



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMIŞ ÇOCUKLARIN DEPRESYON,
ANKSİYETE VE YAŞAM KALİTESİ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GÖKHAN KARTAL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2021



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMIŞ ÇOCUKLARIN DEPRESYON,
ANKSİYETE VE YAŞAM KALİTESİ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GÖKHAN KARTAL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞRETİM ÜYESİ VEYSİYE HÜLYA ÜZEL

DİYARBAKIR- 2021

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın planlanmasında ve hazırlanmasında bana yol gösterici olan, yoğun çalışma temposu içinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım sayın Dr. Öğretim Üyesi Veysiye Hülya ÜZEL'e,

Hastalara uygulayacağımız anketleri seçmemizde bize destek olan Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalında görev yapan sayın Doç.Dr. Tuğba YÜKSEL'e,

Dicle Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde çalışmaya başladığım ilk günden bu yana desteklerini esirgemeyen eğitimime katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ayfer Gözü Pirinçcioğlu ve sayın hocalarım: Prof. Dr. Murat Söker, Prof. Dr. Yusuf Kenan Haspolat, Prof. Dr. Mustafa Taşkesen, Prof. Dr. Alper Akın, Prof. Dr. Velat Şen, Prof. Dr. İlyas Yolbaş, Doç. Dr. Sabahattin Ertuğrul, Doç. Dr. Fesih Aktar, Doç. Dr. Müsemma Karabel, Doç. Dr. Edip Ünal, Dr. Öğr. Üyesi Kamil Yılmaz, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Türe, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Değer ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Kan'a

Asistanlık süresi boyunca birçok güzel anı paylaştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma, eş kıdemlilerime, birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personellere,

Beni var eden, büyüten, yetiştiren, sevgi ve emeklerini bir an bile olsa eksik etmeyen, annem Zeynep KARTAL, babam Ahmet KARTAL ve kız kardeşlerim Fatma ve Ayşenur'a,

Tıp fakültesinde tanışmamızdan itibaren bana her daim destek olan, biricik hayat arkadaşım, sınıf arkadaşım, meslektaşım, eş kıdemlim Dr. Gülşah Kartal'a ve gözümün nuru oğlum Ahmet Arda KARTAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gökhan KARTAL

Diyarbakır – 2021

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut lösemiler, tanının konmasından, tedavinin bittiği döneme kadar aileler ve çocuklar için zorlu bir süreci kapsayan hastalık grubudur. Lösemi tedavisinin alındığı dönem kadar, tedavinin bitmesinden sonraki dönemde de hastaların psikososyal açıdan desteklenmesi gerekir. Bu çalışma, lösemiden kurtulan çocuklarda, tedavi sonrası yaşam kalitesinin önemini anlatmak amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'nde Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloid Lösemi tedavisi bitmiş olan 8-18 yaş arası 34 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna ise genel çocuk polikliniğine başvuran yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden hasta gruba benzer özelliklere sahip, herhangi bir sağlık problemi olmayan 8-18 yaş arasında 34 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hasta bilgilendirme ve onam formu doldurulduktan sonra katılımcılardan temel demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, hastalık tipi) alındı. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği, Çocuklar için Depresyon Ölçeği ve Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği kullanıldı. Lösemi tedavisi bitmiş grubun ve kontrol grubunun verileri birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Olgu grubu ve kontrol grubu olmak üzere her iki gruptan da 34 çocuk çalışmaya alındı. Olgu grubunun yaş ortalaması $12,50 \pm 2,7$ yıl olarak bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $13,26 \pm 2,62$ yıl olarak bulundu. Olgu grubunun depresyon düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ($p=0,013$). Kaygı düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, iki grup arasında, panik bozukluk ve somatik yakınmalar, yaygın kaygı bozukluğu, ayrılık kaygısı, sosyal kaygı, okul korkusu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Tedavinin bitmesinden itibaren geçen sürenin depresyon düzeyini ($p=0,613$), kaygı düzeyini ($p=0,730$) ve yaşam kalitesini ($p=0,172$) anlamlı derecede etkilemediği saptandı. Olgu grubunun genelinde ve 13-18 yaş grubunda, kontrol grubuna göre fiziksel sağlık toplam puanı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,014$). Olgu grubundaki çocukların yaşam kaliteleri iyiye gittikçe, depresyon ve kaygı düzeylerinin azaldığı görüldü ($r=-0,467$, $p=0,005$).

Sonuç: Lösemi tedavisi biten grubun depresyon düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Yaşam kalitesi düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi birbiri ile karşılaştırıldığında depresyon ve kaygı düzeyinin artmasının, yaşam kalitesini azalttığı saptandı. Akut lösemilerin tedavi sürecinin bitmesinden sonra takiplerinin, sadece hematolojik açıdan değil, psikososyal açıdan da değerlendirilerek yapılması gerekir. Depresyon ve kaygı düzeyinin artması yaşam kalitesini etkileyeceğinden, depresif belirti gösteren yada kaygı düzeyi yüksek olan çocukların erken dönemde psikiyatrik destek alması sağlanmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Akut lenfoblastik lösemi, akut myeloid lösemi, depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Objective: Acute leukemias are a group of diseases that cover a difficult process for families and children, from the diagnosis to the end of the treatment. Patients should be supported psychosocially in the period after the end of the treatment as well as during the period when the leukemia treatment is taken. This study was conducted to explain the importance of quality of life after treatment in children recovering from leukemia.

Patients and Methods: 34 patients, aged 8-18 years, who had been treated for Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia in Dicle University Faculty of Medicine, Pediatric Hematology and Oncology Polyclinic were included in the study. In the control group, 34 healthy children aged 8-18 years, who had similar characteristics to the patient group in terms of age and gender distribution, who applied to the General Pediatrics Polyclinic, and who did not have any health problems, were included. After filling the patient information and consent form, basic demographic information (age, gender, education level, disease type) was obtained from the participants. Pediatric Quality of Life Inventory, Children's Depression Inventory and Screen for Child Anxiety Related Disorders were used. The data of the group whose leukemia treatment was completed and the control group were compared with each other.

Results: 34 children in both groups, the case group and the control group, were included in the study. The mean age of the case group was 12.50 ± 2.7 years. The mean age of the control group was 13.26 ± 2.62 years. The depression level of the case group was found to be lower than the control group ($p=0.013$). When evaluated in terms of anxiety levels, there was no statistically significant difference between the two groups, panic disorder and somatic complaints, generalized anxiety disorder, separation anxiety, social anxiety, and school fear scores ($p>0.05$). It was determined that the time elapsed since the end of the treatment did not significantly affect the level of depression ($p=0.613$), level of anxiety ($p=0.730$) and quality of life ($p=0.172$). Physical health total score was found to be significantly higher in the case group and in the 13-18 age group compared to the control group ($p=0.014$). It was

observed that as the quality of life of the children in the case group improved, their depression and anxiety levels decreased ($r=-0.467$, $p=0.005$).

Conclusion: Depression levels of the leukemia survivor group were found to be lower than the control group. Quality of life levels were higher than the control group. When depression, anxiety and quality of life were compared with each other, it was determined that an increase in depression and anxiety level decreased the quality of life. After the end of the treatment process of acute leukemias, follow-up should be done not only from the hematological point of view, but also from the psychosocial point of view. Since the increase in depression and anxiety level will affect the quality of life, children with depressive symptoms or high levels of anxiety should be provided with early psychiatric support.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, depression, anxiety, quality of life

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Sınıflandırma	4
2.4. Akut Lenfoblastik Lösemi	5
2.4.1. Epidemiyoloji	5
2.4.2. Etyopatogenez	6
2.4.3. Sınıflandırma	7
2.4.4. Klinik Özellikler	13
2.4.5. Laboratuvar bulguları	15
2.4.6. Yayılım paterni	18
2.4.7. Prognostik faktörler	18
2.4.8. Tedavi öncesi değerlendirme	21
2.4.9. Tedavi	21
2.5. Akut Miyeloid Lösemi	25
2.5.1. Epidemiyoloji	25
2.5.2. Etyopatogenez	25
2.5.3. Sınıflandırma	26
2.5.4. Klinik Özellikler	28
2.5.5. Tanı	29
2.5.6. Risk sınıflandırması	30
2.5.7. Tedavi	31
2.6. Geç Etkiler	33

