



Lösemili Çocuklarda Oftalmolojik Bulgular: Tek Merkezli Bir Çalışma

Ophthalmologic Findings in Children with Leukemia: A Single-Center Study

Betül Orhan*, Barış Malbora**, Sezin Akça Bayar***, Zekai Avcı**, Bülent Alioğlu**, Namık Özbek**

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Akut lösemili hastalarda oftalmolojik bulgular primer lösemik infiltrasyon veya hastalık ve tedaviye sekonder olarak gelişebilir. Akut lösemili hastaların yaşam beklentisi, son yıllarda modern tedavi yöntemleri ile birlikte artmıştır. Bu çalışma akut lösemili çocuklarda oküler bulguların insidansını saptamayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü'nde 1995-2010 yılları arasında akut lösemi tanısı alan 120 hastayı içermektedir. Tüm hastalar direkt ve indirekt oftalmoskopi ile bir göz hekimi tarafından muayene edilmiştir.

Bulgular: Hastaların 83'ü (%69,2) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 35'i (%29,1) akut miyeloblastik lösemi (AML), ikisi (%1,7) mikst lösemi idi. Tüm hastalar arasında 41 hastada (%34,2) 58 oftalmolojik bulgu tespit edildi. Oftalmolojik bulguların 12'si tanı esnasında, 46'sı ise tedavi ve takip sırasında saptandı. Bu bulguların oranı yaş ile birlikte artmaktaydı.

Sonuç: Oftalmolojik bulgular, yaş, tanı esnasındaki hematolojik parametreler, lösemi tipi, relaps sıklığı veya sağkalım ile ilişkili bulunmadı. Lösemi prognozunda oftalmolojik bulguların etkinliğini daha iyi tanımlayabilmek için çok merkezli ve daha büyük sayıda çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, lösemi, oftalmolojik bulgular

Summary

Objectives: Ophthalmologic disease in patients with acute leukemia occurs due to primary leukemic infiltration (involvement), or secondary to the disease and its treatment. In recent years the life expectancy of acute leukemia patients has increased with the advent of modern therapies. The present study aimed to determine the incidence of ocular manifestations in children with acute leukemia.

Materials and Methods: The study included 120 patients diagnosed with acute leukemia at Başkent University Hospital, Pediatric Hematology Department between 1995 and 2010. All the patients were examined by an ophthalmologist via direct and indirect ophthalmoscopy.

Results: Among the patients, 83 (69.2%) were diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, 35 (29.1%) with acute myeloblastic leukemia, and 2 (1.7%) with mixed-lineage leukemia. In all, 58 ophthalmic manifestations were noted in 41 patients (34.2%). In our patients, 12 ophthalmologic involvements were present at admission and 46 ocular findings occurred during follow-up. The incidence of these manifestations increased with age.

Conclusion: Ophthalmologic manifestations were not correlated with gender, hematological parameters at disease onset, type of leukemia, or the frequency of relapse and survival. To more clearly determine the effect of ophthalmologic manifestations on the prognosis of leukemia, larger scale and multi-center studies are needed.

Keywords: Children, leukemia, ophthalmologic findings

Giriş

Diğer organlara kıyasla daha nadir görülmekle birlikte lösemide oküler bulgular görülebilir.¹ İlk kez 1860'larda lösemik retinopati tariflenmesinden bu yana lösemilerde hemen hemen tüm göz yapılarının tutulabileceği gösterilmiştir.² Tanı ve tedavide meydana gelen gelişmeler ile lösemi hastalarının yaşam beklentisi giderek artmaktadır, bu duruma bağlı olarak oküler bulgular ile daha sık karşılaşılmaktadır. Lösemide oftalmik belirtiler hastalığın başlangıcında veya ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilir. Literatürde lösemi hastalarında oküler tutulumun %9 ile %90 arasında olduğu ve en sık etkilenen yapının retina olduğu bildirilmektedir;^{3,4} ancak lösemi prognozu ve oküler tutulumlar arasındaki ilişki henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada, akut lösemili hastalarda oftalmik tutulumların araştırılması ve bu tutulumlar ile morbidite ve prognoz arasında bir ilişki olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya kliniğimizde 1995 ile 2010 yılları arasında akut lösemi tanısı ile tedavi alan 120 çocuk hasta dahil edildi. Hasta yaşı, cinsiyet, tanı anında hematolojik değerler, organomegali ve ekstrapredüller tutulum kaydedildi.

