tedavinin başlanması olumlu sonuçlara yol açabilir. Bu durum böbrekte meydana gelen patofizyolojik süreci ölçmeye yarayacak basit, invaziv olmayan ve spesifik belirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir (Waanders ve ark 2010).

KIM-1 renal proksimal tübül epitel hasarı belirteci olarak ideal özelliklere sahiptir (Karmakova ve ark 2021). KIM-1'in yaklaşık olarak %90'ı proksimal tübülde sentezlenmektedir. (Waanders ve ark 2010). Normal böbrekte KIM-1 ekspresyonu eser miktardadır, iskemik veya toksik böbrek hasarında KIM-1'in hasarlanmış tübül hücrelerinde sentezinin ve apikal hücre membranlarında ekspresyonunun artmış olduğu gözlenmiştir. KIM-1'in hücre yüzeyinden dökülmesi idrardaki miktarının belirgin olarak arttırmaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların verilerine göre KIM-1'in renal proksimal tübül epitel hücrelerindeki ekspresyonu ve aynı zamanda idrar ve kandaki KIM-1 miktarı, böbreklerdeki patolojik sürecin ağırlığı ile ilişkilidir. İdrardaki KIM-1 seviyesinin

artışı akut böbrek hasarının kreatinin klirensinin azalması veya albuminüriye göre daha sensitif bir göstergesidir. Başka bir vücut dokusunun KIM-1'in idrardaki miktarını önemli düzeyde etkileyecek kadar üretmediği bulunmuştur (Karmakova ve ark 2021). US Food and Drug Administration ve European Medicines Agency 2010 yılında idrar KIM-1'i prelinik araştırmalarda kullanılabilir ilaç nefrotoksitesini belirteçleri arasına dâhil etmiştir. Klinik çalışmalardan 2008 yılından 2013 yılına kadar yapılmış olanların sonuçlarını özetleyen meta-analizlerin verilerine göre idrar KIM-1'in akut böbrek hasarı gelişimini göstermedeki duyarlılığı %81,8, özgüllüğü ise %83,8 olarak gösterilmiştir (Shao ve ark 2014, Karmakova ve ark 2021). Northern veya Western Blot yöntemleriyle sağlıklı böbrekte saptanamayan KIM-1 Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile sağlıklı insanlarda da tespit edilebilmektedir (Waanders ve ark 2010). Böbrek hasarının düzelmesiyle birlikte KIM-1 sentezinin azaldığı gözlenmiştir. Proteinürisi olan hastalarda da proteinüriye yönelik tedavi ile KIM-1 salınımı gerilemiştir. Bu bilgiler doğrultusunda böbrek hasarının tespitinde ve tedavi izleminde bir belirteç olarak KIM-1 kullanılabilir (Waanders ve ark 2010).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Araştırmanın tipi kesitsel klinik çalışmadır.

3.2 Araştırma Bölgesi ve Zamanı

Çalışmamızın hasta grubu Mayıs 2021 ve Haziran 2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğine başvuran veya çocuk hematoloji ve onkoloji servisine yatırılan, klinik ve laboratuvar olarak ALL tanısı konan pediatrik (0-18 yaş) hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubu ise aynı dönemde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran spesifik bir bulgusu olmayan çocuklardan oluşmaktadır.

3.3 Araştırma Evreni ve Yeri

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğine başvuran klinik ve laboratuvar incelemeleri neticesinde ALL tanısı almış pediatrik hastalar araştırma evrenini oluşturmaktadır. Araştırmada yer alan uygulamalar Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.4 Örneklem Seçme Kriterleri

Hasta grubunda;

- Klinik ve laboratuvar olarak son beş yıl içerisinde ALL tanısı almış olmak,
- Üriner sistemi etkileyebilecek bir hastalığa sahip olmamak (örneğin, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, nefrolitiazis, üriner anomali),
- Enfeksiyon bulgusu saptanmamış olmak,
- Aile onamı alınmış ve çalışmaya dahil olmayı kabul etmiş olmak.

Kontrol grubunda;

- Spesifik bir bulgusu olmamak,

- Üriner sistemi etkileyebilecek bir hastalığa sahip olmamak (örneğin, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, nefrolitiazis, üriner anomali),
- Enfeksiyon bulgusu saptanmamış olmak,
- Metabolik hastalık bulgusu olmamak,
- Romatolojik veya başka bir kronik hastalık bulgusu olmamak
- Hasta grubu ile uyumlu yaş aralığında olmak
- Aile onamı alınmış ve çalışmaya dahil olmayı kabul etmiş olmak.

3.5 Çalışma Gruplarının Randomizasyonu

Örneklem seçme kriterlerine uygun belirlenen 50 ALL hastası ve örneklem seçme kriterlerine uygun kontrol grubunu oluşturan 48 çocuktan elde edilen idrar örnekleri araştırma kapsamına alınmıştır. Hasta ve kontrol grubundan idrar örnekleri prospektif olarak toplanmış, Hasta ve kontrol grubunun diğer laboratuvar tetkik sonuçları retrospektif olarak dosya taramasıyla elde edilmiştir.

3.6 Araştırma Öncesi Bilgilendirme

Hasta ve kontrol gruplarının ebeveynlerine ve araştırma ile ilgili genel bilgiler verilmiş, araştırmaya dahil edilme koşulları belirtilmiştir. Araştırma şartlarına uygun kişilerin ebeveynlerine idrar örneği alınacağı, bu örneklerde KIM-1 araştırmalarının tez çalışması için yapılacağı anlatılmıştır. Çalışmaya katılımın gönüllülük esasıyla sağlandığı ve istedikleri aşamada çalışmadan ayrılacakları bildirilmiştir. Bilgilendirme sonrası uygun kriterleri sağlayan ve çalışmaya katılmaya istekli olan kişilerin ebeveynlerinden bilgilendirilmiş gönüllü aydınlatılmış onam formu okutulup, onayladıklarına dair imzaları alınmıştır.

3.7 Araştırma İzni ve Etik Durum

Araştırma öncesinde Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurul komisyonuna araştırma bilgilerini içeren ayrıntılı belgeler sunulmuş, 07.05.2021 tarihli

2021/3255 karar sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri desteğiyle yürütülmüştür (Proje No: 221518018).

3.8 Antropometrik Ölçümler ve Vücut Kitle İndeksi Hesabı

Antropometrik ölçümler; çocuklar ayakkabıları çıkarıldıktan sonra ayakta iken, aynı aletler ve aynı ekip tarafından yapıldı. Ölçümler için Desis marka boy-kilo ölçüm cihazı kullanıldı. Ölçüm sonrası vücut kitle indeksleri (VKİ) vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplandı.

3.9 Verilen Kortikosteroid Tedavisinin Doz Hesabının Standardizasyonu

Hastalara tedavi sürecinde verilen kortikosteroidlerin kümülatif dozu standardizasyon açısından metilprednisolone eşdeğeri olarak hesaplandı (Meikle ve Tyler 1977, Czock ve ark 2005).

3.10 İdrar Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya katılan tüm bireylerden alınan idrar örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C, 350 g hızda ve 10 dakika süreyle santrifüj edilerek idrar süpernatantları ayrıldı.

KIM-1 ve kreatinin düzeyleri çalışılmaya kadar idrar örnekleri -80 °C’ de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında saklandı.

3.11 Laboratuvar Analizleri

İdrar örneklerinde KIM-1 ve kreatinin düzeyleri Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya araştırma laboratuvarında Tıbbi Biyokimya uzmanı tarafından ELISA yöntemi ile ölçüldü.

3.12 İdrar Kreatinin Düzeyinin Ölçümü

İdrar kreatinin düzeyinin ölçümü için BT-Lab insan kreatinin (E1099Hu, Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. İdrar kreatinin düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanıldı. İdrar kreatinin sonuçları absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre “mg/dl” olarak hesaplandı.

3.13 İdrar KIM-1 Düzeyinin Ölçümü

İdrar KIM-1 düzeyinin ölçümü için BT-Lab insan KIM-1 (E1089Hu, Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, Çin) kiti kullanıldı. İnsan KIM-1 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanıldı. İdrar KIM-1 sonuçları absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre “ng/ml” olarak hesaplandı.

İdrar KIM-1 düzeyleri idrar kreatinin düzeylerine oranlanarak standardize edildi. İdrar KIM-1 düzeyleri “ng/g kreatinin” olarak hesaplandı.

3.14 Glomerüler Filtrasyon Hızı Hesabı

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun tahmini GFR Schwartz formülüyle hesaplandı (Schwartz ve ark 1987):

Glomerül filtrasyon hızı (ml/dk/1,73 m²) = k sabiti X boy (cm) / Plazma kreatinin düzeyi (mg/dl)

K sabiti; preterm için: 0,33, term bebekler için: 0,45, çocuklarda ve adölesan kızlarda: 0,55 adölesan erkeklerde: 0.70 olarak kabul edildi (Schwartz ve ark 1987) .