2.6.1. Kardiyak Yan Etkiler	33
2.6.2. Endokrinolojik Yan Etkiler	34
2.6.3. Nörolojik Yan Etkiler	34
2.6.4. Kemiğe Ait Yan Etkiler	35
2.6.5. Psikososyal Yan Etkiler	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Araştırmada İzlenen Yol	38
3.2. Çalışmada Kullanılan Ölçekler ve Formlar	39
3.2.1. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)	39
3.2.2. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)	40
3.2.3. Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ)	40
3.2.4. Sosyodemografik Form	40
3.3. İstatistiksel Analiz	41
3.4. Etik Kurul	41
4. BULGULAR	42
4.1. Sosyodemografik Özellikler	42
4.2. Olgu ve kontrol grubunun depresyon düzeylerinin karşılaştırılması	44
4.3. Olgu ve kontrol grubunun kaygı düzeylerinin karşılaştırılması	45
4.4. Olgu ve kontrol grubunun yaşam kalitesi düzeylerinin karşılaştırılması	46
4.5. Olguların tedavi bitiminden itibaren geçen sürenin depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesine etkisi	48
4.6. Grupların ayrı ayrı depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi düzeylerinin birbiri ile ilişkisi	50
5. TARTIŞMA	52
KAYNAKLAR	57
EK-1	75
EK-2	77
EK-3	81
EK-4	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: FAB sınıflandırması (9).....	8
Tablo 2 : ALL’de immünolojik sınıflandırma (26,27).....	9
Tablo 3 : Akut lenfoblastik lösemi/lenfoma 2016 WHO sınıflandırması (35).	11
Tablo 4 : Lenfoid seriye bağlı hematolojik malignitelerle ilgili olan, tekrarlayan kromozomal translokasyonlar (24).	12
Tablo 5 : BFM Risk Sınıflaması (39).....	13
Tablo 6 : Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi tanısında klinik özellikler ve laboratuvar bulguları (40).	16
Tablo 7 : Akut Lösemide histokimyasal boyalara göre değerlendirme (43).....	17
Tablo 8 : Çocuklarda akut lösemnin tanı ve izleminde akış sitometrisi (26).....	18
Tablo 9 : Akut lenfoblastik lösemi tedavisi	22
Tablo 10 : AML ‘de FAB sınıflandırması (9).....	26
Tablo 11 : Akut lenfoblastik lösemi/lenfoma 2016 WHO sınıflandırması (35).	27
Tablo 12 : ELN 2017-AML risk sınıflaması (90).	31
Tablo 13 : Grupların yaş ortalamasına göre karşılaştırılması	42
Tablo 14 : Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	43
Tablo 15 : Olgu grubunda 8-12 yaş ve 13-18 yaş gruplarının tedavi bitim sürelerine göre dağılımı	44
Tablo 16 : Grupların ÇDÖ puanlarının karşılaştırılması	44
Tablo 17 : Olgu ve kontrol grubunda depresyona eğilim düzeyinin sayısı ve oranı .	45
Tablo 18 : Olgu ve kontrol grubunun ÇATÖ puanlarının karşılaştırılması	45
Tablo 19 : Olgu grubunda ve kontrol grubunda kaygı bozukluğu riski yüksek çocukların sayısı ve oranı.....	46
Tablo 20 : Olgu ve kontrol grubunun ÇİYKÖ puanlarının karşılaştırılması	47
Tablo 21 : 8-12 yaş aralığında olgu ve kontrol gruplarının ÇİYKÖ puanlarının karşılaştırılması	47
Tablo 22 : 13-18 yaş aralığında olgu ve kontrol gruplarının ÇİYKÖ puanlarının karşılaştırılması	48
Tablo 23 : Olgu grubunda 8-12 yaş ve 13-18 yaş gruplarının yaşam kalitesi puanlarının karşılaştırılması	48
Tablo 24 : Olgu grubunda tedavi bitim süresinin depresyon düzeyine etkisi	49
Tablo 25 : Olgu grubunda tedavi bitiminden itibaren geçen sürenin kaygı düzeyine etkisi.....	49
Tablo 26 : Olgu grubunda tedavi bitim süresinin ÇİYKÖ puanı ile ilişkisi	50
Tablo 27 : Olgu grubunda depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi puanlarının birbiri ile ilişkisi.....	51

Tablo 28 : Kontrol grubunda depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi puanlarının birbiri ile ilişkisi	51
--	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: 1968-2005 yılları arasında çocukluk çağı ALL hastalarının sağ kalım yüzdeleri (4).	6
--	---



KISALTMALAR

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
FAB	: French- American- British sistemi
AFHL	: Akut Farklılaşmamış Hücreli Lösemi
CALLA	: Common leukemia-associated antigen
MIC	: Morfolojik, İmmünolojik ve Genetik Sınıflandırma Toplantısı
EGIL	: Avrupa Lösemilerin İmmünolojik Sınıflandırma Toplantısı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
LBL	: Lenfoblastik Lenfoma
WBC	: Beyaz küre
THD	: Türk Hematoloji Derneği
NCI	: Ulusal Kanser Enstitüsü
MRD	: Minimal rezidüel hastalık
COG	: Çocuk Onkoloji Grubu (Children Oncology Group)
CR	: Tam remisyon
EFS	: Olaysız sağkalım
APL	: Akut Promyelositik Lösemi
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
HCT	: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
HiDAC	: Yüksek doz sitarabin
ATRA	: All-trans retinoik asit
MSS	: Merkezi sinir sistemi
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
GH	: Büyüme hormonu
TBI	: Total vücut ışınlaması
BMD	: Kemik mineral yoğunluğu
CRT	: Kranial radyoterapi
DSM V	: Psikiyatrik Tanı Ölçütleri El Kitabı
ÇİYKÖ	: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği
ÇDÖ	: Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği
ÇATÖ	: Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemiler, hematopoetik kök hücrelerin malign dönüşümü sebebiyle oluşan lösemik hücrelerin, farklılaşma ve olgunlaşma kusuru göstermeleri sonucunda aşırı çoğalma yeteneği kazanması ve kemik iliğine, periferik kana ve takiben diğer doku ve organlara infiltre olması ile karakterize kemik iliğinin malign bir grup hastalığıdır (1).

Lösemiler, kan ve kemik iliğinin yaşamı tehdit eden malign bozukluklarıdır. Genellikle kemik iliğinde başlayan ve yüksek sayıda anormal kan hücresinin oluşumuyla meydana gelen bir grup kan kanseridir. Bu kan hücreleri tam olarak gelişmemiştir ve blast veya lösemi hücreleri olarak adlandırılır. Hastalar genellikle normal kan hücrelerinin yok olmasına bağlı olarak kanama, morarma, yorgunluk, ateş ve artmış enfeksiyon tablosuyla başvururlar. Tanı iyi alınmış bir anamnez, ayrıntılı bir fizik muayene ile birlikte, laboratuvar parametreleri ve görüntülemelerin değerlendirilmesi sonrasında kemik iliği aspirasyonunun incelenmesi ile konur.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25'ini oluşturan en yaygın çocukluk çağı kanseridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1–19 yaş arası yaklaşık 3000 çocuğa her yıl ALL teşhisi konur (2). Son 50 yılda çocukluk çağı ALL yönetiminde atılan büyük adımlardan dolayı, hastaların kür oranlarında yaklaşık %10'luk oranlardan, %90'lara varan iyileşme sağlandı (3,4).

Akut miyeloid lösemi (AML), çocukluk çağı lösemisinin yaklaşık yüzde 15'ini oluşturur ve pediatrik popülasyonda, pediatrik akut lösemisinin yüzde 80'ini oluşturan ALL'den çok daha az görülür. AML için sağkalım oranları, son birkaç on yılda büyük oranda iyileşmiştir. Bununla birlikte, AML'li çocuklar için genel sağkalım yaklaşık yüzde 65 ila 70'tir ve bu oran ALL'li çocuklardan daha düşük bir orandır (5).

Son yıllarda hematolojik malignitelerin tedavisinde elde edilen uzun süreli sağkalım ve yüksek kür oranları, yaşam kalitesinin önemini belirgin olarak arttırdı. Bundan dolayı hematolojik hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalarda yaşam kalitesi

analizlerinin yapılması, verilen tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli kriterlerden biri olmaya başladı. Modern tıbbın gelişmesi ile birlikte, akut lösemiye tedavi etmenin, uzun süreli sağkalım veya yüksek oranda kür elde etmenin yeterli olmadığı görüldü. Bu yüzden hastalara iyi bir yaşam kalitesi sağlamak da gerekir. İyi bir yaşam kalitesi için ise hastalarda tedavi alırken ve tedavi sonrasında fiziksel, fonksiyonel, sosyal, duygusal iyilik halinin sağlanması gerekir (6).