Akut lösemiler Fransız-Amerikan-İngiliz (FAİ) sınıflaması esas alınarak şu şekilde sınıflandırıldı; akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloblastik lösemi (AML) ve akut karışık lösemidir. Morfolojik sınıflama için, kemik iliği aspirasyon örneği Wright boyası ile boyandıktan sonra mikroskop altında değerlendirildi. İmmunofenotip flow sitometri (Becton Dickons Canto II, Sysmex XT-2000i®) ile belirlendi. Tüm hastalara konvansiyonel sitogenetik analiz yapıldı 2003'ten sonra kromozomal analizlerin yanı sıra kromozomların belirli bölgeleri için floresan in situ hibridizasyon analizleri yapıldı. 1995 ile 2005 yılları arasında ALL tanısı alan hastalara ST. Jude Total XIII protokolü uygulandı. 2005 ile 2006 yılları arasında ALL tanısı alan hastalara ALL Berlin-Frankfurt-Munster-1990 (ALL-BFM 90) protokolü verildi. 2006 ile 2010 yılları arasında ALL tanısı alanlara ise ALL-BFM 95 protokolü verildi. AML tanısı alan hastalara 1995 ile 2007 yılları arasında AML-Berlin-Frankfurt-Munster-1993 (AML-BFM 93) protokolü verildi; 2007'den sonra ise AML-BFM 2004 protokolü kullanıldı.

Başvuru sırasındaki bulgular (BSB), lösemi tanısı koyulurken var olan oküler belirti(ler), takip sırasındaki bulgular (TSB) ise lösemi tedavisi sırasında veya tedaviden sonra görülen belirtiler olarak tanımlandı. Akut lösemi tanısı ile ilk başvuru sırasında, hastalara bir göz hekimi tarafından detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Kliniğimizde takip edilen tüm hastalar ayrıca remisyonda ve tedavinin sonunda tekrar muayene edildi. Relaps veya göz ile ilgili herhangi bir şikayet durumunda oftalmolojik muayeneler tekrar yapıldı. Lösemi tanısı sırasında mevcut olan veya takip sırasında ortaya çıkan oküler belirtiler kaydedildi. Tüm hastalara görme keskinliği ölçümü, direkt ve indirekt oftalmoskopiye içeren detaylı biyomikroskopik muayene tanı ve takip sırasında yapıldı. Gerekli oldukça seçilen hastaların fundus fotoğrafları çekildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Windows için Statistical Package for the Social Sciences 19. sürüm kullanıldı. Kategorik verilerin analizi kıkare ve Fisher kesin olasılık testi kullanılarak, kantitatif verinin değerlendirilmesi ise Kruskal-Wallis ANOVA analizi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı değerler olarak nicel veriler için aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan değerleri, nitel veriler için ise frekans ve yüzdelik değerleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi.

Çalışma süresince Helsinki bildirgesi (1964) tarafından belirlenen etik kurallara uyuldu. Çalışma protokolü Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 83 (%69,2) hasta ALL, 35 (29,1%) hasta AML, ve iki (1,7%) hasta akut karışık lösemi tanısı almıştı. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmektedir. ALL ve AML hastalarında cinsiyet, lösemik hücre morfolojisi ve immün fenotip dağılımı değişiklik göstermedi. Tanı aşamasında bakılan tam kan sayımı verileri incelendiğinde trombosit sayısı hariç diğer verilerde fark görülmedi. Trombosit sayısı AML hastalarında ALL hastalarından daha düşük bulundu ($p=0,002$). AML hastalarının %30'unda ve ALL hastalarının %33'ünde ilk bakılan lökosit sayısı $20 \times 10^9/L$ 'den yüksek bulundu. Ancak hastalarımızda yüksek lökosit sayısı ile oftalmolojik belirtiler arasında bir korelasyon yoktu.