3.15 İstatistiksel Analiz

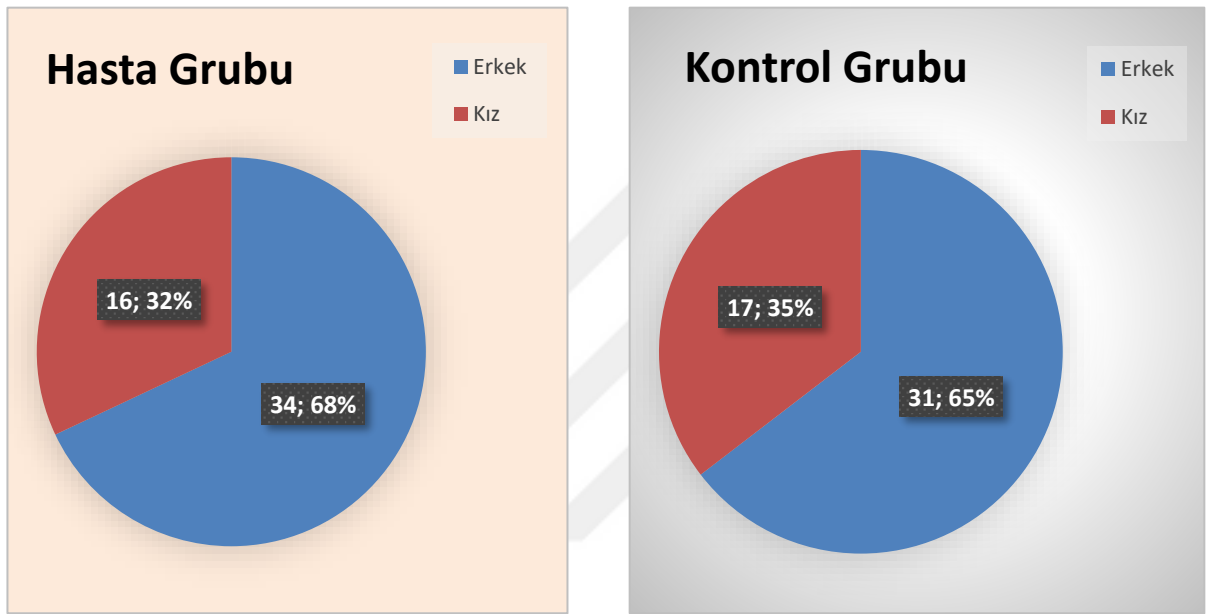
Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 27,0 paket programı (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin özetlenmesinde; ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maximum) değerleri, kategorik verilerin özetlenmesinde sayı ve yüzdeler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare(χ^2) testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılmasında Man-Whitney U testi ve

Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin korelasyonları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Spearman Korelasyon Katsayılarının değerlendirilmesinde 0.00-0.19 arası ilişki yok ya da önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki, 0.20-0.39 arası düşük düzeyde ilişki, 0.40-0.69 arası orta düzeyde ilişki, 0.70-0.89 arası yüksek düzeyde ilişki ve 0.90-1.00 arası çok kuvvetli düzeyde ilişki olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık için sınır değer olarak $p < 0,05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan bu çalışmaya 50 ALL hastası ve kontrol grubu olarak 48 kronik hastalığı olmayan çocuk dâhil edildi. Hasta grubunun %32'si (n=16) kız, %68'i (n=34) erkekti. Kontrol grubunun ise %35,4'ü (n=17) kız, %64,6'sı (n=31) erkekti. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1 Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya dâhil edilen ALL hastalarının yaş ortalaması $93,08 \pm 51,01$ ay, yaş ortancası 73,50 ay (22,00- 204,00 ay), kontrol grubunu yaş ortalaması $78,02 \pm 60,11$ ay, yaş ortancası 63,50 ay (3,00- 200,00 ay) olarak tespit edildi. Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla p:0,721, p:0,114, p:0,187). Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş ve VKİ özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Hasta Grubu (n=50) n (%)	Kontrol Grubu (n=48) n (%)	Test değeri	p
Cinsiyet				
Kız	16 (32,0)	17 (35,4)	0,128	0,721*
Erkek	34 (68,0)	31 (64,6)		
	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)		
Yaş (ay)	93,08±51,01 73,50 (22,00-204,00)	78,02±60,11 63,50 (3,00-200,00)	-1,581	0,114**
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)	17,43±3,21 16,50 (12,49-28,54)	16,81±3,59 15,77 (12,00-27,17)	-1,318	0,187**

*Pearson Ki-kare Testi

**Mann-Whitney U Testi

Çalışmaya dâhil edilen 50 ALL hastasının %96'sı (n=48) B-ALL, %4'ü (n=2) T-ALL'ydi. Hastaların %12'si (n=6) düşük risk, %74'ü (n=37) orta risk, kalan %14'ü (n=7) yüksek riskliydi. Hastaların %8'inde (n=4) tanı anında mediastende kitle bulunduğu görüldü. Akut lenfoblastik lösemi hastalarının hastalık özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Akut lenfoblastik lösemi hastalarının hastalık özellikleri

Özellik	Hasta grubu (n=50) n(%)
ALL türü	
B-Akut lenfoblastik lösemi	48 (96,0)
T-Akut lenfoblastik lösemi	2 (4,0)
Risk düzeyi	
Düşük risk	6 (12,0)
Orta risk	37 (74,0)
Yüksek risk	7 (14,0)
Tanı anında mediastende kitle	
Var	4 (8,0)
Yok	46 (92,0)

Çalışmaya dâhil edilen hastaların son bakılan laboratuvar parametreleri ve tanı anında bakılmış olan laboratuvar parametrelerinin değerleri Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Hastaların son bakılan ve tanı anında bakılmış olan laboratuvar parametrelerinin değerleri

Parametreler	Hasta grubu (n=50)	
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)
Son bakılan değerler		
Hemoglobin (g/dl)	11,93±2,45	12,15 (5,00-16,20)
Lökosit (hücre/mm ³)	3,46±2,05	2,97 (0,79-11,55)
Nötrofil (hücre/mm ³)	1,62±1,32	1,50 (0,12-9,08)
Lenfosit (hücre/mm ³)	1,34±1,06	1,15 (0,20-5,47)
Trombosit (hücre/mm ³)	240,30±1,04	250,00 (25,00-440,00)
Üre (mg/dl)	19,05±7,36	17,40 (9,70-49,10)
Kreatinin (mg/dl)	0,37±0,11	0,38 (0,20-0,68)
Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73 m ²)	193,71±42,80	180,53 (115,50-297,00)
Tanı anındaki lökosit (hücre/mm ³)		
Tanı anındaki ürik asit (mg/dl)	27,61±46,55	9,81 (1,50-274,55)
Tanı anındaki laktat dehidrogenaz (ü/l)	5,08±2,38	4,90 (1,20-16,10)
Tanı anındaki laktat dehidrogenaz (ü/l)	747,32±603,53	511,00 (189,00-2872,00)

Bu çalışmaya dâhil edilen ALL hastalarının son bakılan idrar tetkiklerinde idrar dansitesi ortalaması 1015,46±8,74 idrar dansitesi ortancası 1014,00 (1001,00-1035,00) idi. Hastaların %2'sinin (n=1) idrar tetkikinde, proteinin eser olarak tespit edildiği, %2'sinde (n=1) 1 lökosit, %4'ünde (n=2) 2 lökosit görüldüğü belirlendi. Hastaların idrar tetkiklerinin mikroskopik analiz sonuçları Tablo 4.4'de gösterildi.

Tablo 4.4 Hastaların idrar tetkiklerinin mikroskopik analiz sonuçları

Özellik	Hasta grubu (n=50) n (%)
İdrarda protein	
Negatif	49 (98,0)
Eser	1 (2,0)
İdrarda lökosit sayısı	
Yok	47 (94,0)
1	1 (2,0)
2	2 (4,0)
İdrarda eritrosit sayısı	
Yok	50 (100,0)

Çalışmaya dâhil edilen ALL hastalarının tanı anındaki yaş ortalaması $75,28 \pm 49,54$ ay, tanı anındaki yaş ortancası 62,00 ay (12,00-188,00 ay) idi. Hastaların tanı sonrası takip süreleri ortalaması $15,04 \pm 11,10$ ay, tanı sonrası takip süreleri ortancası ise 12,50 (1,00-54,00 ay) idi.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların %92'sinin (n=46) ortalama 4 kez yüksek doz metotreksat tedavisi aldığı, %100'ünün (n=50) ortalama 3 kez siklofosfamid tedavisi aldığı belirlendi. Ayrıca hastaların tamamına steroid tedavisi verildiği, %8'ine (n=4) radyoterapi verildiği tespit edildi. Hastalara verilen tedavi türleri ve verilme yüzdeleri Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Hastalara verilen tedavi türleri ve verilme yüzdeleri

Verilen tedavi türleri	Hasta grubu (n=50)	
	n	(%)
Yüksek doz metotreksat tedavisi		
Verildi	46	(92,0)
Verilmedi	4	(8,0)
Siklofosfamid tedavisi		
Verildi	50	(100,00)
Verilmedi	-	-
Steroid tedavisi		
Verildi	50	(100,00)
Verilmedi	-	-
Kraniyal radyoterapi tedavisi		
Verildi	4	(6,0)
Verilmedi	48	(94,0)

Hastalara verilen metotreksat, siklofosfamid ve steroid tedavilerinin kümülatif dozlarına ilişkin değerler Tablo 4.6’da gösterildi.

Tablo 4.6 Hastaların aldıkları ilaçların kümülatif dozlarına ait değerler

Verilen tedavi dozları	Hasta grubu	
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)
Yüksek doz metotreksat kümülatif doz (mg/m ²) (n=46)	10130,43±4631,33	8000,00 (4000,00-20000,00)
Siklofosfamid kümülatif doz (mg/m ²) (n=50)	4056,00±3459,63	3000,00 (1000,00-14000,00)
Steroid kümülatif doz (mg/m ²) (n=50)	3143,02±1269,31	2960,00 (1600,00-8933,00)

Çalışmaya dâhil edilen hastaların protokoldeki aşamaları değerlendirildiğinde, hastaların %56'sının (n=28) idame tedavisinde olduğu , %18'inin (n=9) protokol 2 faz 2, %8'inin (n=4) protokol M, %6'sının (n=3) protokol 1 faz 2 aşamasında olduğu belirlendi. Hastaların %8'inin (n=4) tedavi protokolünü tamamlamış ve kür olduğu, %4'ünün ise (n=2) relaps protokolünde olduğu görüldü. Hastaların tedavi protokol aşamalarının dağılımı Tablo 4.7'de gösterildi.