Lösemi tedavisi biten hasta çocukların, tedavi sonrasındaki sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin incelenmesi ve tespit ettiğimiz fiziksel, duygusal, sosyal ve fonksiyonel eksikliklerinin farkedilmesi için yaptığımız bu çalışma, tedavi sonrası sosyal ve psikiyatrik açıdan neleri geliştirebileceğimize yönelik sorulara bir cevap bulma niteliği taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Kemik iliği, memelilerdeki en büyük hematopoetik organdır. Toplam vücut ağırlığının %3-5'ini oluşturur. Yetişkin insanlarda kırmızı kemik iliği esas olarak pelviste, kaburgalarda, omurlarda ve sternumda bulunur. Çocuk yaş grubunda ise bunlara ek olarak uzun kemiklerde de kırmızı kemik iliği tespit edilir. Kırmızı kemik iliği, kemiğin süngerimsi dokusunda bulunur. Eritrosit, lökosit ve trombositler burada üretilir. Myeloid dokudan zengindir. Sarı kemik iliği ise kıkırdak, yağ ve kemik üreten mezenkimal kök hücreleri (kemik iliği stromal hücreleri) içerir. İçinde çok daha fazla sayıda adipoz doku hücresi olduğu için sarı renklidir.

Kemik iliğinde hematopoez doğum öncesi dönemde başlar ve yaşam boyu devam eder. Hematopoez, kemik iliğinde bulunan az sayıdaki kök hücrelerin çok sıkı kontrol edilen çoğalma ve farklılaşmasını gerektirir. Bununla birlikte farklı endojen ve eksojen faktörler, kemik iliğinde üretilen hematopoez sürecinin kalitesini sürekli olarak etkileyebilir. Bu faktörlerin, öncül kan hücrelerinden birinin farklılaşma sürecinin bir basamağında duraklatmasına ve kontrolsüz olarak çoğaltmasına lösemi denir. Hastalar genellikle normal kan hücrelerinin yok olmasına bağlı olarak kanama, morarma, yorgunluk, ateş ve artmış enfeksiyon tablosuyla başvururlar. Lösemi tanısı öncelikle iyi alınmış bir anamnez, ayrıntılı bir fizik muayene ile birlikte periferik kanın ve kemik iliğinin mikroskobik incelenmesi ile konur. Tanının kesinleştirilmesi ve löseminin alt gruplarının belirlenmesi ve risk sınıflaması için laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ve genetik ile birlikte kemik iliği aspirasyonunun gerek mikroskopik açıdan gerek immünohistokimyasal açıdan incelenmesi gereklidir.

2.2. Tarihçe

Löseminin semptom ve bulgularından ilk olarak Hipokrat'ın bahsettiği bildirilmiştir. Ancak, löseminin klinik bulgularının modern tıpta ilk tanımı 1827 yılında Velpau tarafından yapıldı. 17. yüzyılda mikroskobun öneminin anlaşılması ve 1839–1845 yıllarında tanısal imkanların artmaya başlaması hematoloji tarihinde önemli bir dönüm noktasını oluşturdu. Yaşayan bir hastada, lösemi ilk olarak

1845’de Carigie ve Bennett, ardından 1846’da Virchow tarafından fark edildi. Virchow 1847’de ilk defa “leukemia” kelimesini kullandı (7). Bazı kaynaklarda, ilk akut lösemi olgusunu 1857 yılında Friedreich’in tariflediği belirtilse de, “acute leukämie”nin tanımını ilk olarak Ebstein yaptı. Paul Erlich tarafından 1879’da boya tekniklerinin tanımlanması ve lökositlerin granüllerine göre ayırımının yapılmasından sonra, Naegeli tarafından 1900 yılında ilk miyeloblast ve miyelosit tanımı yapılmıştır (1,7). Bir Türk hematoloğu olan Hasan Reşad Sığındı ve Schilling-Torgau tarafından 1913 yılında ilk monositer lösemi tanımlandı (8).

2.3. Sınıflandırma

Çocukluk çağı ile ilgili olarak ilk sınıflandırma 1976 yılında yapılmıştır. Bu tarihte, Fransız, Amerikan ve Britanyalı üç hekim grubunun incelediği 200 hasta üzerinden akut lösemiler “lenfoblastik” ve “miyeloid” olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada akut lenfoblastik lösemiler hücrelerin morfolojik özelliklerine göre L1, L2, L3 olarak üç gruba; akut miyeloid lösemiler hücre çizgilenmelerindeki farklılaşma ve maturasyon derecesine göre M1, M2, M3, M4, M5, M6 olarak altı gruba ayrılmıştır (9). “French- American- British” (FAB) sistemi yakın zamana kadar da akut lösemilerin sınıflamasında yaygın olarak kullanılmaktayken, son yıllarda immünolojik, sitogenetik ve enzim çalışmalarından faydalanılarak yeni sınıflandırmalar yapılmıştır.

Çocukluk çağı lösemilerinin sınıflandırılması akut, kronik ve konjenital olarak yapılabilir. Hastalığın seyrinin süresine göre akut ve kronik kavramları kullanılır. Akut lösemi lenfoid öncü hücrelerin ve immatür hematopoetik hücrelerin; kronik lösemi ise matür kemik iliği hücrelerinin hakimiyeti ile kendini gösterir. Çocukluk çağı lösemilerinin %1’inden daha az bir kısmını ise konjenital lösemiler oluşturur. Kötü prognozludur. En sık miyeloid form görülür (10).

Akut lösemiler, 15 yaş altı en sık gözlenen malign hastalık grubudur. Akut lösemiler, modern sınıflandırma yöntemleri kullanılarak sitomorfolojik, sitokimyasal, immünofenotip, immünojenetik ve moleküler sitogenetik özelliklerine göre başlıca akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) olarak iki ana hastalık grubuna ayrılırlar (11–13). Mevcut tekniklerle lösemik hücrelerin ayırımının

yapılamadığı nadir olgularda, akut farklılaşmamış hücreli lösemiden (AFHL) veya kök hücreli lösemiden bahsedilir (14).

2.4. Akut Lenfoblastik Lösemi

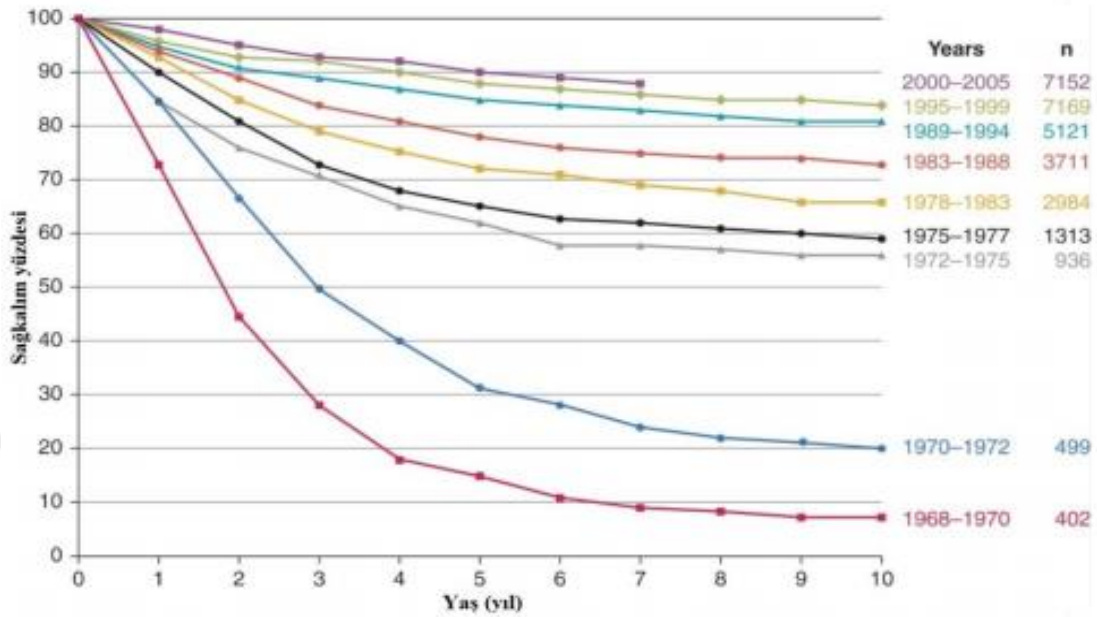
2.4.1. Epidemiyoloji

Akut lenfoblastik lösemi, tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık dörtte birini oluşturur ve çocuklarda en yaygın kanser türüdür; ALL, çocuklarda AML'den beş kat daha yaygındır (2,15). ALL alt tür kategorilerinin dağılımı B soyu (%85), T soyu (%10 ila 15) ve NK soyu (<%1) şeklindedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl çocuklarda yaklaşık 2500 ila 3500 yeni ALL vakası teşhis edilmektedir ve insidans 100.000'de yaklaşık 3-4 vaka olmaktadır (2). Türkiye'de akut lenfoblastik lösemilerin 0-14 yaş aralığındaki insidansı 41,4/1000000 olarak bildirilmektedir (16). Çocuklarda ALL'nin pik yaptığı yaş aralığı 2-5 yaştır. Tüm akut lösemilerin %75'i bu yaş aralığında görülür ve bu yaş aralığında görülen tüm kanserlerin % 34'ünü yine akut lösemiler oluşturur (17).