Ekstrapredüller Tutulum

Tanı aşamasında 39 (%32,5) hastada ekstrapredüller tutulum mevcuttu; bu hastaların %64'ü ($n=25$) ALL hastası, %36'sı ($n=14$) AML hastasıydı (Tablo 1). Ekstrapredüller tutulumun en sık görüldüğü organ böbrekti [$n=12$ (%31)]. Bunu sırasıyla merkezi sinir sistemi (MSS) [$n=9$ (%23)], gastrointestinal sistem [$n=6$ (%15,4)], göz [$n=5$ (%13)], kemik [$n=2$ (%5,1)], plevra [$n=2$ (%5)], perikard [$n=2$ (%5)], ve timus [$n=1$ (%2,5)] tutulumları izledi. Göz ve gastrointestinal sistem tutulumları AML hastalarında ALL hastalarından daha sık görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,053$) (Tablo 1). Yirmi akut lösemi hastasında relaps meydana geldi. Sadece bir akut karışık lösemi hastasında tanıdan 10 ay sonra MSS tutulumu ile birlikte orbital relaps görüldü. Bu hastaya çocuklarda ALL relapsında uygulanan tedavi protokolü (ALL REZ-BFM relaps protokolü) uygulandı ve kranio-spinal radyoterapi verildi. Hastanın son göz muayenesi olağandı. Hasta daha sonra sepsis nedeniyle kaybedildi.

Oftalmolojik Belirtiler ve Anatmik Dağılımları

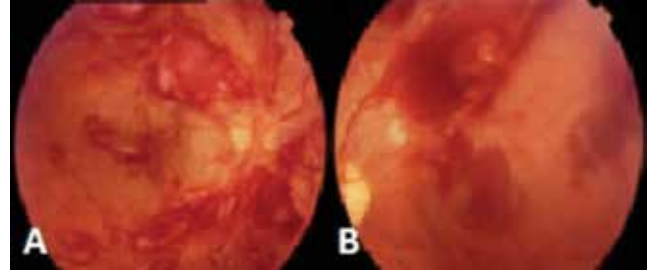
Oftalmolojik belirtiler 41 (%34,2; 17 erkek ve 24 kız) akut lösemi hastasında ortaya çıktı. Bunlar arasında 32 hastada tanı aşamasında belirtiler (BSB) mevcutken, 9 hastada takip sırasında (TSB) (ortalama 9 ay) sekonder oftalmolojik belirtiler ortaya çıktı. Oftalmolojik belirtiler hastaların lösemi morfolojisi veya immün fenotipine göre anlamlı değişiklik göstermedi. Bazı hastalarda birden çok oftalmolojik belirti ortaya çıktığı için, 41 hastada toplam 58 oftalmolojik belirti izlendi. Çalışmamızda, sağkalım

ve relaps oranları tanı aşamasında oftalmolojik belirtileri olan ve olmayan çocuklar karşılaştırıldığında benzer bulundu.

Lösemi tanısı sırasında ortalama yaş, oftalmolojik belirtileri olan hastalarda (ALL için 6,4; AML için 10,9; tüm hastalar için 7,9 yıl), oftalmolojik tutulumu olmayan hastalara (ALL için 5,2; AML için 7,6; tüm hastalar için 5,9 yıl) göre daha yüksekti. Bu fark AML hastaları için anlamlıydı ($n=35$, $p=0,006$) ve tüm lösemi hastaları analiz edildiğinde de bu bulgu ile uyumlu sonuçlar elde edildi ($n=120$, $p=0,04$). ALL hastalarında tanı aşamasında ortalama yaş oftalmolojik belirtileri olan hastalarda daha yüksek bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($n=83$, $p=0,375$).

Hastalarımızda oftalmolojik belirtiler incelendiğinde çoğunun takip sırasında ortaya çıktığı görüldü (46 TSB (%79); 12 BSB (%21)). En sık retinal tutulumun olduğu görüldü. Toplamda 16 retinal tutulum ile karşılaşıldı (2 BSB ve 14 TSB). Retinal tutulumlar arasında hematolojik parametrelere dayalı olarak anlamlı fark görülmedi. Tanı aşamasında retina belirtileri olan hastalar arasında bulunan 18 aylık erkek bebek B hücreli ALL tanısı aldı. Tanı aşamasında anlamlı lökositozu ($400 \times 10^9/L$) vardı. Retinada geniş lösemik kitle mevcuttu ve retina dekolmanı görüldü (Şekil 1). Lökoferes ve sistemik kemoterapiyi takiben kitle kayboldu. Tanıdan yaklaşık 1 yıl sonra hastada oküler tutulumun olmadığı kemik iliği relapsı ortaya çıktı. Hastaya kemik iliği transplantasyonu yapıldı, ancak transplantasyondan sonra tekrar relaps meydana geldi ve hasta kaybedildi. Tanı aşamasında retinal tutulumu