Tablo 4.7 Hastaların tedavi protokol aşamalarının dağılımı

Protokol aşamaları	Hasta grubu (n=50)
	n(%)
İdame	28 (56,0)
İdame öncesi aşama (Protokol 1 faz 2 Protokol 2 faz 2, Protokol M)	16 (32,0)
Kür (protokol tamamlanmış)	4 (8,0)
Relaps	2 (4,0)

Çalışmaya dâhil edilen 50 hastanın takipleri sırasında aldıkları antibiyotik tedavileri değerlendirildiği zaman, hastaların %36'sının (n=18) amfoterisin B, %26'sının (n=13) asiklovir, %10'nun (n=5) amikasin, %8'inin (n=4) kolistin, %6'sının (n=3) vankomisin tedavisi aldığı belirlendi. Nefrotoksik yan etkisi bulunan antibiyotik tedavilerinden son bir ay içinde hastaların %4'ünün (n=2) aldığı (bir hasta amfoterisin bir hasta amikasin aldı) tespit edildi. Hastaların takipleri sırasında aldıkları antibiyotik tedavileri Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların takipleri sırasında aldıkları antibiyotik tedavileri

Antibiyotik tedavileri	Hasta grubu (n=50) n (%)
Amfoterisin B	
Alan	18 (36,0)
Almayan	32 (64,0)
Asiklovir	
Alan	13 (26,0)
Almayan	37 (74,0)
Amikasin	
Alan	5 (10,0)
Almayan	45 (90,0)
Kolistin	
Alan	4 (8,0)
Almayan	46 (91,0)
Vankomisin	
Alan	3 (6,0)
Almayan	47 (94,0)
Son bir ay içinde nefrotoksik antibiyotik alma durumu	
Alan	2 (4,0)
Almayan	48 (96,0)

Çalışmaya dâhil edilen 48 kontrol grubunun son bakılan laboratuvar parametreleri Tablo 4.9’de gösterildi.

Tablo 4.9 Kontrol grubunun son bakılan laboratuvar parametreleri

Parametreler	Kontrol grubu (n=48)	
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)
Hemoglobin (g/dl)	12,77±1,21	12,60 (9,50-16,00)
Lökosit (hücre/mm ³)	7,55±2,16	4,06 (4,07-13,48)
Nötrofil (hücre/mm ³)	2,78±1,21	2,63 (0,58-5,79)
Lenfosit (hücre/mm ³)	3,95±1,88	3,35 (1,36-8,23)
Trombosit (hücre/mm ³)	366,93±92,93	341,00 (221,00-630,00)
Üre (mg/dl)	21,85±6,36	21,15 (6,50-36,30)
Kreatinin (mg/dl)	0,40±0,14	0,38 (0,20-0,84)
Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73 m ²)	163,80±29,03	165 (110,00-235,40)

Bu çalışmaya dâhil edilen ve kontrol grubunda yer alan hastaların 41'inin son bakılan idrar tetkikinde, idrar dansitesi ortalaması 1017,14±9,39, idrar dansitesi ortancası 1017,00 (1003,00-1034,00) idi. Kontrol grubunun idrar tetkiklerinin mikroskopik analiz sonuçları değerlendirildiğinde kontrol grubunun tamamında idrarda protein negatif olarak saptandı. Kontrol grubunun %80,5'inde (n=33) lökosit görülmezken, %12,2'sinde (n=5) 2 lökosit, %2,4'ünde (n=1) 4 lökosit, %2,4'ünde (n=1) 6 lökosit ve %2,4'ünde (n=1) 8 lökosit görüldüğü belirlendi. Ayrıca kontrol grubunun %97,6'sının (n=40) idrar mikroskopisinde eritrosit görülmezken, %2,0'sinde (n=1) 2 eritrosit görüldüğü tespit edildi. Kontrol grubunun idrar tetkiklerinin mikroskopik analiz sonuçları Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10 Kontrol grubunun idrar tetkiklerinin mikroskopik analiz sonuçları

Özellik	Kontrol grubu (n=41) n (%)
İdrarda protein	
Negatif	41 (100,0)
İdrarda lökosit sayısı	
Yok	33 (80,5)
2	5 (12,2)
4	1 (2,4)
6	1 (2,4)
8	1 (2,4)
İdrarda eritrosit sayısı	
Yok	40 (97,6)
2	1 (2,4)

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun laboratuvar ölçümlerinin ve idrar dansitelerinin karşılaştırıldığı zaman ölçülen parametrelerden lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit ve üre değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük; tahmini GFR değerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grubu arasında hemoglobin, kreatinin ve idrar dansitesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar ölçümleri ve idrar dansitelerinin karşılaştırılması Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

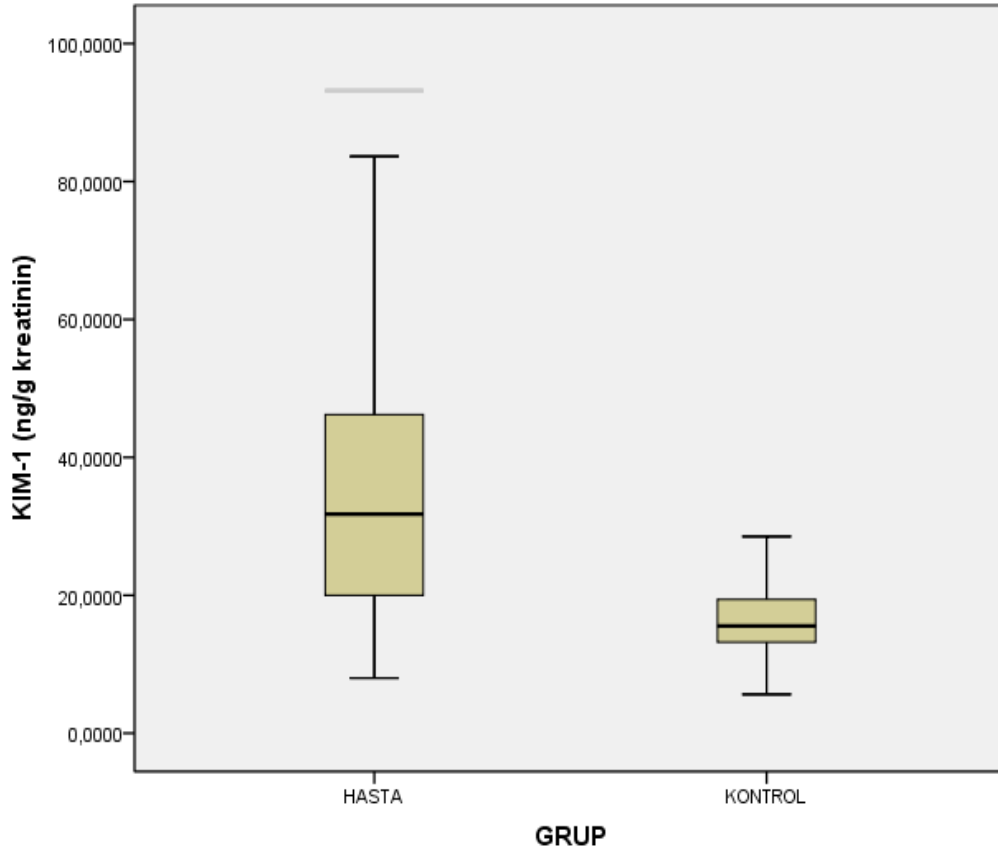
Tablo 4.11 Hasta ve kontrol grupları arasında laboratuvar ölçümleri ve idrar dansitelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Hasta grubu	Kontrol grubu	Test değeri	p*
	(n=50)	(n=48)		
	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)		
Hemoglobin (g/dl)	11,93±2,45 12,15 (5,00-16,20)	12,77±1,21 12,60 (9,50-16,00)	-1,550	0,121
Lökosit (hücre/mm ³)	3,46±2,05 2,97 (0,79-11,55)	7,55±2,16 4,06 (4,07-13,48)	-7,327	<0,001
Nötrofil (hücre/mm ³)	1,62±1,32 1,50 (0,12-9,08)	2,78±1,21 2,63 (0,58-5,79)	-5,320	<0,001
Lenfosit (hücre/mm ³)	1,34±1,06 1,15 (0,20-5,47)	3,95±1,88 3,35 (1,36-8,23)	-7,388	<0,001
Trombosit (hücre/mm ³)	240,30±1,04 250,00 (25,00-440,00)	366,93±92,93 341,00 (221,00-630,00)	-5,465	<0,001
Üre (mg/dl)	19,05±7,36 17,40 (9,70-49,10)	21,85±6,36 21,15 (6,50-36,30)	-3,145	0,002
Kreatinin (mg/dl)	0,37±0,11 0,38 (0,20-0,68)	0,40±0,14 0,38 (0,20-0,84)	-0,640	0,522
Tahmini glomerüler filtrasyon hızı(ml/dk/1.73 m ²)	193,71±42,80 180,53 (115,50-297,00)	163,80±29,03 163,90 (110,00-235,40)	-3,348	0,001
İdrar dansitesi	1015,46±8,74 1014,00 (1001,00- 1035,00)	1017,14±9,39 1017,00 (1003,00- 1034,00)**	-0,771	0,441

*Mann-Whitney *U* testi

** Kontrol grubunda 41 kişinin idrar dansite değeri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen kişilerde ölçülen idrar KIM-1 değeri hastalarda ortalama 36,73±22,64 ng/g kreatinin, ortanca 31,76 ng/g kreatinin (7,89-93,19 ng/g kreatinin), kontrol grubunda ise ortalama 17,90±10,14, ortanca 16,08 ng/g kreatinin (5,62-73,61 ng/g kreatinin) idi. Hasta ve kontrol gruplarında idrar KIM-1 düzeyi Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2 Hasta ve kontrol gruplarında idrar KIM-1 düzeyi