Akut lenfoblastik lösemi için sağkalım oranları 1980'lerden beri dramatik bir şekilde iyileşmiştir ve şu anki beş yıllık genel sağkalım oranları %85'in üzerindedir (18-20). Beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları, düşük risk grupları için yüzde 93'ün üzerindedir (21). Sağkalımdaki bu iyileşme, oluşan akut toksisiteleri ve geç etkileri çalışmalarla ortaya koyup, deneyimlerini birbiri ile paylaşan sağlık profesyonellerinin oluşturdukları sıralı ve standartlaştırılmış tedavi protokollerinin uygulanmasından kaynaklanmaktadır. Son zamanlarda yeni teşhis edilmiş ALL tanılı çocukların yaklaşık %75-80'inde oluşabilecek her türlü durum, bu alanda profesyonelleşen tüm sağlık çalışanlarına bildirilmeye çalışılmaktadır.

Şekil 1: 1968-2005 yılları arasında çocukluk çağı ALL hastalarının sağ kalım yüzdeleri (4).



2.4.2. Etyopatogenez

Lenfoid hücreler, adım adım olgunlaşma yoluyla kemik iliğindeki pluripotent hematopoetik kök hücrelerden türetilir. B hücresi gelişimi sürecinde, lenfoid multipotent progenitörler, ortak lenfoid progenitörlere onlarda olgun B ve olgun T hücrelerine dönüşür. Bu olgunlaşma süreci, transkripsiyon faktörlerinin hiyerarşik aktivasyonu ve fonksiyonel sinyal iletiminin seçilmesi sayesinde sıkı bir şekilde kontrol edilir. Bu normal hematopoez süreci bazı endojen ve eksojen faktörlerden etkilenebilir. Bu sebeple kemik iliğindeki hücreler farklılaşma ve olgunlaşma kusuru gösterir. Normal kan hücreleri yapılamaz, lösemik hücrelerin sayısı aşırı derecede artar ve bu hücreler kemik iliği, periferik kan ve takiben diğer dokuları istila ederler.

Radyasyona, kimyasallara ve mikroorganizmalara çevresel maruziyet, lösemi veya lenfomaya neden olma potansiyeline sahiptir. Modern dünyada radyasyona, elektromanyetik alanlara ve radyo dalgalarına maruz kalmaktan kaçınmak zordur. Organik çözücüler, böcek ilacı, gübreler ve diğer kimyasal toksinler yiyecek ve su kaynaklarımızı kirletebilir. Virüsler, bakteriler ve parazitler, antimikrobiyal ajanlara karşı daha dirençli hale gelmektedir. İmmünsüprese ajanlar, organ nakli alıcılarına

rutin olarak uygulanır. Kimyasal toksinler ve radyasyon hem hematolojik hem de hematolojik olmayan neoplazmların tedavisinde önemli araçlardır ve bu ajanlara maruz kalma potansiyel olarak lösemi ve lenfoma gelişimine yol açabilir (22).

Down sendromu, Klinefelter sendromu, Diamond-Blackfan anemisi, Kostmann hastalığı, Ataksi-telanjektazi, Fanconi aplastik anemisi, Schwachman sendromu, Bloom sendromunun lösemi ile ilişkisi bulunmuştur. Down sendromunda lösemi gelişme oranı %1-2 olarak bildirilmiştir. Bloom Sendrom'unda lösemi gelişme oranı %12 olarak bildirilmiştir (23).

2.4.3. Sınıflandırma

2.4.3.1. FAB sınıflandırması

Akut lenfoblastik löseminin birkaç sınıflandırma sistemi vardır. Sınıflandırma genellikle kanserin tedavisini belirlemek ve prognozunu tahmin etmek için kullanılır. Bu konudaki ilk çalışma 1976 yılında Fransız Amerikan ve İngiliz hekimlerin 200 hastayı inceleyerek yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada ALL morfolojik olarak L1 (küçük homojen blastlar, daha çok çocuk yaş grubunda), L2 (büyük heterojen blastlar, daha çok erişkin yaş grubunda) ve L3 ("Burkitt" büyük bazofilik homojen B hücreli vakuollü blastlar) olarak 3 alt gruba ayrılmıştır (9). ALL-L1, ALL'nin %85'ini, ALL-L2 %14'ünü ve ALL-L3 %1'ini oluşturur. ALL-L1 daha yüksek remisyon oranına ve daha uzun olaysız sağkalıma sahiptir. ALL-L2 morfolojisindeki blastlar daha kötü prognozludur ve daha yüksek relaps oranına sahiptir. En kötü prognoz ALL-L3 grubuna aittir (24).

Tablo 1: FAB sınıflandırması (9)

Hücresel Özellikler	L1	L2	L3
Hücre büyüklüğü	Küçük	Büyük ve heterojen	Büyük ve homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken ve heterojen	Noktalı ve homojen
Nükleus şekli	Düz konturlu, bazen çentikli	Düzensiz sıklıkla çentikli	Düzgün konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük	≥ 1 , sıklıkla belirgin	Belirgin, ≥ 1 , veziküler
Sitoplazma	Belirgin, ≥ 1 , veziküler	Değişken, sıklıkla büyük	Değişken, sıklıkla büyük
Sitoplazmik bazofil	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

2.4.3.2. İmmünolojik sınıflandırma

Akut lösemide; hücre yüzey antijenlerinin, sitogenetiğin öneminin fark edilmesi ile birlikte FAB sınıflamasının yeterli olmaması üzerine, akut lösemide immünfenotipleme çalışmalarına ihtiyaç duyulmuştur. İlk olarak 1970’li yıllarda başlananan bu çalışmalarda koyun eritrositleri ile bazı lenfoblastların rozet formasyonu oluşturduğunun gösterilmesi, ardından lökosit ortak antijeninin (CD10 - (CALLA: “common leukemia-associated antigen’)) keşfedilmesi bu çalışmaların temelini oluşturmuştur. CD10 antijeni ALL sınıflandırmasında önemli bir belirteçtir ve hastaların %80’inde pozitif olduğu görülmüştür. Daha sonra 1988 ve 1995 yıllarında MIC ve EGIL çalışmaları yayınlanmıştır (25,26). İmmunfenotipleme lösemik blastların gelişimlerinin hangi kademesinde duraksadığını saptamayı sağlayan bir yöntemdir. Normalde T ve B lenfositlerinin yüzeylerinde gelişim kademelerinin evrelerine göre bir grup antijenler ortaya çıkar ve kaybolur. Bu yüzey antijenlerine Cluster of differentiation (CD) adı verilir. Belirlenmesinde monoklonal antikorlar kullanılır. İşaretlenmiş monoklonal antikorlar anahtar kilit hipotezine uygun olarak kendine uygun antijeni bağlayarak yüzey antijeninin belirlenmesini sağlar (27).

Tablo 2 : ALL’de immünolojik sınıflandırma (26,27)

B-ALL	CD antijeni
Pro-B ALL (B-I)	CD19 +, CD79a +, CD22 +
Common ALL (B-II)	CD10 +, Sitoplazmik Ig -
Pre-B ALL (B-III)	Sitoplazmik Ig +, Yüzeyel Ig -
Olgun B ALL (B-IV)	Yüzeyel Ig +
T-ALL	CD antijeni
Pro-T ALL (T-I)	Sitoplazmik CD3 +, CD7 +
Pre-T ALL (T-II)	CD2 +, CD5 +, CD8 +
Kortikal T ALL	CD1a +
Olgun T ALL (T-IV)	CD1a -, Membran CD3 +

B hücreli akut lenfoblastik lösemi

B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL), çocukluk çağı ALL’sinin yaklaşık %80’ini oluşturan en yaygın çocukluk çağı akut lösemi türüdür. Büyük çoğunluğu HLA-DR, terminal deoksinukleotidil transferaz (TdT) ve CD19 pozitifdir yine CD22, CD79a sıklıkla eksprese edilir.

Pro-B ALL: Pro-B-ALL çocukluk çağı ALL’sinin yaklaşık% 6’sını oluşturur. CD10 negatiftir. Tanı anında beyaz küre sayısı yüksektir. Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu sıktır. Bebeklerde ve yetişkinlerde sıklığı fazladır. MSS tutulumunun olması, tanıda lökosit sayısının yüksek olması ve erken yaşta gelişmesi kötü prognostik faktörlerdir (28).