olan bir başka hasta (14 yaş, kız) sekonder AML-M5 tanısı aldı. Hastanın öyküsünde 2 yıl önce osteosarkom nedeniyle kemoterapi aldığı öğrenildi. İlk muayenede hastanın bulanık görme şikayeti ve seröz retina dekolmanı mevcuttu. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ile ayrıca orbital tümör olduğu görüldü. Kemik iliğinin sitogenetik analizi olağandı. Tedaviyi takiben, hastanın oküler semptomlarında iyileşme



Şekil 1. Akut lösemi hastalarında retinal hemorajiler (A, sağ göz; B, sol göz)



Şekil 2. Akut lösemi hastasında retina dekolmanı

Tablo 1. Lösemi hastalarının demografik ve organ tutulumu verileri

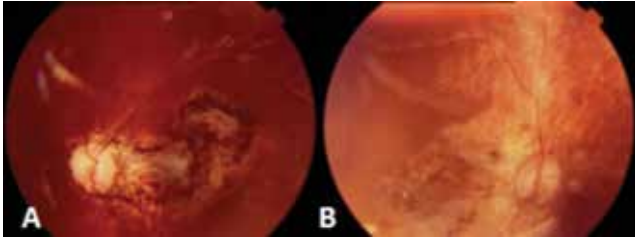
		ALL	AML	Toplam
Hasta sayısı (%)		83 (69,2)	35 (29,1)	120
Erkek/Kadın		55/28	22/13	79/41
Tanı yaşı		5,5±3,5	9,0±5,5	6,6±4,5
Tanıda ekstrapredükte tutulum	Böbrek	10	2	12 (%31)
	Merkezi sinir sistemi	7	2	9 (%23)
	Gastrointestinal sistem	1	5	6 (%15)
	Göz	2	3	5 (%13)
	Kemik	2	0	2 (%5)
	Diğer*	3	2	5 (%13)
	Toplam	25	14	39 (%33)
Oftalmolojik tutulum görülen yapılar**	Retina	1/9	1/5	16
	Konjonktiva	1/9	-/5	15
	Optik disk	1/6	-/2	9
	Kraniyel sinir	1/5	1/-	7
	Orbita	1/1	3/1	6
	Koroid	1/-	1/-	2
	Kornea	-/2	-/-	2
	Lens	-/1	-/-	1
	Toplam	6/33	6/13	58

*Plevra, perikardium, ve timus, **İlk iki kolondaki sayılar "primer/sekonder" tutulumların dağılımını göstermektedir.

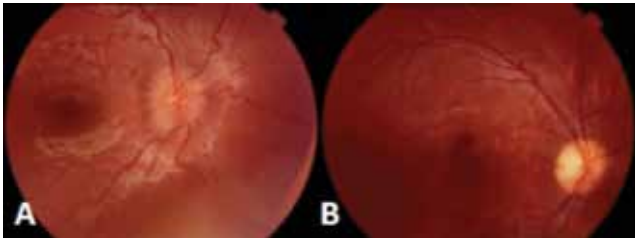
ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloblastik lösemi

meydana geldi, ancak tedavinin 3. ayında hasta sepsis nedeniyle kaybedildi. Tanı anında retinal dekolman görülen hastalardan bir diğeri 15 yaşında erkek hastaydı. Blast morfolojisi AML M2 olan, sitogenetik analizinde t(8;21) saptanan hastanın tanı anındaki hemogloblin değeri 5,1 g/dl, lökosit sayısı 6100/mm³, trombosit sayısı 7000/mm³ olarak geldi. Tanı anında retinal dekolman ile beraber İRH ve orbital granülositik sarkom saptanan hastaya AML BFM 93 protokolu ile beraber kısa süreli yüksek doz metilprednizolon tedavisi verildi. Metil prednizolon tedavisi sonrası göz bulguları tamamen düzeldi.⁵