Hasta ve kontrol grubuna ait idrar KIM-1 değerleri karşılaştırıldığında hasta ile kontrol grubu arasında idrar KIM-1 değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Fark hasta grubunun idrar KIM-1 değeri ortancasının kontrol grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. Hasta ve kontrol grubunda idrar KIM-1 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12 Hasta ve kontrol grubunda idrar KIM-1 değerlerinin karşılaştırılması

Grup	İdrar KIM-1 (ng/g kreatinin)		Test değeri	p*
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)		
Hasta grubu (n=50)	36,73±22,64	31,76 (7,98-93,19)	-4,889	<0,001
Kontrol grubu (n=48)	17,90±10,14	16,08 (5,62-73,61)		

*Mann-Whitney *U* testi

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde kız hastaların ortanca KIM-1 değeri 23,32 ng/g kreatinin (7,09-83,64 ng/g kreatinin), erkek hastaların ortanca idrar KIM-1 değeri 19,57 ng/g kreatinin (5,62-93,19 ng/g kreatinin) olarak belirlendi. Tüm grupta cinsiyetler arasında idrar KIM-1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,540). Hasta grubunda yer alan kızlarda ortanca idrar KIM-1 değeri 36,05 ng/g kreatinin (7,98-83,64 ng/g kreatinin), erkeklerde ortanca idrar KIM-1 değeri 26,10 ng/g kreatinin (8,67-93,19 ng/g kreatinin) olarak belirlendi. Hasta grubunda cinsiyetler arasında idrar KIM-1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,081). Kontrol grubunda ise kızlarda ortanca idrar KIM-1 değeri 14,50 ng/g kreatinin (7,09-33,92 ng/g kreatinin), erkeklerde ortanca idrar KIM-1 değeri 17,41 ng/g kreatinin (5,62-73,61 ng/g kreatinin) olarak belirlendi. Hasta grubunda cinsiyetler arasında idrar KIM-1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,276). Cinsiyet ile idrar KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması Tablo 4.13’de gösterildi.

Tablo 4.13 Cinsiyet ile idrar KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması

Cinsiyet	İdrar KIM-1 (ng/g kreatinin)			Test değeri	p*
	n	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)		
Tüm grup (n=98)					
Kız	33	29,63±21,35	23,32 (7,09-83,64)	-0,613	0,540
Erkek	65	26,43±19,28	19,57 (5,62-93,19)		
Hasta grubu (n=50)					
Kız	16	44,04±7,98	36,05 (7,98-83,64)	-1,747	0,081
Erkek	34	33,28±22,22	26,10 (8,67-93,19)		
Kontrol grubu (n=48)					
Kız	17	16,07±6,09	14,50 (7,09-33,92)	-1,089	0,276
Erkek	31	18,91±11,76	17,41 (5,62-73,61)		

*Mann-Whitney U testi

Çalışmada ALL hastalarının, kontrol grubunda yer alan hastaların ve tüm grubun yaş, vücut kitle indeksleri ve son bakılan laboratuvar parametrelerinin ayrıca hasta grubunda yer alan 50 hastanın tanı konulduğu anda bakılan bazı kan değerlerinin idrar KIM-1 düzeyi ile ilişkisi değerlendirildi. ALL hastalarında idrar KIM-1 düzeyi ile yaş, vücut kitle indeksleri, tanı anında bakılmış ve son bakılan laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise yaş ve nötrofil düzeyi ile idrar KIM-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü düşük düzeyde ilişki tespit edildi (sırasıyla $r:0,343$, $p:0,017$; $r:0,287$, $p:0,048$). Kontrol grubunda lenfosit düzeyi ile idrar KIM-1 düzeyi arasında negatif yönlü düşük düzeyde anlamlı ilişki belirlendi ($r:-0,337$, $p:0,019$). Hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit ve üre düzeyi ile idrar KIM-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü düşük düzeyde korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $r:-0,357$, $p<0,001$; $r:-0,226$, $p:0,025$; $r:-0,337$, $p:0,001$; $r:-0,202$, $p:0,046$; $r:-0,206$, $p:0,041$). Hasta grubu, kontrol grubu ve tüm grubun yaş, VKİ ve Laboratuvar değerlerinin idrar KIM-1 düzeyi ile ilişkisi Tablo 4.14’de gösterilmiştir

Tablo 4.14 Hasta grubu, kontrol grubu ve tüm grubun yaş, vücut kitle indeksi ve laboratuvar değerlerinin idrar KIM-1 düzeyi ile ilişkisi

Özellik	İdrar KIM-1 (ng/g kreatinin)					
	Hasta grubu (n=50)		Kontrol grubu (n=48)		Tüm grup (n=98)	
	r	p*	r	p*	r	p*
Yaş (ay)	-0,027	0,853	0,343	0,017	0,192	0,059
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	-0,162	0,261	-0,082	0,578	-0,036	0,724
Son bakılan laboratuvar değerleri						
Hemoglobin (g/dl)	0,074	0,611	0,238	0,104	0,059	0,564
Lökosit (hücre/mm ³)	0,060	0,679	-0,242	0,098	-0,357	<0,001
Nötrofil (hücre/mm ³)	-0,154	0,284	0,287	0,048	-0,226	0,025
Lenfosit (hücre/mm ³)	0,233	0,104	-0,337	0,019	-0,337	0,001
Trombosit (hücre/mm ³)	0,134	0,353	-0,084	0,569	-0,202	0,046
Üre (mg/dl)	-0,093	0,520	0,014	0,925	-0,206	0,041
Kreatinin (mg/dl)	-0,082	0,572	0,260	0,075	0,019	0,850
Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73 m ²)	-0,121	0,402	0,085	0,581	0,100	0,336
İdrar dansitesi **	0,077	0,596	0,271	0,086	0,061	0,566
Tanı anındaki laboratuvar değerleri						
Lökosit (hücre/mm ³)	-0,188	0,191				
Ürik asit (mg/dl)	-0,116	0,422				
Laktat dehidrogenaz (ünite/litre)	-0,078	0,590				

*Spearman Korelasyon Testi

**Kontrol grubunda 41 kişinin idrar dansite değeri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen 50 ALL hastasının hastalık türü, risk düzeyi ve mediastinal kitle varlığı ile ölçülen idrar KIM-1 düzeyinin karşılaştırıldı, B-ALL olan hastaların ortanca idrar KIM-1 düzeyi 32,68 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin), T-ALL olan hastaların ortanca idrar KIM-1 düzeyi 10,09 ng/g kreatinin (8,67-11,52 ng/g kreatinin) olarak belirlendi. Hastaların hastalık türü ile idrar KIM-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak

anlamli fark olduğu görüldü (p:0,038). Fark B-ALL olan hastalarda idrar KIM-1 düzeyinin T-ALL olan hastalara göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı.

Hastalardan düşük risk düzeyine sahip olanların (n=6) ortanca idrar KIM-1 düzeyi 57,26 ng/g kreatinin (18,27-83,64 ng/g kreatinin), orta risk düzeyine sahip olanların (n=37) ortanca idrar KIM-1 düzeyi 30,88 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin) ve yüksek risk düzeyine sahip olanların (n=7) ortanca idrar KIM-1 düzeyi 25,35 ng/g kreatinin (16,09 - 71,32 ng/g kreatinin) olarak belirlendi. Hastaların risk düzeyi ile idrar KIM-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,355). Tanı anında mediastende kitle bulunan dört hastanın idrar KIM-1 düzeyi ortancası 17,50 ng/g kreatinin (8,67-44,08 ng/g kreatinin), Tanı anında mediastende kitle bulunmayan 46 hastanın idrar KIM-1 düzeyi ortancası 32,68 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin) olarak belirlendi. Hastaların tanı anında mediastende kitle bulunup bulunmaması ile idrar KIM-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,133). Hastaların hastalık özellikleri ile idrar KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması Tablo 4.15’de gösterilmiştir.

Tablo 4.15 Hastaların hastalık özellikleri ile KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması

Özellik	İdrar KIM-1 (ng/g kreatinin) Hasta grubu (n=50)				
	n	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)	Test değeri	p
ALL türü					
B-ALL	48	37,84±22,42	32,68 (7,98-93,19)	-2,079	0,038*
T-ALL	2	10,09±2,01	10,09 (8,67-11,52)		
Risk düzeyi					
Düşük Risk	6	51,36±27,13	57,26 (18,27-83,64)	2,072	0,355**
Orta Risk	37	34,98±22,23	30,88 (7,98-93,19)		
Yüksek Risk	7	33,42±18,99	25,35 (16,09-71,32)		
Mediastende kitle					
Var	4	21,94±16,09	17,50 (8,67-44,08)	-1,502	0,133*
Yok	46	38,01±22,80	32,68 (7,98-93,19)		

*Man-Whitney U Testi

**Kruskal Wallis H Testi

Çalışmada hasta grubunda yer alan 50 ALL hastasının, tanı anındaki yaşı, takip süresi, tedavilerin verilme sıklığı ve kümülatif dozlarının idrar KIM-1 düzeyi ile ilişkisi değerlendirildiğinde hastaların tanı yaşının, takip süresinin, tedavilerin verilme sıklığı ve kümülatif dozları ile idrar KIM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Hastaların tanı yaşı, takip süresi, tedavilerin verilme sıklığı ve kümülatif dozlarının idrar KIM-1 düzeyi ile ilişkisi Tablo 4.16'da verilmiştir.