Common ALL: Hem çocuk hem de erişkin ALL’lerde görülen en sık tiptir. Çocukluk döneminde gelişen ALL’lerin %65’i bu tiptedir. Lenfoblastlarda CD10 antijeni bulunmaktadır. Bu hücrelerde ayrıca CD 19, HLA-DR ve TdT pozitifdir. Olgun B hücre antijenleri bulunmaz.

Pre-B ALL: Yeni teşhis edilen ALL vakalarının yaklaşık %25 i pre-B immünofenotipine sahiptir. Tanım olarak, pre-B ALL lenfoblastları, sitoplazmik immüoglobulin μ ağır zincirleri biriktirir ancak saptanabilir yüzey immüoglobulinlerine sahip değildir (28) .

Olgun B ALL: Olgun B hücrelerinden oluşan ALL, çocuk yaş grubunda %3 oranında mevcuttur. Lenfoblast yüzey membranında Ig bulunmasıyla karakterizedir. Olgun B hücreli ALL tipik olarak FAB-L3 morfolojisi ve MYC geninin yeniden

düzenlenmesi ile ilişkilidir. Burkitt lenfomasının lösemik fazının karakteristik özelliklerini taşır (29).

T hücreli akut lenfoblastik lösemi

T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL), intratimik farklılaşmanın aşamasına göre kategorilere ayrılabilir. Avrupa Lösemi İmmünolojik Sınıflandırması Grubu (EGIL), T-ALL için bir sınıflandırma önermiştir. Bu sınıflandırma, pro-T (cCD3+, sCD3-, CD1a-, CD2+, CD5-, CD7+, CD34-), pre-T/immatur (cCD3+, sCD3-, CD1a-, CD2+, CD5+, CD7+, CD34-), kortikal-T (cCD3+, sCD3+/-, CD1a+, CD2+, CD5+, CD7+, CD34-) ve matür-T (cCD3+, sCD3+, CD1a- CD2+, CD5+, CD7+, CD34-) şeklinde yapılmıştır (26,30). Pro- ve pre T-ALL vakaları, kortikal veya medüller T-ALL olarak tanımlananlara kıyasla daha kötü bir prognoza sahip olma eğilimindedir. Erken T hücresi öncüsü ALL (ETP-ALL) olarak bilinen yakın zamanda tanımlanan T-ALL kategorisi, farklı bir immünofenotipe sahiptir. Bu T-ALL, olgunlaşmamış bir immünofenotip gösterir, miyeloid ve/veya kök hücre belirteçlerini eksprese eder ve kötü bir sonuca sahiptir; ancak son çalışmalar, yoğun tedavinin bazı hastalarda kötü prognostik sonucun üstesinden gelebileceğini ileri sürmektedir (31,32).

Akut lenfoblastik lösemi/lenfoma 2016 WHO sınıflandırması

Akut lenfoblastik lösemide moleküler genetik anomalinin ve sitogenetiğin öneminin anlaşılması ve hastalığın prognozunda önemli bir yer tuttuğunun anlaşılması üzerine yeni bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2001 yılında akut lösemileri de ekleyerek hem lenfoid hem hematopoetik hemde lenfoid maligniteleri içeren yeni bir sınıflandırma yapmıştır. Moleküler biyoloji, morfoloji, immünofenotip ve sitogenetik özelliklerin dikkate alındığı bu sınıflandırmada, akut lösemi tanısı için %30 olan blast sayısı %20'ye düşürülmüş ve sık görülmeyen lösemi alt tipleri de dahil edilmiştir (33,34). Bu sınıflandırmada ALL; prekürsör B-lenfoblastik lösemi/lenfoma, prekürsör T-lenfoblastik lösemi/lenfoma, Burkitt lenfoma/lösemi olarak üç alt sınıfta değerlendirilmiştir.

Tablo 3 : Akut lenfoblastik lösemi/lenfoma 2016 WHO sınıflandırması (35).

B LENFOBLASTİK LÖSEMİ /LENFOMA	
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma	Başka şekilde tanımlanmamış
B lenfoblastik lösemi/lenfoma	Tekrarlayan genetik anomaliler ile birlikte
B lenfoblastik lösemi/lenfoma	t(9;22) (q34.1;q11.2): BCR-ABL1 ile birlikte
B lenfoblastik lösemi/lenfoma	t(v;11q23.3); KMT2A (MLL) yeniden düzenlemesi ile birlikte
B lenfoblastik lösemi/lenfoma	t(9;22) (q34.1;q11.2): BCR-ABL1 ile birlikte
B lenfoblastik lösemi/lenfoma	Hiperdiploidi ile birlikte
B lenfoblastik lösemi/lenfoma	Hipodiploidi ile birlikte
B lenfoblastik lösemi/lenfoma	t(5;14) (q31.1;q32.3): IL3-IGH ile birlikte
B lenfoblastik lösemi/lenfoma	t(1;19) (q23;p13.3): TCF3-PBX ile birlikte
Geçici antite: B lenfoblastik lösemi/lenfoma	BCR-ABL1 benzeri
Geçici antite: B lenfoblastik lösemi/lenfoma	iAMP21 ile birlikte
T LENFOBLASTİK LÖSEMİ /LENFOMA	
Geçici antite: Erken T hücre prekürsör lenfoblastik lösemi/lenfoma	

2.4.3.3. Genetik Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü, Hematopoetik ve Lenfoid Doku Tümörleri Sınıflandırmasının üçüncü ve dördüncü baskılarını sırasıyla 2001 ve 2008 yıllarında “mavi kitap” adıyla yayınladı. 2014 yılında dünyanın dört bir yanından 100'den fazla patolog, hematolog, onkolog ve genetikçiden oluşan bir klinik danışma komitesi (CAC), sınıflandırmanın dördüncü baskısına revizyonlar önermek için toplandı ve 2016 yılında bir çalışma daha yayınladı. 2016 sınıflandırması hastalık kategorilerinin büyük bir sınıflandırmasından ziyade, sekiz yıllık süreçte elde edilen klinik deneyim, yeni moleküler özelliklerin keşfi ve yeni sitogenetik özellikler gibi bilgilerin derlenip 2008 sınıflandırmasına eklendiği bir revizyonudur (35).

Tablo 4 : Lenfoid seriyle ilgili hematolojik malignitelerdeki, tekrarlayan kromozomal translokasyonlar (24).

Kromozomal Bozukluk	Etkilenen gen	Sıklık (%)
B-hücreli lenfoblastik lösemi		
t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1	22
t(1;19)(q23;p13)	TCF3-PBX1	6
t(17;19)(q22;p13)	HLF-TCF3	<1
t(4;11)(q21;q23)	MLL-AFF1	2
t(11;19)(q23;13)	MLL-MLLT1	<1
t(9;11)(p21-p22;q23)	MLLT3-MLL	<1
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1	3
t(5;14)(q31;q32)	L3-IGH	<1
t(X;14)(p22;q32)	CRLF2-IGH	2
t(Y;14)(p11;q32)		
iAMP21	RUNX1 ve kromozom 21'deki diğer genler	2
T-hücreli lenfoblastik lösemi		
t(11;14)(p13;q11)	TRD-LMO2	1
t(11;14)(p15;q11)	TRD-LMO1	<1
t(10;14)(q24;q11)	TRD-TLX1	<1
t(7;10)(q35;q24)	TCRB-TLX1	<1
t(1;14)(p32-p34;q11)	TRD-TAL1	<1
t(8;14)(q24;q11)	MYC-TRD	<1
t(7;9)(q34;q32)	TRB-TAL2	<1
t(7;9)(q34;q34.32)	TRB-NOTCH1	<1
t(7;19)(q34;p13)	TRB-LYL1	<1
t(1;7)(p34;q34)	TRB-LCK	<1
Matür B-hücreli lösemi		
t(8;14)(q24;q32)	MYC-IGH	1-2
t(2;8)(p11-p12;q24)	IGK-MYC	<1
t(8;22)(q24;q11)	MYC-IGL	<1

Çocukluk çağı ALL olgularında en sık görülen translokasyon %22 oranda görülen t(12;21)(p13;q22)'dir ve bu translokasyon iyi prognozla ilişkilidir (36). Tüm ALL olgularının %6'sında görülen t(1;19)(q23;p13) kromozomal bozukluğu ikinci sıklıkta görülür (24). Bu translokasyon artmış MSS relapsıyla ilişkilendirilir ancak MSS relapsı prognoz göstergesi değildir (37). B hücreli ALL-L3 olgularında rastlanan t(8;14)(q24;q32) translokasyonu, Burkitt lenfomaya benzer ve Burkitt lenfoma tedavisine daha iyi cevap verir. Philadelphia (Ph) kromozomu (t(9;22)(q34;q11)) çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %3'ünde görülür ve St. Jude kriterlerine göre kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (38).