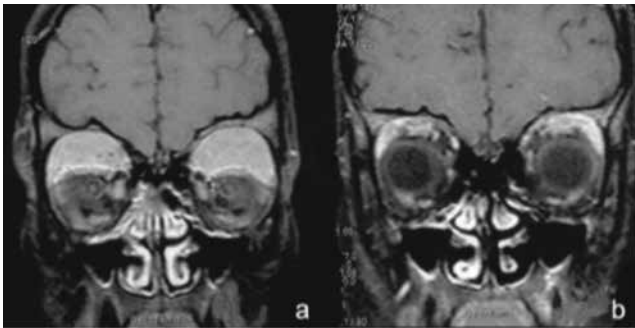
Hastalarımızda takip sırasında saptanan retina patolojileri retinal hemoraji (n=10; 8 ALL hastası; 2 AML hastası), retina dekolmanı (n=2; 1 ALL hastası; 1 AML), ve retinit (n=2; 2 AML) idi (Şekil 2). İki AML hastasında retinit görüldü. Bu hastalardan biri 7 aylık iken FAİ AML-M5 tanısı almıştı. AML-BFM idame tedavisi sırasında, hastada sitomegalovirus (CMV) retinit gelişti ve intravenöz gansiklovir ile tedavi edildi, ve sonrasında 1 yıl süre ile oral valgansiklovir verildi. Bu hasta retinal skar ile iyileşti ve makale hazırlandığı sırada 3 yıldır remisyondaydı (Şekil 3).



Şekil 3. Akut miyeloblastik lösemi hastasında retinal skar (A, sağ göz; B, sol göz)



Şekil 4. Akut lösemi hastalarında optik disk bulguları A. Optik diskte papiller ödem B. Optik diskte atrofi



Şekil 5. Orbital granülositik sarkom hastasının tedavi öncesi (a) ve sonrası (b) orbital manyetik rezonans resimleri

On beş hastada (10 ALL ve 5 AML) konjonktival belirtiler görüldü. Tanı sırasında konjonktival tutulum sadece 12 yaşında pre-B hücreli ALL tanısı alan bir kız hasta görüldü. Her iki konjonktiva ile birlikte sağ orikülde lösemik infiltrasyon izlendi. Kulaktan alınan örneklerde lösemik infiltrasyon vardı ancak konjonktivadan örnek alınmadı. Hastaya kemoterapi başlandı; tedaviden 2 hafta sonra yapılan oftalmolojik değerlendirmesi olağandı. Hasta son 7 yıldır remisyondaydı. Toplamda 14 hastada konjonktival belirtiler görüldü ve bunların dokuzu (6 ALL ve 3 AML) konjonktivit idi. Bu hastaların sekizinde, konjonktivit enfeksiyon nedeni ile ortaya çıkarken diğer hastada allerjikti. Konjonktival hemoraji görülen beş hastanın ikisinde hemoraji sırasında trombosit sayısı 20x10⁹/L'den düşük bulundu. Hastaların travma öyküsü şüpheliydi.

Dokuz hastada (1 BSB ve 8 TSB), optik disk bulguları görüldü. Tanı sırasında tutulumu olan hasta, Philadelphia kromozomu pozitif T hücreli ALL tanısı aldı. Tanı aşamasında optik sinirde papil ödemi ve MSS tutulumu vardı (Şekil 4). Non-Hodgkin Lenfoma-Berlin-Frankfurt-Munster-1990 (NHL-BFM 90) tedavi protokolü başlandı ve kraniyel radyoterapi verildi. ALL tedavisinin başlanmasından 3 ay sonra oftalmolojik muayenesi olağandı. Hasta son 4 yıldır remisyondaydı.

Yedi hastada (2 BSB ve 5 TSB) kraniyel sinir tutulumu görüldü. Primer tutulumu olan her iki hastada tanı aşamasında Horner sendromu mevcuttu; 8 yaşında erkek hasta, kromozom 16 inversiyonu pozitif AML-M4 (inv16) tanısı aldı. Tedaviden sonra hastada son 10 yıldır oküler sorun ile karşılaşmadı. Diğer hasta B hücreli ALL tanısı alan 3 yaşında erkek çocuktu. Hasta son 5 yıldır remisyondaydı ve hastanın son takipte oftalmolojik muayenesi normaldi.

Altı hastada (4 BSB ve 2 TSB) orbital tutulum görüldü. Tanı sırasında orbital tutulumların görülen hastaların tamamı AML hastasıydı ve hepsine orbital granülositik sarkom tanısı koyuldu (Şekil 5). Bu hastalardan üçünde aynı zamanda retinal tutulum mevcuttu. Tüm granülositik sarkomlar AML tedavisinden 10 gün sonra ortadan kayboldu.