Tablo 4.16 Hastaların tanı yaşı, takip süresi, tedavilerin verilme sıklığı ve kümülatif dozlarının idrar KIM-1 düzeyi ile ilişkisi

Hasta grubu (n=50)	İdrarKIM-1 (ng/g kreatinin)	
	r	p*
Hastaların tanı anındaki yaşı	-0,119	0,410
Hastaların takip süresi	0,150	0,297
Steroid kümülatif doz (mg/m ²)	0,025	0,863
Yüksek doz metotreksat tedavisi verilme sayısı (n=46)	0,038	0,804
Yüksek doz metotreksat kümülatif doz (mg/m ²) (n=46)	-0,132	0,380
Siklofosfamid verilme sayısı	0,058	0,690
Siklofosfamid kümülatif doz (mg/m ²)	0,087	0,549

*Spearman Korelasyon testi

Hastalara verilen tedavi türleri ile idrar KIM-1 düzeylerinin karşılaştırıldı yüksek doz metotreksat tedavisi verilen 46 hastanın ortanca idrar KIM-1 değeri 31,76 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin), yüksek doz metotreksat tedavisi verilmeyen dört hastanın ortanca idrar KIM-1 değeri 29,47 ng/g kreatinin (19,57-71,60 ng/g kreatinin) olarak saptandı. Hastaların yüksek doz metotreksat tedavisi alma durumu ile idrar KIM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,999). Kraniyal radyoterapi tedavisi verilen hastalarda (n=4) idrar KIM-1 düzeyi ortancası 48,32 ng/g kreatinin (16,09-83,64 ng/g kreatinin), radyoterapi tedavisi verilmeyen hastalarda (n=46) idrar KIM-1 düzeyi ortancası 31,76 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin) olarak belirlendi. Hastaların radyoterapi tedavisi alıp almama durumları ile idrar KIM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,474). Hasta grubunda verilen tedavi türleri ile idrar KIM-1 düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.17 Hasta grubunda verilen tedavi türleri ile idrar KIM-1 düzeylerinin karşılaştırılması

Verilen tedavi türleri (n=50)	n	Ortalama±SS	İdrar KIM-1 (ng/g kreatinin)		p*
			Ortanca (Min-Max)	Test değeri	
Yüksek doz metotreksat tedavisi					
Verildi	46	36,66±22,82	31,76 (7,98-93,19)		
Verilmedi	4	37,53±23,69	29,47 (19,57-71,60)	0,001	0,999
Kraniyal radyoterapi tedavisi					
Verildi	4	49,09±33,37	48,32 (16,09-83,64)	-	0,474
Verilmedi	46	35,65±21,66	31,76 (7,98-93,19)	0,715	

*Man-Whitney U Testi

Hastaların tedavi protokolündeki aşamaları ile idrar KIM-1 düzeyi karşılaştırıldığında idame tedavisi aşamasındaki hastaların (n=28) ortanca idrar KIM-1 düzeyi 29,35 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin), İdame öncesindeki aşamalar olan protokol 2 faz 2, protokol M, protokol 1 faz 2 tedavisi aşamalarında olanların (n=16) ortanca idrar KIM-1 düzeyi 29,75 ng/g kreatinin (9,64-75,30 ng/g kreatinin), kür olan hastaların (n=4) ortanca idrar KIM-1 düzeyi 64,23 ng/g kreatinin (18,27-78,13 ng/g kreatinin), relaps tedavisi almakta olan hastaların (n=2) ortanca idrar KIM-1 düzeyi 57,26 ng/g kreatinin (30,88-83,64 ng/g kreatinin) olarak belirlendi. Hastaların tedavi protokolündeki aşamaları ile idrar KIM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,300). Hastaların tedavi protokolü aşamaları ile idrar KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması Tablo 4.18'de gösterilmiştir.

Tablo 4.18 Hastaların tedavi prtokolü aşamaları ile idrar KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması

Protokol aşaması (n=50)	n	İdrar KIM-1 (ng/g kreatinin)		Test değeri	p*
		Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)		
İdame	28	34,24±22,28	29,35 (7,98-93,19)		
İdame öncesi aşamalar (Protokol 1 faz 2 Protokol 2 faz2, Protokol M)	16	33,63±19,29	29,75 (9,64-75,30)	3,669	0,300
Kür(Protokol tamamlanmış)	4	56,21±26,13	64,23 (18,27-78,13)		
Relaps	2	57,26±37,30	57,26 (30,88-83,64)		

*Kruskal Wallis H Testi

Hastaların aldıkları antibiyotik tedavileri ile idrar KIM-1 düzeyi karşılaştırıldığında, hastalardan amfoterisin b tedavisi alanların (n=18) ortanca idrar KIM-1 düzeyi 27,70 ng/g kreatinin (7,98-83,64 ng/g kreatinin), amfoterisin B tedavisi almayanların (n=32) ortanca idrar KIM-1 düzeyi 33,99 ng/g kreatinin (9,10-93,19 ng/g kreatinin). Hastaların amfoterisin b tedavisi alıp almamaları ile idrar KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,303). Asiklovir alan 13 hastanın ortanca idrar KIM-1 düzeyi 30,88 ng/g kreatinin (8,67-78,13 ng/g kreatinin), asiklovir almayan 37 hastanın ortanca idrar KIM-1 düzeyi 32,65 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin). Asiklovir tedavisi alan ve almayan hastaların idrar KIM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,868). Amikasin tedavisi aldığı belirlenen beş hastanın idrar KIM-1 düzeyi ortancası 25,32 ng/g kreatinin (10,50-42,53 ng/g kreatinin), amikasin tedavisi almayan 45 hastanın idrar KIM-1 düzeyi ortancası 32,72 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin). Hastaların amikasin tedavisi almaları ile idrar KIM-1 düzeyleri arasında fark yoktu (p:0,265). Hastalardan kolistin tedavisi alanların (n=4) idrar KIM-1 düzeyi ortancası 31,76 ng/g kreatinin (18,27-

75,30 ng/g kreatinin), kolistin tedavisi almayanların (n=46) idrar KIM-1 düzeyi ortancası 31,40 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin). Kolistin tedavisi alma ile idrar KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p:0,830). Vankomisin tedavisi alan üç hastanın ortanca idrar KIM-1 düzeyi 18,27 ng/g kreatinin (8,67-71,32 ng/g kreatinin), vankomisin tedavisi almayan 47 hastanın ortanca idrar KIM-1 düzeyi 32,65 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin). Vankomisin tedavisi alan ve almayan hastaların idrar KIM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,426). Son bir ayda nefrotoksik özelliği olan antibiyotik kullanan hastaların (n=2) ortanca idrar KIM-1 düzeyi 48,87 ng/g kreatinin (14,10-83,64 ng/g kreatinin), kullanmayan (n=48) ortanca idrar KIM-1 düzeyi 31,76 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin). Son bir ayda nefrotoksik özelliği olan antibiyotik kullanma durumu ile idrar KIM-1 düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,729). Hastaların aldıkları antibiyotik tedavileri ile idrar KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması tablo 4.19'da gösterildi.

Tablo 4.19 Hastaların aldıkları antibiyotik tedavileri ile idrar KIM-1 düzeyinin karşılaştırılması

Verilen tedavi türleri	İdrar KIM-1 (ng/g kreatinin)			Test değeri	p*
	n	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)		
Amfoterisin B					
Aldı	18	34,50±25,43	27,70 (7,98-83,64)	-1,031	0,303
Almadı	32	37,98±21,24	33,99 (9,10-93,19)		
Asiklovir					
Aldı	13	36,81±24,78	30,88 (8,67-78,13)	-0,166	0,868
Almadı	37	36,70±22,20	32,65 (7,98-93,19)		
Amikasin					
Aldı	5	24,66±12,94	25,32 (10,50-42,53)	-1,116	0,265
Almadı	45	38,07±23,18	32,72 (7,98-93,19)		
Kolistin					
Aldı	4	39,27±24,85	31,76 (18,27-75,30)	-0,215	0,830
Almadı	46	36,51±22,72	31,40 (7,98-93,19)		
Vankomisin					
Aldı	3	32,75±33,74	18,27 (8,67-71,32)	-0,797	0,426
Almadı	47	36,98±22,26	32,65 (7,98-93,19)		
Son Bir Ay İçinde Nefrotoksik Antibiyotik Alma Durumu					
Aldı	2	48,87±49,17	48,87 (14,10-83,64)	-0,347	0,729
Almadı	48	36,22±21,82	31,76 (7,98-93,19)		

*Man-Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

ALL tedavi başarısı zamanla artmıştır ve hastalarının 5 yıllık genel sağ kalımı %90'a ulaşmıştır (Kızılocak ve Okcu 2019). Sağ kalımın artmasıyla tedaviye bağlı etkilerin önlenmesi veya erken tespit edilmesi zamanla daha da önemli hale gelmiştir (Haddy ve ark 2009, Kızılocak ve Okcu 2019). Bu yan etkilerden önemli bir tanesi de nefrotoksitedir (Krawczuk-Rybak ve ark 2005). Böbrekler tüm vücut ağırlığının %1'ini oluşturur ancak kalp debisinin %25'ini alır, özellikle toksik hasara karşı hasastır (Krawczuk-Rybak ve ark 2005). Böbrek hasarının erken tespit edilmesi, özellikle kullanılan ilaçlara bağlı bir hasar ise ilaçların kesilmesi veya doz ayarlamasına gidilmesiyle geri dönüşümlü olabileceğinden önemlidir (O'Sullivan 2017).