Tablo 5 : BFM Risk Sınıflaması (39).

Özellikler	Standart Risk (Bütün kriterler karşılmalıdır)	Orta Risk	Yüksek Risk (En az bir kriter karşılmalıdır.)
Tanı yaşı	>1 yaş veya <6 yaş	<1 yaş ve/veya >6 yaş	
Tanı anındaki beyaz küre sayısı	<20000 /uL	>20000 /uL	
8. gün steroid yanıtı	<1000 blast hücresi /uL	<1000 blast hücresi /uL	>1000 blast hücresi /uL
15. gün MRD	<%0,1	<%10	>%10
15. gün KİA	M1 (<%5 blast), M2 (>%5, <%25 arası blast)	M1 veya M2	M3 (>%25 blast)
33. gün KİA	M1 (<%5 blast)	M1	M2 veya M3
Moleküler biyoloji	t(9;22)(BCR/ABL) veya t(4;11)MLL/AFA4) negatifliği	t(9;22)(BCR/ABL) veya t(4;11)MLL/AFA4) negatifliği	t(9;22)(BCR/ABL) veya t(4;11)MLL/AFA4) pozitifliği veya hipodiploidi (kromozom sayısı ≤45)

2.4.4. Klinik Özellikler

Akut lenfoblastik lösemi, asemptomatik bir çocuğun rutin kan sayımında tesadüfi bir bulgu olarak veya hayatı tehdit eden kanama, enfeksiyon veya solunum sıkıntısı atağı olarak sinsi veya akut olarak ortaya çıkabilir. ALL, öncelikle kemik iliği ve periferik kandan kaynaklanan bir hastalık olmasına rağmen, anormal hücreler

herhangi bir organ veya dokuya sızabilir. ALL ile başvuran çocuklarda semptomların süresi günlerden aylara değişebilir. İlk semptomlar genellikle spesifik değildir, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı görülebilir. Ateş, hastaların yaklaşık % 60'ında ortaya çıkan en yaygın bulgudur.

İlk tanıda, çocukların %60-70'inde, genellikle asemptomatik olan ve kostal sınırın 2 cm'den fazla aşağısında palpe edilebilen organlarla karaciğer veya dalak büyümesi vardır. Lösemi infiltrasyonuna bağlı lenfadenopati (genellikle ağrısız, lokalize veya genelleşmiş) eşit sıklıkta görülen bir belirtidir (40).

Hepatomegali ve splenomegali, fizik muayene ile tespit edilebilir. Bunun dışında hastada iştahsızlık, kilo kaybı, abdominal distansiyon veya karın ağrısı bildirilmesi durumunda da organomegaliden şüphelenilmelidir. Açıklanamayan organomegalisi olan hastanın görüntüleme ve laboratuvar çalışmaları da dahil olmak üzere değerlendirilmesi gerekir.

Antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen kalıcı veya ilerleyen lenfadenopatisi olan hastalar ALL açısından değerlendirilmelidir. ALL ile ilişkili tipik büyümüş lenf nodları ağrısız, sert, lastiksi ve birleşmeye eğilimlidir. Bir lenf nodu genellikle > 10 mm olduğunda genişlemiş kabul edilir: ancak epitroklear (> 5 mm), kasık (> 15 mm) ve servikal (> 20 mm) bu büyümüş lenf nodlarının istisnalarını oluşturur.

Tekrarlayan ateşler, tedaviye yanıt verememe, gece terlemeleri veya açıklanamayan kilo kaybı ile gelen hastalarda altta yatan sebebin araştırılması gerekmektedir. Ateş, enfeksiyondan kaynaklanıyor olabilir veya löseminin kendisinin neden olduğu bir semptom olabilir.

İlerleyen kemik iliği yetmezliği, hematolojik bulgu olarak solukluğa (anemi), kanamaya (trombositopeni) ve enfeksiyonlara yatkınlığa (nötropeni) yol açar. Hastaların üçte birinden fazlasında, periost, kemik veya eklemdeki lösemi infiltrasyonu veya lösemik hücrelerin ilik bölgesini genişletmesi nedeniyle topallama, kemik ağrısı, artralji veya yürümeyi reddetme görülebilir.

Lösemi merkezi sinir sisteminde baş ağrısı, kusma, letarji veya ense sertliği gibi artmış kafa içi basıncının sebep olduğu semptomlarla kendini gösterebilir

(41). Lösemi, nadiren kranial sinir anormallikleriyle de ortaya çıkabilir. Öyküden ve fizik muayeneden yola çıkılarak nörolojik bulgular, görüntüleme ve lomber ponksiyon (LP) ile derhal değerlendirilmelidir. ALL teşhisi konan tüm çocuklarda, nörolojik anormallik bulunup bulunmamasına bakılmaksızın, tedaviye başlandığında tanısal ve terapötik lomber ponksiyon yapılmalıdır. Devamlı, ağrısız, katı bir testis kitlesi, ultrason ile değerlendirildikten sonra bir pediatrik cerrah tarafından değerlendirilmelidir.

Ön mediastinal bölgede kitle formasyonu (tipik olarak T hücreli ALL/LBL ile ilişkili) yüz, boyun veya üst ekstremitelerin şişmesi, disfaji ve dispne gibi belirtilere sebep olabilir. Bu durumda vena kava süperior sendromu düşünülmelidir. Takipne, inspiratuar stridor, hırıltılı solunum, suprasternal/supraklaviküler retraksiyonlar, uzamış inspiratuar faz, salya akması veya üst hava yolu obstrüksiyonu enfektif patolojiler ve lösemik infiltrasyonu düşündürmelidir.

2.4.5. Laboratuvar bulguları

Anemi, anormal lökosit sayısı ve trombositopeni genellikle tanıda bulunur ve kemik iliğinin lösemik lenfoblastlarla infiltrasyon derecesini yansıtır. Lökosit sayıları düşük, yüksek veya normal olarak saptanabilir. Hastaların %10-15'inde hiperlökositoz ($>100 \times 10^9 /L$) görülür. Tanı anında lökosit sayısındaki artış, ALL'de prognozun çok güçlü bir prediktörüdür. Nötropeni (mm^3 başına 500 granülositten az) yaygın bir fenomendir ve ciddi enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilidir. Hipereozinofili genellikle tanı anında mevcut olabilir. Lösemide izole trombositopeni nadir olduğundan, azalmış trombosit sayıları (medyan, $50 \times 10^9 /L$) genellikle tanıda mevcuttur ve immün trombositopeniden kolayca ayırt edilebilir. Trombosit sayısı $20 \times 10^9 /L$ kadar düşük olsa bile, enfeksiyon ve ateş olmadığı sürece şiddetli kanama nadirdir. Genellikle hafif olan koagülopati, T hücreli ALL'de ortaya çıkabilir ve nadiren şiddetli kanamayla ilişkilidir. Genellikle T hücreli ALL'de hafif bir koagülopati ortaya çıkabilir ve bu koagülopati nadiren şiddetli kanamayla ilişkilidir. Hastaların %75'inden fazlası, genellikle normokromik ve normositik olan ve normalden düşük retikülosit sayısı ile ilişkili olan anemi ile başvurur. T hücreli ALL hastalarında anemi veya trombositopeni genellikle hafiftir. Nadir vakalarda

pansitopeni ve ardından spontan hematopoetik iyileşme dönemi ALL tanısından önce görülebilir ve aplastik anemiden ayırt edilmelidir (40).

Tablo 6 : Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi tanısında klinik özellikler ve laboratuvar bulguları (40).

Klinik Özellikler	Hastalarda görülme sıklığı (%)
Semptomlar ve fiziksel bulgular	
Ateş	60
Hepatosplenomegali	70
Solukluk	55
Kanama (peteşi veya purpura)	50
Lenfadenopati	50
Kemik ağrısı	25
Karın ağrısı	20
Kilo kaybı	15
Laboratuvar bulguları	
Beyaz küre (mm ³)	
<10.000	53
10.000-49.000	30
>50.000	17
Hemoglobin (g/dL)	
<7.0	43
7.0-11.0	45
>11.0	12
Trombosit (mm ³)	
<20.000	28
20.000-99.000	47
>100.000	25

Sitokimyasal çalışmalar, şüpheli lösemi vakalarının değerlendirilmesinde bir miktar öneme sahiptir, ancak ALL tanısını koymak için gerekli değildir. Kemik iliği preparatlarının konvansiyonel sitokimyasal boyalar ile boyanarak tanının desteklenmesi önerilir. (Sudan Black, PAS, MPO, NACE, NaF)

Sitokimyasal boyalardan periyodik asit-schiff (PAS) boyası, bazı miyeloid kaynaklı blastlarda (özellikle eritroblastlarda) da bulunabilen glikojen varlığından kaynaklanmaktadır. Akut löseminin bazı alt gruplarında, lenfoblastlar kaba ("tıknaz") PAS pozitif granülleri ortaya çıkarabilir. Miyeloperoksidaz (MPO) tanımı ve adı gereği ALL'de negatiftir, çünkü peroksidaz soy tanımlayan bir miyeloid belirteç olarak kabul edilir. Sudan Black boyası ise lösemik lenfoblastların aksine, lösemik miyeloblastları tanımlar ve bazen peroksidaz boyası olmadığında pozitiftir. Bu

lekeye pozitif reaksiyon gösteren çok nadir akut lenfoblastik lösemi vakaları tanımlanmıştır, ancak bu genellikle miyeloid bir fenotip oluşturmaının güvenilir bir yoludur (42).