Biri ALL-L1 ve diğeri AML-M5 tanısı olan toplam iki hastada koroidal bulgular görüldü. Bu hastaların her ikisi de ilk başvuruda koroidal infiltrasyona bağlı seröz retina dekolmanı mevcuttu. Her iki hasta da lösemi tedavisi ile normale döndü.

Hastalar arasında, iki ALL hastasında takip süresinde kemoterapötiklerin toksisitesine bağlı kornea patolojisi gelişti. Bir hastada yine kemoterapiye bağlı sekonder subkapsüler katarakt görüldü.

Kemik iliği relapsı sırasında, beş hastada oküler tutulum meydana geldi. Bu hastaların üçünde takip süresinde retinal belirtiler ortaya çıktı (iki intraretinal hemoraji ve bir retinit). İki hastada takip süresinde kraniyel sinir bulguları dikkati çekti.

Tartışma

Tanı ve tedavide meydana gelen gelişmeler nedeniyle lösemili çocuk hastaların yaşam beklentisi uzadığından, lösemi ile ilişkili komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır. Akut lösemilerde ortaya çıkan oftalmolojik belirtiler ile

ilgili sınırlı sayıda çalışma modern tedavilerin kullanımının sekonder oftalmolojik bulguların ortaya çıkmasını arttırdığını göstermektedir.⁶ Pediatrik lösemi hastalarında oftalmolojik bulgular doğrudan lösemiye bağlı veya hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan problemlerin bir sonucu olarak meydana gelebilir. Çalışmamız retrospektif olmasına rağmen, tüm hastaların hem tanı esnasında hem de hastalığın seyri süresince oftalmolojik bulguları aynı merkezde bulunan deneyimli oftalmologlar tarafından izlenmiştir. Bu nedenle çalışmamızın prospektif bir çalışma doğasında olduğunu düşünüyoruz. Çalışma grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı normal olmakla birlikte, AML hastalarının oranı (yaklaşık %30) daha önce yapılan çalışmalardan yüksek bulunmuştur.⁷ Bunun nedeni hastanemize özellikle AML hastası çocukların refere edilmesi olabilir.

Russo ve ark.⁸ akut lösemili 180 çocukta oftalmolojik bulguları incelemiş ve AML hastalarında oküler tutulumu ALL hastalarından daha sık rastlandığını bildirmişlerdir. Ayrıca, belirli oküler tutulumu olan hastalarda oküler tutulumu olmayan veya non-spesifik göz lezyonları olan hastalara oranla kemik iliği relapsına daha sık rastlanmıştır. Spesifik oküler lezyonları olan hastalarda MSS ve kemik iliği relapsına daha sık rastlandı ve bu hastaların ortalama sağkalım süresi daha kısaydı. Çalışmamızda AML hastalarında ALL hastalarına oranla daha sık oküler tutulum görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,053$). Bu çalışmada oftalmolojik belirtiler ile relaps sıklığı, morfolojik veya immünofenotip, veya cinsiyet dağılımı arasında korelasyon görülmüdü. Çalışmamıza önemli sayıda akut lösemi hastası dahil edildi; ancak yukarıda bahsettiğimiz diğer çalışma ile karşılaştırıldığında ortaya çıkan sonuçların örtüşmemesi daha yüksek sayıda ve çok merkezli çalışmaların gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Yaşın akut lösemi prognozuna olan etkisi bir çok çalışmada değerlendirilmiştir.⁹ Bu çalışmada, lösemi hastalarında oftalmolojik bulguların görülme sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. ALL'de yaş önemli bir prognostik faktördür. Bu nedenle çalışmamızda oftalmolojik bulgusu olan ALL hastalarının yaşının oftalmolojik bulgusu olmayanlardan büyük bulunması bu bilgiyi desteklemektedir. Ancak, AML'de yaş önemli bir prognostik faktör değildir.⁷ Çalışmamızın sonuçları özellikle yaşı büyük olan AML hastası çocukların oftalmolojik açıdan değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Bununla beraber, bu bulgu yapılacak ileri çalışmalar ile desteklenmelidir.