Kemoterapi ilaçlarından özellikle siklofosamid, metotreksatın ve antibiyotiklerden özellikle amfoterisin B, amikasin, asiklovir, kolistin b böbrek fonksiyonları üzerine etkisi bilinmektedir. ALL tanısı olan hastaların tedavi ve takip sürecinde zaman zaman bu ilaçların kullanılması gerekmektedir. Çalışmamızda hasta grubu olarak Mayıs 2021 ve Haziran 2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi polikliniğine başvuran veya Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi servisine yatırılan, klinik ve laboratuvar olarak ALL tanısı konan pediatrik (0-18 yaş) hastalar değerlendirildi. Çalışmamızda akut lenfoblastik lösemili hastalarda idrarda KIM-1 değerini ölçerek ve kontrol grubu ile karşılaştırarak, akut lenfoblastik lösemili hastalardaki böbrek hasarını göstermede değerli olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

ALL en sık 2-6 yaş arasında görülür (Yümlü 2015). Latoch ve arkadaşlarının (2020) ALL tedavisi alıp kür olmuş hastalarda idrar neutrophil gelatinase-associated lipocalin ve idrar KIM-1 değerlerinin bakıldığı 86 hastalık çalışmada, tanı anındaki yaş ortancası 4.24 yıl (2.86–6.96 yıl) olarak tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın tanı anındaki yaş ortancası 62,00 ay (39,50-121,00 ay) idi.

Latoch ve arkadaşlarının (2020) hastalarının yaş ortancası 12 yıl (6.76–16.00 yıl) olarak tespit edilmiş. Carvalho Pedrosa ve arkadaşlarının(2015) nefrotoksik antineoplastik tedavi alan ve idrar KIM-1 değerlerinin bakıldığı 64 hastayı içeren prospektif kohort

çalışmasında, hastaların yaş ortancası 9.2 yıl olarak tespit edilmiştir Bizim hastalarımızın ise yaş ortancası 73,50 ay (53,50-138,75 ay) olarak tespit edildi.

Literatüre göre akut lenfoblastik lösemi insidansı erkeklerde, kızlara göre daha fazladır (Pizzo ve Poplack 2015). Ülkemizde de erkek/kız oranı 1,2 olarak gösterilmiştir (Yöntem ve Bayram 2018). Hazar ve arkadaşlarının(2010) yaptığı araştırmada hastaların %60,6'sının erkek olduğunu bildirilmiş. Sunamak ve arkadaşlarının(2021) yaptığı çalışmada da hastalarının %60'ının erkek olduğu gösterilmiş. Bizim çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak erkek oranı %68 ile kızlara göre daha fazlaydı ve çalışmamızın kontrol grubunda da bununla uyumlu olarak %64,6 oranında erkek bulunmaktaydı.

Akut lenfoblastik lösemilerin yaklaşık %80-85'i B hücre öncüllerinin yüzey belirtecine, yaklaşık %15'i ise T hücre öncüllerinin yüzey belirtecine sahiptir (Pizzo ve Poplack 2015). Luca'nın 2021 yılındaki makalesinde akut lenfoblastik lösemilerin B lenfoid hücre kökenli olma ihtimalinin %80-85, T lenfoid hücre kökenli olma ihtimalinin ise %10-15 olduğundan bahsetmektedir. Bizim çalışmamızdaki hastalarda B lenfoid hücre kökenli hasta oranı %96, T lenfoid hücre kökenli hasta oranı %4 olarak tespit edildi.

Beyaz küre sayısı, serum LDH, serum ürik asit değerlerinde yükseklik bulunması ve hastalarda mediastinal kitle bulunması, tümör yükünün fazla olduğunu göstermektedir (Belay ve ark 2017, Luskin ve ark 2019). Tümör yükü fazla olan non- hodgkin lenfoma ve ALL hastalarında, tümör lizisi veya renal tutulumu bağlı olarak hemodiyaliz ihtiyacı gelişme riski daha yüksektir (Sevinir ve ark 2011). Biz hastalarımızın tanı anındaki beyaz küre sayısı, serum LDH, serum ürik asit değerleri ve mediastinal kitle bulunup bulunmaması ile idrar KIM-1 değerleri arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirdiğimizde, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Kumar ve arkadaşlarının (2022) 45 ALL hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların tanı sonrası 1-5 yıllık süreçte %33'ünde akut böbrek hasarı geliştiği, hastaların %29'unda hiperfiltrasyon geliştiği ve hastaların %24'ünde anormal proteinüri veya albuminüri olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada 222 ALL hastası değerlendirilmiş, hastaların %45'inde en az bir kez akut böbrek hasarı geliştiği, %2,3'ünde kronik böbrek hastalığı geliştiği gösterilmiştir (Kumar ve ark 2022).

Erişkin acil servise başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada serum kreatinin değerinde yükselme olmadan idrar KIM-1 değerinde yükselme olması, renal replasman tedavi ihtiyacı ve hastane içi mortaliteyi öngörmeye değerli olduğu bildirilmiştir (Nickolas ve ark 2012).

Hiperürsemik çocuklarda yapılan bir çalışmada, erkek, obez ve hipertansif olan hastalarda idrar KIM-1 ekskresyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yazarlar bu durumun muhtemelen endotelial disfonksiyon, böbreklerdeki lokal inflamasyon veya hiperüriseminin böbrek tübülleri üzerine negatif etkisi nedeniyle oluşmuş olabileceğini ifade etmişlerdir(Latoch ve ark 2020).

Konjenital hidronefrozu ve normal böbrek fonksiyonları olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, idrar KIM-1 değeri sağlıklı çocuklara göre daha yüksek tespit edilmiş ve cerrahi müdahale sonrası tedrici olarak azalmıştır(Wasilewska ve ark 2011). Kronik böbrek hastalığı tanısı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, böbrek hastalığının progresyonu ile idrar KIM-1 değeri yüksekliği arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir(Greenberg ve ark 2021).

Henoch-Shöenlein purpurası tanısı olan 59 çocuk hastayla yapılan bir çalışmada, idrar KIM-1 değerinin böbrek hasarını erken tespit etmede ve hastalığın şiddetini göstermede, sensitif ve spesifik bir belirteç olduğu gösterilmiştir(Zhang ve ark 2016).

Pedrosa ve arkadaşlarının (2015) yüksek doz metotreksat tedavisi alan 64 çocuk hasta ile yaptıkları prospektif kohort çalışmasında, kemoterapi tedavisi alan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum kreatinin değerinde anlamlı bir yükselme olmadan idrar KIM-1 değerinde yükseklik saptanmıştır. Bu sonucun, renal tübüler hasarın tahmin edilenden daha yaygın olabileceğini gösterdiği ifade edilmiştir. Aynı çalışmada idrar KIM-1 değerinin, metotreksat infüzyonunun başlangıcından 24 saat sonra ölçülmesiyle akut böbrek hasarını erken tespit edilebileceğini bildirmişlerdir . Daha önceden ALL tedavisini tamamlamış olan 86 çocuk hasta ve 53 çocuktan oluşan kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, ALL tedavisi alan çocukların idrar KIM-1/kreatinin oranının ortancası 5.71 ng/mg kreatinin (3.06–8.64 ng/mg kreatinin), kontrol grubunun idrar KIM-1/kreatinin oranının ortancası 0.92 ng/mg kreatinin (0.44–1.48 ng/mg kreatinin) olarak tespit edilmiştir. Hasta çocuk grubunun, kontrol grubuna göre daha yüksek idrar KIM-1 değerine sahip

olduğu gösterilmiştir (Latoch ve ark 2020). Bizim alışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hasta ve kontrol grubuna ait idrar KIM-1 değerleri karşılaştırıldığında, hasta ile kontrol grubu arasında idrar KIM-1 değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır($p<0,001$). Hasta grubunun idrar KIM-1 ortanca değeri [31.76 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin)] kontrol grubunun ortanca değerine [16,08 ng/g/kreatinin (5,62-73,61 ng/g kreatinin)] gore daha yüksek tespit edildi. Bu sonuçlar idrar KIM-1'in serum kreatinin ve serum üre değerlerinde anlamlı bir yükselme olmaksızın, renal hasarı gösterebileceğini düşündürmektedir.

Pais ve arkadaşları (2019) yaptıkları hayvan deneyi çalışmasında idrar KIM-1'in vankomisin ilişkili böbrek hasarının en erken ve en sensitif prediktrlerinden biri olduğunu göstermişlerdir. McWilliam ve arkadaşları 2012 yılında aminoglikozid tedavisi alan 41 prematüre yenidoğan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, prematüre yenidoğanlarda tekrarlayan idrar rneklelerinde bakılan idrar KIM-1'in bu yaş gurubunda aminoglikozid ilişkili nefrotoksitiyi göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Intravenöz aminoglikozid tedavisi alan kistik fibrozis hastası çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, aminoglikozidlere kümülatif maruziyete paralel olarak idrar KIM-1 değerlerindeki artışın kronik böbrek hasarını gösterebileceği ifade edilmiştir. Aynı alışmada, KIM-1'in aminoglikozidlere maruziyet sonrası akut ve kronik proksimal tübül hasarını göstermede potansiyel bir belirteç olduğu ifade edilmiştir(McWilliam ve ark 2018). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada idrar KIM-1'in, amfoterisin B verilen hayvanlardaki akut böbrek hasarını geleneksel belirteçlerden olan serum kreatinin ve serum üre değerlerinden daha erken saptayabilen en sensitif belirteçlerden biri olduğu gösterilmiştir (Udawatte ve ark 2020). Keirstead ve arkadaşlarının (2014) kolistin ilişkili nefrotoksitite ile ilgili yaptığı in vitro ve in vivo çalışmada, idrar KIM-1'in geleneksel belirteçlerle karşılaştırıldığında en erken ve en yüksek miktarda yükselen belirteç olduğu gösterilmiştir. Bizim alışmamızda ALL hastalarının tedavi ve takip süresi boyunca amfoterisin b, amikasin, asiklovir, kolistin, vankomisin tedavisi alma durumu ile almama durumu arasında idrar KIM-1 değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca alışmamızda, hastaların yalnızca son bir ay içerisinde nefrotoksik antibiyotik alma durumu ile almama durumu arasında da idrar KIM-1 değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir

fark saptanamadı. Literatür taramamızda asiklovir tedavisi almış erişkin ve pediatrik hastalarda idrar KIM-1 değerinin ölçümü ile ilgili bir çalışma bulunmamıştır. Bu açıdan çalışmamız literatüre katkı sağlamaktadır.