Tablo 7 : Akut Lösemide histokimyasal boyalara göre değerlendirme (43).

	PAS	Sudan Black	MPO	Non-spesifik Esteraz	Spesifik Esteraz
ALL	Blok boyanma +	-	-	±	-
AML	±	+	+	-	+
AMML	-	+	+	+	+
AmoL	-	±	-	+	-
AEL	+	+	+	±	+
AMkL	+	-	-	±	+
APL	-	+	+	±	+

Akut löseminin immünofenotipini belirlemek için periferik kan, kemik iliği, lenf düğümleri veya plevral sıvı ve beyin omurilik sıvısı gibi diğer dokulardan toplanan lenfoblastlardan akış sitometrisi ve/veya immünohistokimyadan faydalanılır. Lenfoid soyun lenfoid olmayanlardan ayırt edilmesi özellikle önemlidir çünkü bu iki hastalık sınıfı için mevcut tedaviler önemli ölçüde farklılık gösterir. Çoğu durumda, yüzey antijenlerinin incelenmesi tek başına immünofenotipi öğrenmek için yeterlidir, ancak soyun belirsiz olduğu durumlarda, daha erken ortaya çıktığına ve daha yüksek bir soy özgüllüğüne sahip olduğuna inanılan sitoplazmik antijenlerin değerlendirilmesi gerekebilir.

Tablo 8 : Çocuklarda akut lösemnin tanı ve izleminde akış sitometrisi (26).

	B hücre soyu	T hücre soyu	Miyeloid soy
Yüksek spesifite	CD79a	CD3(yüzey yada sitoplazmik)	MPO
	Sitoplazmik IgM	T hücre reseptörü $\alpha\beta$	
	Sitoplazmik CD22	T hücre reseptörü $\gamma\delta$	
Orta spesifite	CD19	CD2	CD13
	CD20	CD5	CD33
	CD10	CD8	CD65w
		CD10	CD117
Düşük spesifite	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

2.4.6. Yayılım paterni

Akut lenfoblastik lösemide, lösemik yükün artmasına ve morbiditeye sebep olduğundan ekstramedüller tutulum önemlidir. Ekstramedüller tutulum en çok dalak ve lenf nodları, merkezi sinir sistemi, testis, karaciğer, böbrekte görülür (44). Merkezi sinir sistemi ve endokrin sistem metastazları hariç, diğer bölgelerdeki aşırı metastazların, belirli bir anatomik bölge yada topografik bölgede kümelenmediği görülmüştür. Özellikle akut lenfoblastik lösemide, lösemik hücrelerin anaplazi derecesi ve doku özgüllüğü, belirli bir organda beklenenden daha yüksek metastaz oluşumunu açıklayabilir.

2.4.7. Prognostik faktörler

İyi bilinen prognostik değişkenler arasında yaş, tanıda görülen beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, lösemik blastların genetik ve immünofenotipik özellikleri ve tedaviye bireysel yanıt gibi hasta faktörleri bulunur.

2.4.7.1. Yaş

Tanı anındaki yaş, uzun süreli sonucu öngören faktörlerden biridir (45,46). 1 yaşın altında tanı almış ALL'li bebekler, daha büyük çocuklara göre önemli ölçüde daha kötü prognoza sahiptir (47). 1 yaş altındaki ALL tanılı bebeklerin %80'inde MLL gen rearanjmanı mevcuttur. MLL gen rearanjmanı olan hastaların prognozu

%50'den az olup, gen defekti olmayan bebeklere göre daha kötüdür (47,48). Kötü prognozdan dolayı, MLL gen rearranjmanı bulunan ALL'li bebekler tipik olarak tanı anında, 1 yaşı'n üzerindeki çocuklardan farklı olarak daha yoğun sitotoksik rejimlerle tedavi edilir.

10 yaşı'n üzerinde tanı alan ALL'li hastaların prognozlarının, daha küçük çocuklardan (1-10 yaşı) daha düşük olduğu, ancak 1 yaşı'n altındakiler kadar kötü olmadığı rapor edilmiştir. Prognozdaki bu farklılığın sebebi, büyük çocuklar ve ergenlerin biyolojik farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

2.4.7.2. Beyaz küre sayısı

Yüksek lökosit sayısı (NCI kriterlerine göre 50.000 hücre/mm³ üzeri), özellikle B-ALL'de daha yüksek nüks riski ile ilişkilendirilmiştir ve yaşla birlikte NCI risk grubu değerlendirmesinin temel bir bileşenidir (45).

2.4.7.3. İmmüfenotip

Geçmişte, T-ALL hastalarının prognozu (çocukluk çağı ALL'nin yaklaşık %10-15'i), B-ALL hastalarından daha kötüydü. Bununla birlikte, modern tedavi protokolleriyle, T-ALL'nin prognozu iyileşmiştir ve artık B-ALL'nin prognozuyla benzerdir (4).

2.4.7.4. Sitogenetik

Akut lenfoblastik lösemide, blastların sayısal ve yapısal kromozom bozuklukları hastalığın seyrinde önemli bir prognostik faktördür.

Kromozomlardaki sayısal anomaliler

Hücre başına 51-65 kromozom veya 1.16'dan büyük DNA indeksi olarak tanımlanan yüksek hiperdiploidi, pre-B-ALL vakalarının %20-25'inde ve T-ALL vakalarının az bir kısmında görülür. İyi prognoz göstergesidir. Hiperdiploid lösemi hücreleri apoptoz geçirmeye yatkındır ve yüksek dozda verildiğinde metotreksatı ve aktif metaboliti olan poliglutamatı biriktirir, bu da prognozun iyi olmasını açıklayabilir (49).

Normal kromozom sayısından daha az sayıda kromozom taşıyan blastlar hipodiploid olarak adlandırılır. Bu blastlar, haploide yakın (24-29 kromozom), düşük hipodiploid (33-39 kromozom), yüksek hipodiploid (40-43 kromozom) ve yakın diploid (44 kromozom) olarak sınıflandırılır. Hipodiploidili hastaların çoğu haploide yakın ve düşük hipodiploid grubundadır. Bu grupların her ikisinde de hipodiploid olmayan vakalara kıyasla daha yüksek bir tedavi başarısızlığı riski mevcuttur.

Kromozomlardaki yapısal anomaliler

Yapılan çalışmalarda, kromozomların yapısal incelemesinde bazı kromozomal değişikliklerin hastalığın seyrini ve olaysız sağkalımı ciddi oranda değiştirdiği görülmüştür. ETV6-RUNX füzyonu olarak da bilinen TEL-AML füzyonu t(12;21) kromozomunda bulunur. Pre-B ALL'lerin %25'inde saptanır. İyi prognoz göstergesidir (50). Philadelphia kromozomu, t(9;22), *BCR-ABL1* füzyonu, kronik miyeloid löseminin ayırt edici özelliğidir ve ayrıca ALL'li çocukların yaklaşık %5'inde ve yetişkinlerin %20'sinde görülür (38). ALL'deki Ph pozitifliği agresif hastalıkla ilişkilidir ve özellikle çocuklarda kötü bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, Ph pozitif hastalar, kemik iliği nakli gibi daha agresif tedavi rejimleri için adaydır. Nakille bile Ph pozitif ALL için nüks oranı oldukça yüksektir ve %40-80 arasında değişmektedir (51). *E2A-PBX1* (t(1;19)(q23;p13.3) füzyonu çocukluk çağı ALL hastalarının %5-7'sinde mevcuttur artmış merkezi sinir sistemi relapsıyla ilişkili bulunmuştur. Kötü prognoz göstergesidir. (52). Bir başka gen defekti olan, t(4,11) kromozomunda bulunan *MLL* rearranjmanı kötü prognozla ilişkilidir. 1 yaş altındaki ALL tanılı bebeklerin %80'inde *MLL* gen rearranjmanı mevcuttur. *MLL* gen rearranjmanı olan hastaların prognozu %50'den az olup, gen defekti olmayan bebeklere göre daha kötüdür (47,48).