Modern tedavi yaklaşımlarının gelişmesiyle daha önce önemli olan bazı prognostik faktörler önemini yitirmektedir. Bu nedenle, hastanın tanı ve takibinde yol gösterici olabilecek yeni risk faktörlerinin tanımlanması gereklidir. Ridgway ve ark.¹⁰, 1976 yılında akut lösemi tanısıyla yatırılan 657 çocuğun %9'unda en sık retinal hemoraji olmak üzere oküler belirtilere rastlandığını bildirmiştir. Ek olarak gözlerde lösemik tutulumu olan 29 hastada kemik iliği relapsı olduğu bildirilmiştir. Bu hastaların 27'sinde serebrospinal sıvı değerlendirmesinde meningeal tutulum olduğu görülmüştür. Bu hastaların hiç birinde, tedavinin yapıldığı zamanda kemoterapi protokolleri MSS profilaksisini içermediği için MSS profilaksisi yapılmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, tanı aşamasında yedi (%17) hastada

oküler belirtileri olan MSS tutulumu (üç optik disk, iki orbital ve iki kraniyel sinir tutulumu) mevcuttu. Sadece bir hastada MSS relapsı ile karşılaşıldı ve bu hastada aynı zamanda orbital relaps da görüldü. Bu sonuç etkin MSS profilaksisinin takipte göz tutulumunu engellediğine işaret edebilir. Ancak kesin kanıya varmak için daha geniş çaplı araştırmalara gereksinim vardır.

Yakın zamanda Curto ve ark.¹¹ tarafından yapılan bir çalışmada oküler tutulumu olan 38 hastadan 32'sinin remisyona girdiği, ancak bu hastalardan altısında oküler relaps ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle yazarlar oküler tutulum olan hastalarda sadece sağkalım süresini uzatmak için değil aynı zamanda görmenin korunması için daha agresif tedavi uygulanmasını önermektedir. Literatürde oküler lezyonları olan ALL hastalarında MSS ve kemik iliği relapsına daha sık rastlandığı ve bunun sağ kalım süresini kısalttığı bildirilmektedir.^{6,12} Bu nedenle, oftalmolojik bulguların kötü prognoz belirtisi olduğu düşünülmekteydi. Ancak, bu çalışmanın bulguları bu bilgiyi desteklememektedir. Çalışmamızda, oküler bulguları olan ve olmayan ALL hastaları arasında sağkalım süresi açısından bir fark bulunmadı. Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklar ele alındığında tanı aşamasında oftalmolojik belirtileri olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında sağkalım süresi ve relaps oranları benzer bulundu.

En sık karşılaşılan oküler belirtilerin retina bulguları olduğu, bunlar arasında ise en sık retinal hemorajiler ile karşılaşıldığı çeşitli yayınlarda bildirilmiştir.^{12,13,14,15} İntraretinal kanaması olan akut lösemi hastalarında trombosit sayısının düşük ve lökosit sayısının yüksek olduğu bulunmuştur. Bu araştırmacılar akut lösemide oküler belirtilerin lökosit ve trombosit sayısı ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Çalışmamızda en sık rastlanan oftalmolojik bulgu retinal tutulumdur ve önceki yayınlar ile uyumludur. Ancak, bizim çalışmamızda tanı aşamasında veya takip süresinde retinal bulgular ile özellikle lökosit ve trombosit sayısı gibi hematolojik parametreler arasında korelasyon bulunmadı. Benzer şekilde Ergür ve ark.¹⁶ akut lösemi hastası 42 çocuk ile yaptıkları çalışmalarında 24 hastada oküler tutulum olduğunu, ancak oftalmolojik bulgular ile hematolojik parametreler arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda tanı aşamasında veya takip süresinde oftalmolojik bulgular cinsiyet ve lösemi tipi ile değişim gösterdi ve tanı yaşı yükseldikçe sıklığı arttı. Çalışmamızda AML hastalarında ALL hastalarına oranla daha sık oküler tutulum görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Primer göz tutulumu olan hastaların tedavisiyle ilgili çeşitli öneriler bulunmakla beraber henüz net bilgiler mevcut değildir. Bu çalışmada göz tutulumunun prognoz üzerine olumsuz bir etkisi direkt olarak gösterilememiş olup tedavi protokollerinde değişiklik yapılması önerilememektedir. Bu konuda yapılacak daha geniş çaplı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma süresince Helsinki bildirgesi (1964) tarafından belirlenen etik kurallara uyuldu. Çalışma protokolü Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı, Hasta