Latoch ve arkadaşlarının (2020) ALL hastaları ile yaptıkları çalışmada kadın ve erkek cinsiyetten olma, tanı anındaki yaş arasında idrar KIM-1, idrar KIM-1/kreatinin değeri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış. Pennemans ve arkadaşlarının (2013) yaşları 0 ve 95 arasında değişen 338 sağlıklı birey ile yaptıkları çalışmada, idrar KIM-1/kreatinin oranının cinsiyet ile anlamlı bir değişkenlik göstermediği belirtilmiştir. Aynı çalışmada yaş arttıkça idrar KIM-1 konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda idrar KIM-1/kreatinin değeri ile kadın veya erkek cinsiyet olma, hasta yaşı, tanı anındaki yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda kontrol grubunda, yaş ile idrar KIM-1/kreatinin değeri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.

Çocukluk çağı kanser tedavisi sonrası sağ kalan hastaların uzun dönem nefrotoksitite açısından araştırıldığı 763 erişkin vaka ile yapılan çalışmada tahmini GFR değeri hasta ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemediği ifade edilmiş. Siklofosamid ve metotreksat tedavisi tahmini GFR değeri ile anlamlı derecede ilişkisi bulunmadığı bildirilmiş. Yüksek proteinli düşük karbonhidratlı diyet veya atipik diyet yapılması hiperfiltrasyona sebebiyet vererek tahmini glomerül filtrasyonu arttırdığı düşünülmektedir (Filler ve Lee 2018).Yüksek doz metotreksat tedavisi alan osteosarkom tanısı almış çocuk, adölesan ve genç erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, glomerüler filtrasyon hızının yüksek oranda değişken olduğunu ve uygun hidrasyon ile kemoterapi alan hastalarda GFR yüksek tespit edilebileceğini bildirmişlerdir (Fox ve ark 2021). Kumar ve arkadaşlarının (2022) 45 ALL hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların tanı sonrası 1-5 yıllık süreçte hastaların %29'unda hiperfiltrasyon geliştiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda tahmini GFR değerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Bu durumun hastalara kemoterapi ile birlikte verilen hidrasyona veya hastalarda zamanla gelişen hiperfiltrasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda hasta grubu, kontrol grubu ve ayrıca tüm grupların GFR değeri ile idrar KIM-1 düzeyi arasından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (hasta grubu $p:0,402$, kontrol grubu $p:0,581$, tüm gruplar $p:0,336$).

Sonuç olarak, serum üre, serum kreatinin değerlerinde yükselme olmadan veya tam idrar tetkikinde proteinüri olmadan idrar KIM-1'in kontrol grubuna göre yüksek olması, diğer belirteçlerle saptanamayan ancak idrar KIM-1 ile saptanabilen tübül hasarının olduğunu düşündürmektedir. Bulgularımızı mevcut literatür ışığında değerlendirdiğimizde, ALL hastalarının takibinde serum üre, serum kreatinininde yükselme olmaksızın idrar KIM-1'de yükselme olması, yaygın olarak subklinik akut böbrek hasarı olarak adlandırılan, fonksiyon kaybı olmaksızın gelişen böbrek hasarını erken evrede gösterebileceğini düşündürmektedir (Murray ve ark 2014). Bu bilginin doğrulanması için daha fazla ve daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

- 1- B-ALL olan hastaların ortanca idrar KIM-1 düzeyi 32,68 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin), T-ALL olan hastaların ortanca idrar KIM-1 düzeyi 10,09 ng/g kreatinin (8,67-11,52 ng/g kreatinin) olarak belirlendi. Hastaların hastalık türü ile idrar KIM-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p:0,038). B-ALL olan hastalarda idrar KIM-1 düzeyinin T-ALL olan hastalara göre daha yüksek tespit edilmiştir ancak T-ALL tanısı olan hasta sayımızın az olması(2 hasta) bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca literatür taramamızda bu şekilde bir karşılaştırma yapan bir çalışma bulunamamıştır. Bu açıdan çalışmamız literatüre katkı sağlamaktadır.
- 2- Asiklovir tedavisi alan 13 hastanın ortanca idrar KIM-1 düzeyi 30,88 ng/g kreatinin (8,67-78,13 ng/g kreatinin), asiklovir almayan 37 hastanın ortanca idrar KIM-1 düzeyi 32,65 ng/g kreatinin (7,98-93,19 ng/g kreatinin). Asiklovir tedavisi alan ve almayan hastaların idrar KIM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,868). Literatür taramamızda asiklovir tedavisi almış erişkin ve pediatrik hastalarda idrar KIM-1 değerinin ölçümü ile ilgili bir çalışma bulunamamıştır. Bu açıdan çalışmamız literatüre katkı sağlamaktadır.
- 3- Çalışmamızda tahmini GFR değerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (p<0,05). Bu durumun hastalara kemoterapi ile birlikte verilen hidrasyona veya hastalarda zamanla gelişen hiperfiltrasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür.
- 4- Çalışmamızda hasta grubu, kontrol grubu ve ayrıca tüm grupların tahmini GFR değeri ile idrar KIM-1 düzeyi arasından anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (hasta grubu p:0,402, kontrol grubu p:0,581 , tüm gruplar p:0,336).
- 5- Hasta grubunda idrar KIM-1/kreatinin değeri ile kadın veya erkek cinsiyet olma, hasta yaşı, tanı anındaki yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

bulunmamıştır. Kontrol grubunda, yaş ile idrar KIM-1/kreatinin değeri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır.

- 6- Hasta ve kontrol grubuna ait idrar KIM-1 değerleri karşılaştırıldığında hasta ile kontrol grubu arasında idrar KIM-1 değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Fark hasta grubunun idrar KIM-1 değeri ortancasının kontrol grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı.
- 7- ALL hastalarının takibinde serum üre, serum kreatinininde yükselme olmaksızın idrar KIM-1'de yükselme olması, yaygın olarak subklinik akut böbrek hasarı olarak adlandırılan, fonksiyon kaybı olmaksızın gelişen böbrek hasarını erken evrede gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu bilginin doğrulanması için daha fazla ve daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- Akarsu S, Yılmaz E, Aygün AD Gözdaşoğlu S Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda l-asparajinaz tedavisi ve komplikasyonları. *Türk Pediatri Arşivi* 2004; 39: 162-70.
- Aksu Uzunhan TK, Z. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. *Çocuk dergisi*, 2012; 12: 6-15.
- Allic-Bfm 2009. A randomized trial of the i-bfm-sg for the management of childhood non-b acute lymphoblastic leukemia. Final version of therapy protocol from august-14-2009. ALL IC-BFM 2009.
- Anak S. *Pediyatrik hematoloji, Akut lösemiler*, İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri 2011. p. 595-600
- Apak HJTPA Çocukluk çağı lösemileri derleme. 2006; 41: 189-96.
- Baboolal K, Jones GA, Janezic A, Griffiths DR Jurewicz WA Molecular and structural consequences of early renal allograft injury. *Kidney Int*, 2002; 61: 686-96.
- Bailey HD, Armstrong BK, De Klerk NH, Fritschi L, Attia J, Lockwood L, et al. Exposure to diagnostic radiological procedures and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. 2010; 19: 2897-909.
- Belay Y, Yirdaw K Enawgaw B Tumor lysis syndrome in patients with hematological malignancies. *J Oncol*, 2017; 2017: 1-9.
- Belson M, Kingsley B Holmes A Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environ Health Perspect*, 2007; 115: 138-45.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-american-british (fab) co-operative group. *Br J Haematol*, 1976; 33: 451-8.
- Carroll WL Bhatla T 2016. Chapter 18 - acute lymphoblastic leukemia. In: Lanzkowsky P, Lipton JM & Fish JD. (eds.) *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology* (sixth edition). San Diego: Academic Press.
- Carvalho Pedrosa D, Macedo De Oliveira Neves F, Cavalcante Meneses G, Pinheiro Gomes Wirtzbiki G, Da Costa Moraes CA, Costa Martins AM, et al. Urinary kim-1 in children undergoing nephrotoxic antineoplastic treatment: A prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*, 2015; 30: 2207-13.
- Czock D, Keller F, Rasche FM Häussler U Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*, 2005; 44: 61-98.
- Enshaei A, Vora A, Harrison CJ, Moppett J Moorman AV Defining low-risk high hyperdiploidy in patients with paediatric acute lymphoblastic leukaemia: A retrospective analysis of data from the ukall97/99 and ukall2003 clinical trials. *The Lancet Haematology*, 2021; 8: e828-e39.
- Filippini T, Hatch EE, Rothman KJ, Heck JE, Park AS, Crippa A, et al. Association between outdoor air pollution and childhood leukemia: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Health Perspect*, 2019; 127: 46002.
- Filler G Lee M Educational review: Measurement of gfr in special populations. *Pediatr Nephrol*, 2018; 33: 2037-46.