Onayı: Tüm hasta ebeveynlerine “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” onaylatıldı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Betül Orhan, Barış Malbora, Sezin Akça Bayar, Zekai Avcı, Bülent Alioğlu, Namık Özbek, Konsept: Betül Orhan, Namık Özbek, Dizayn: Betül Orhan, Namık Özbek, Veri Toplama veya İşleme: Betül Orhan, Barış Malbora, Analiz veya Yorumlama: Betül Orhan, Barış Malbora, Sezin Akça Bayar, Zekai Avcı, Bülent Alioğlu, Namık Özbek, Literatür Arama: Betül Orhan, Barış Malbora, Namık Özbek, Yazan: Betül Orhan, Barış Malbora, Namık Özbek.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: KA11/53).

Kaynaklar

1. Poplack DG, Morgolin JF. Management of common cancers of childhood. In: Poplack DG, ed. Principles and practice of pediatric oncology I. Philadelphia; Saunders; 1997:409-504.
2. Guyer DR, Schachat AP, Vitale S, Markowitz JA, Braine H, Burke PJ, Karp JE, Graham M. Leukemic retinopathy. Relationship between fundus lesions and hematologic parameters at diagnosis. *Ophthalmology*. 1989;96:860-864.
3. Kincaid MC, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukemia. *Surv Ophthalmol*. 1983;27:211-232.
4. Primack JD, Smith ME, Tychsen L. Retinal detachment in a child as the first sign of leukemic relapse: histopathology, MRI findings, treatment, and tumor-free follow up. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1995;32:253-256.
5. Ozyurek E, Alioglu B, Coskun M, Ozbek N. Successful use of short-course high-dose methylprednisolone in a child with acute myeloblastic leukemia (FAB M2) and myeloid tumor. *Leuk Lymphoma*. 2006;5:923-925.
6. Ohkoski K, Tsiras WG. Prognostic importance of ophthalmic manifestations in childhood leukaemia. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:651-655.
7. Redner A. Leukemias. In: Lanzkowsky P, ed. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. Elsevier, San Diego; USA; 2011;518-566.
8. Russo V, Scott IU, Querques G, Stella A, Barone A, Delle Noci N. Orbital and ocular manifestations of acute childhood leukemia: clinical and statistical analysis of 180 patients. *Eur J Ophthalmol*. 2008;4:619-623.
9. Rubnitz JE, Razzouk BI, Riberio RC. Acute myeloid leukemia. In: Pui CH, ed. Childhood leukemia. 2th ed. USA; 2006;19:499-540.
10. Ridgway EW, Jaffe N, Walton DS. Leukemic ophthalmopathy in children. *Cancer*. 1976;38:1744-1749.
11. Curto ML, Zingone A, Acquaviva A, Bagnulo S, Calulli L, Cristiani L, Dini G, Di Tullio MT, Guazzelli C, Jancovic M, et al. Leukemic infiltration of the eye: results of therapy in a retrospective multicentric study. *Med Pediatr Oncol*. 1989;17:134-139.
12. Garrido Colino C, Mateos González M, Torres Valdivieso M, López Pérez J, Melero Moreno C, Vivanco Martínez J. Ocular infiltration in the anterior chamber in a female infant with acute non-lymphoblastic leukaemia. *An Esp Pediatr*. 2001;55:69-72.
13. Reinhardt D, Pekrun A, Lakomek M, Zimmermann M, Ritter J, Creutzig U. Primary myelosarcomas are associated with a high rate of relapse, report on 34 children from the acute myeloid leukaemia-Berlin-Frankfurt-Münster studies. *Br J Haematol*. 2000;4:863-866.
14. Sharma T, Grewal J, Gupta S, Murray PI. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye (Lond)*. 2004;18:663-672.
15. Reddy SC, Jackson N. Retinopathy in acute leukaemia at initial diagnosis: correlation of fundus lesions and haematological parameters. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;1:81-85.
16. Ergür Ö, Törel Ergür A, Elibol O, Topalkara A, Gültekin A. Çocukluk çağı lösemilerinde oküler tutulumun önemi. *Ret-Vit*. 1996;3:614-618.