- Firat D, Çelik İ Cancer statistics in turkey and in the world 1993-1995. Turkish Association For the Cancer Research Control. 1998.
- Fox E, Busch C, Debernardo A, Segers B, Gottschalk J, Womer R, et al. A pharmacologically-based approach to high dose methotrexate administration to investigate nephrotoxicity and acute kidney injury biomarkers in children and adolescents with newly diagnosed osteosarcoma. 2021; 87: 807-15.
- Greaves M Childhood leukaemia. *BMJ*, 2002; 324: 283.
- Greenberg JH, Abraham AG, Xu Y, Schelling JR, Feldman HI, Sabbisetti VS, et al. Urine biomarkers of kidney tubule health, injury, and inflammation are associated with progression of ckd in children. *J Am Soc Nephrol*, 2021; 32: 2664-77.
- Haddy TB, Mosher RB Reaman GH Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. *Clin Pediatr (Phila)*, 2009; 48: 601-8.
- Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B Schrier RWJRN Glomerular hyperfiltration: Definitions, mechanisms and clinical implications. 2012; 8: 293-300.
- Hjorth L, Wiebe T Karpman D Hyperfiltration evaluated by glomerular filtration rate at diagnosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*, 2011; 56: 762-6.
- Hsu C-Y Clinical evaluation of kidney function. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ & Jennette JC. (eds.) *Primer on kidney diseases* (fifth edition). Philadelphia: W.B. Saunders. 2009.
- Hunger SP Expanding clinical trial networks in pediatric acute lymphoblastic leukemia. 2014; 32: 169-70.
- Hunger SP Mullighan CG Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med*, 2015; 373: 1541-52.
- Ichimaru M, Ishimaru T Belsky JL Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in hiroshima and nagasaki, 1950--71. Radiation dose, years after exposure, age at exposure, and type of leukemia. *J Radiat Res*, 1978; 19: 262-82.
- Inaba H Mullighan CG Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 2020; 105: 2524-39.
- Kara F Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 (published : 2021, cited : 2022 May 30), Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
- Karmakova T, Sergeeva NS, Kanukoev K Y, Alekseev BY Kaprin A D Kidney injury molecule 1 (kim-1): A multifunctional glycoprotein and biological marker (review). *Sovrem Tekhnologii Med*, 2021; 13: 64-78.
- Karol SE Pui CH Personalized therapy in pediatric high-risk b-cell acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*, 2020; 11: 2040620720927575.
- Keirstead ND, Wagoner MP, Bentley P, Blais M, Brown C, Cheatham L, et al. Early prediction of polymyxin-induced nephrotoxicity with next-generation urinary kidney injury biomarkers. *Toxicol Sci*, 2014; 137: 278-91.
- Kızılocak H Okcu F Late effects of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Turkish Journal of Hematology* 2019; 36: 1.
- Krawczuk-Rybak M, Kuźmicz M Wysocka J Renal function during and after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Nephrol*, 2005; 20: 782-5.

- Kumar R, Reed S, Stanek JR Mahan JD Defining kidney outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia in the modern era. *Pediatr Nephrol*, 2022; 37: 2119-26.
- Kumar R, Mahan JD, Stanek JR Reed S Extent of hypertension and renal injury in children surviving acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2022; 69: e29628.
- Latoch E, Konończuk K, Taranta-Janusz K, Muszyńska-Roslan K, Szymczak E, Wasilewska A, et al. Urine ngal and kim-1: Tubular injury markers in acute lymphoblastic leukemia survivors. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020; 86: 741-49.
- Lehtinen M, Ogmundsdottir HM, Bloigu A, Hakulinen T, Hemminki E, Gudnadottir M, et al. Associations between three types of maternal bacterial infection and risk of leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol*, 2005; 162: 662-7.
- Lehtinen M, Koskela P, Ogmundsdottir HM, Bloigu A, Dillner J, Gudnadottir M, et al. Maternal herpesvirus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring. *Am J Epidemiol*, 2003; 158: 207-13.
- Lightfoot TJ Roman E Causes of childhood leukaemia and lymphoma. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004; 199: 104-17.
- Linabery AM Ross JA Trends in childhood cancer incidence in the u.S. (1992-2004). *Cancer*, 2008; 112: 416-32.
- Lu Y, Liu L, Chen Q, Wei J, Cao G Zhang J Domestic radon exposure and risk of childhood leukemia: A meta-analysis. *J buon*, 2020; 25: 1035-41.
- Luskin MR, Deangelo DJJaIC Therapy G T-cell acute lymphoblastic leukemia: Current approach and future directions. 2019; 2: e70.
- Malard F Mohty M Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, 2020; 395: 1146-62.
- Mcwilliam SJ, Antoine DJ, Jorgensen AL, Smyth RL Pirmohamed M Urinary biomarkers of aminoglycoside-induced nephrotoxicity in cystic fibrosis: Kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Sci Rep*, 2018; 8: 5094.
- Mcwilliam SJ, Antoine DJ, Sabbisetti V, Turner MA, Farragher T, Bonventre JV, et al. Mechanism-based urinary biomarkers to identify the potential for aminoglycoside-induced nephrotoxicity in premature neonates: A proof-of-concept study. *PLoS One*, 2012; 7: e43809.
- Meikle AW Tyler FH Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function. *Am J Med*, 1977; 63: 200-7.
- Miller DR Baehner RL. Blood diseases of infancy and childhood. 7th ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1995.
- Murray PT, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum JA, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: Report and summary of recommendations from the 10th acute dialysis quality initiative consensus conference. *Kidney Int*, 2014; 85: 513-21.
- Nathan DG Oski FA Nathan and oski's hematology and oncology of infancy and childhood, Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015. p. 1527-54
- Nguyen HTK, Terao MA, Green DM, Pui CH Inaba H Testicular involvement of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: Diagnosis, biology, and management. *Cancer*, 2021; 127: 3067-81.
- Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers

- of nephron damage: A multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 246-55.
- O'sullivan D Late effects of chemotherapeutic agents on renal function in childhood cancer survivors: A review of the literature. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*, 2017; 186: 49-55.
- Ordooei Javan A, Shokouhi S Sahraei Z A review on colistin nephrotoxicity. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2015; 71: 801-10.
- Özcan AS. Akut lenfoblastik lösemi tanısı ile ALLIC-bfm 2009 protokolü alan çocuklarda hastalık ve tedavi ilişkili nörolojik toksisitenin değerlendirilmesi. [dissertation], Ankara: Sağlık Bilimleri Üniversitesi.2021. 14 p.
- Öztürk AP, Koç B Zülfişar B Acute complications and survival analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia: A 15-year experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2021; 21: e39-e47.
- Pais GM, Avedissian SN, O'donnell JN, Rhodes NJ, Lodise TP, Prozialeck WC, et al. Comparative performance of urinary biomarkers for vancomycin-induced kidney injury according to timeline of injury. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019; 63.
- Pennemans V, Rigo JM, Faes C, Reynders C, Penders J Swennen Q Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: Are age and gender an issue? *Clin Chem Lab Med*, 2013; 51: 1795-802.
- Pizzo PA Poplack DG Principles and practice of pediatric oncology In: Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. editors. *Acute Lymphoblastic Leukemia Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*. 2015. p.518-66
- Santos MLC, De Brito BB, Da Silva FaF, Botelho A De Melo FF Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol*, 2020; 11: 190-204.
- Schmidt JA, Hornhardt S, Erdmann F, Sánchez-García I, Fischer U, Schüz J, et al. Risk factors for childhood leukemia: Radiation and beyond. *Front Public Health*, 2021; 9: 805757.
- Schwartz GJ Work D Measurement and estimation of gfr in children and adolescents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2009; 4: 1832-43.
- Schwartz GJ, Brion LP Spitzer A The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 1987; 34: 571-90.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate gfr in children with ckd. 2009; 20: 629-37.
- Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate gfr in children with ckd. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20: 629-37.
- Sevinir BB, Demirkaya M, Baytan B Güneş AM Hyperuricemia and tumor lysis syndrome in children with non-hodgkin's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. 2011.
- Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: Report from the cardiovascular disease task force of the children's oncology group. *Pediatrics*, 2008; 121: e387-96.

- Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: A meta-analysis. *PLoS One*, 2014; 9: e84131.
- Smith OP Hann IM 2006. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. *Pediatric hematology*.
- Song J, Yu J, Prayogo GW, Cao W, Wu Y, Jia Z, et al. Understanding kidney injury molecule 1: A novel immune factor in kidney pathophysiology. *Am J Transl Res*, 2019; 11: 1219-29.
- Star RA Treatment of acute renal failure. *Kidney Int*, 1998; 54: 1817-31.
- Tjon J Teoh CW Medication-induced nephrotoxicity in children. *Current Pediatrics Reports*, 2020; 8: 122-33.
- Tomlanovich S, Golbetz H, Perlroth M, Stinson E Myers BD Limitations of creatinine in quantifying the severity of cyclosporine-induced chronic nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 1986; 8: 332-7.
- Udawatte NS, Kang SW, Wang Y, Arumugam TV Seneviratne CJFIP Predictive nephrotoxicity profiling of a novel antifungal small molecule in comparison to amphotericin b and voriconazole. 2020; 11: 511.
- Waanders F, Van Timmeren MM, Stegeman CA, Bakker SJ Van Goor H Kidney injury molecule-1 in renal disease. *J Pathol*, 2010; 220: 7-16.
- Wakeford R Bithell JF A review of the types of childhood cancer associated with a medical x-ray examination of the pregnant mother. *Int J Radiat Biol*, 2021; 97: 571-92.
- Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Dębek W, Zoch-Zwierz W Kuroczycka-Saniutycz E Kim-1 and ngal: New markers of obstructive nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 2011; 26: 579-86.
- Yöntem A Bayram İJaKTD Çocukluk çağında akut lenfoblastik lösemi. 2018; 27: 483-99.
- Yümlü K Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemileri. 2015; 16: 83-90.
- Zhang J, Zeng H, Wang N, Tian X, Dou W Shi P Beneficial effects of creatine phosphate sodium for the treatment of henoch-schönlein purpura in patients with early renal damage detected using urinary kidney injury molecule-1 levels. *Eur J Pediatr*, 2016; 175: 49-55.
- Zhang Y, Gao Y, Shi R, Chen D, Wang X, Kamijima M, et al. Household pesticide exposure and the risk of childhood acute leukemia in shanghai, china. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2015; 22: 11755-63.