Tedaviye yanıt

En önemli prognostik faktördür. Tedavinin ilk ayından sonra morfolojik olarak remisyona ulaşamayan hastaların prognozu daha kötüdür (53,54). Steroid yanıtının, 8. gün periferik kan yaymasında blast sayısının, 15 ve 33. gün kemik iliği blast oranlarının prognozun tayininde önemli olduğu gösterilmiştir (55-57).

MRD değerlendirmesi, erken tedavi yanıtının gl bir ölçüsüdür ve çocukluk ağı ALL'de uzun dönem prognozu bağımsız olarak tahmin eder. İndüksiyon sonu (4–5. haftalar), konsolidasyon sonu (10–12. haftalar) MRD seviyeleri ile relaps riski arasında gl bir korelasyon vardır. Güncel tedavi rejimlerinin çoğu, bu zamanların birinde veya her ikisinde, MRD düzeylerine göre tedavi yoğunluğunu revize eder (55,58–60).

Tedaviye uyum

ocuk Onkoloji Grubu (COG)'nun son yayınladığı çalışmalarda, çocukluk ağı ALL'de idame tedavisinin önemli bir bileşeni olan oral 6-merkaptopurine (6-MP) kötü uyumun, nüksün önemli bir prediktörü olduğunu göstermektedir (55,61).

2.4.8. Tedavi ncesi değerlendirme

Hastalara tanı konulduktan sonra tedavi öncesi ön değerlendirme yapılmalıdır. Bununla alakalı olarak kanama testleri, hemogram ve biyokimyasal testler, viral testler (pıhtılaşma anormallikleri, karaciğer veya böbrek disfonksiyonu, metabolik anormallikler, tümör lizis sendromu vs.) yapılmalıdır.

2.4.9. Tedavi

ALL tedavisi remisyon indüksiyonu, konsolidasyon (veya yoğunlaştırma) ve idame tedavisi olarak üç kısıma ayrılır ve toplamda 2-2.5 yıl sürer. Remisyon indüksiyon tedavisi ile lösemik hücrelerin sayısının hızla azaltılması ve rezidüel lösemik hücrelerin sayısının minimuma indirilmesi hedeflenir. Konsolidasyon fazında vücuttaki toplam lösemik hücre sayısını daha fazla azaltmak ve lösemi direncini kırmak hedeflenir. Bu aşamada indüksiyonda kullanılan ajanlara diğer ajanlarda eklenerek daha yüksek dozda ilaç uygulaması yapılır. Eğer indksiyondaki ajanlar konsolidasyon tedavisinin bir kısmında aynı dozda kullanılırsa, buna re-indüksiyon denir. İdame tedavisinde rezidüel lösemik hücrelerin eradikasyonu hedeflenir.

Ekstramedüller relapsların en sık merkezi sinir sisteminde görülmesi ve ALL tedavisinde verilen sistemik kemoterapötiklerin kan beyin bariyerinden yeeterli

düzeyde geçememesi sebebiyle, hastalara MSS profilaksisinin yapılması gerektiği düşünülmüştür. MSS profilaksisi için intratekal metotreksat, kraniyal radyoterapi ya da yüksek doz sistemik tedavi kullanılabilir. Tanı anında yüksek lökosit sayısı, infant ALL, T-hücreli ALL, t(1,19) translokasyonunun MSS lösemisiyle ilişkisi olduğu görülmüştür.

Tablo 9 : Akut lenfoblastik lösemi tedavisi

Tedavi Fazı	Amaç	Kullanılan ilaçlar ve süre
İndüksiyon fazı	Hemen remisyon sağlamak	Vinkristin, steroid Antrasiklinler (Daunorubisin ve doksorubisin) 4-6 hafta süre
Konsolidasyon fazı	Rezidüel kanser hücrelerini ortadan kaldırmak Hastanın risk faktörlerine göre çoklu tedavi rejimleri	Siklofosfamid, sitarabin, 6-merkaptopürin ve diğer tiyopürinler İdame tedavisi yada intensifikasyon tedavisine geçiş 6-9 ay süre
İdame tedavisi	Tedavi sonrası relaps riskini azaltmak	6-merkaptopürin ve metotreksat 2 yıl

2.4.9.1. İndüksiyon fazı

Remisyon indüksiyon tedavisi, 4-6 hafta boyunca uygulanan dört ilaçtan (glukokortikoid [prednizon veya deksametazon], vinkristin, l-asparaginaz ve antrasiklin) oluşur ve pediatrik hastaların yaklaşık %98'inde tam remisyon (CR) sağlar.

Prednizon ile karşılaştırıldığında, deksametazon daha uzun bir yarı ömre ve daha iyi merkezi sinir sistemi penetrasyonuna sahiptir, bu da merkezi sinir sistemi tutulumunun engellenmesini sağlar (62). Prednizon ve deksametazonu karşılaştıran

randomize çalışmalarda, prednizon/deksametazon doz oranı <7 iken deksametazon alan hastaların, prednizon alanlara göre daha iyi olaysız sağkalıma (EFS) sahip olduğu görülmüştür. Ancak doz oranı >7 olduğunda, iki glukokortikoid arasındaki sonuçlarda anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (62). Deksametazon, enfeksiyon, kemik kırığı, osteonekroz, ruh hali/davranış sorunları ve miyopati gibi daha sık yan etkilerle ilişkilidir.

Vinkristin tipik olarak önemli miyelosupresyona neden olmaz ve indüksiyon tedavisi sırasında haftalık olarak ve 1.5-2.0 mg/m² dozlarda devam sırasında glukokortikoidlerle aylık veya üç ayda bir verilir. Bununla birlikte, periferik duyu ve motor nöropati yapabilir bu yüzden doz 2.0 mg ile sınırlandırılır. ALL'li çocuklarda yapılan bir genom çapında ilişkilendirme çalışmasında (GWAS), CEP72'nin promotör bölgesindeki bir polimorfizmin, vinkristin ile ilişkili periferik nöropatinin artan insidansı ve şiddeti ile ilişkili olduğu gösterildi (63).

L-asparajinaz, ALL tedavisinde 1961 yılından bu yana kullanılır ve antilösemik etkisini, l-asparagini azaltıp protein sentezini engelleyerek göstermektedir (64). Normal hücrelerde bulunan asparajin sentetaz, aspartik asit ve glutaminden, l-asparagini sentezler. Lösemik hücrelerde asparajin sentetaz enziminin eksikliğinden dolayı, hücre için gerekli olan bu esansiyel aminoasit üretilemez. L-Asparajinaz uygulaması sonrası bu enzimin içine girdiği lösemik hücre beslenemediği için çoğalamaz. İlaç pıhtılaşma proteinleri, albumin, , insülin, lipoprotein gibi proteinlerin sentezini de inhibe eder. Antitrombin III (AT-III), Protein C ve Protein S gibi antikoagülan proteinleri de azaltır. İlaça bağlı olarak ürtiker, anafaksi, serum hastalığı gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları sıklıkla (%20-40) görülür (65-67).

İlk olarak 40 yıl önce keşfedilen antrasiklin antibiyotikleri doksorubisin ve daunorubisin, mevcut klinik uygulamada en yaygın olarak kullanılan antineoplastik ajanlar arasındadır. Antrasiklinler sitotoksitelerini, serbest radikal oluşumu, DNA interkalasyonu, topoizomerez II'nin inhibisyonu, helikaz fonksiyonunun bozulması ve sinyal iletimi üzerindeki etkilerini içeren bir dizi hücre içi reaksiyonla sağlarlar (68). İnsan hücre kültüründe (Jurkat ve CCRF-CEM), doksorubisin ve daunorubisinin sitotoksitesi, ilacın konsantrasyonuna ve ilaca maruz kalma süresine

bağlıdır. Maksimum sitotoksiste, ilaçların 10 µM'ye uzun süreli (>48 saat) maruz kalmasıyla ilişkilidir (69). Doksorubisin akut yan etkisini mide bulantısı, kusma ve kardiyak bozukluklar olarak gösterebilir. Ayrıca nötropeni ve alopesi de olabilir. Doksorubisin dozu 550 mg/m²'yi geçerse, kardiyak yan etkiler (kalp yetmezliği, kardiyomiyopati ve ölüm) dramatik düzeyde artar.

2.4.9.2. Konsolidasyon fazı

Kemik iliği incelenmesi sonucunda remisyona giren hastalarda, konsolidasyon tedavisinin birincil amacı rezidüel lösemik blastların ortadan kaldırılmasıdır. Hastalar remisyona girdikten sonra ek tedavi verilmezse aylar içinde nüksedecektir. Bu yüzden remisyona giren hastalarda konsolidasyon tedavisi gereklidir. Konsolidasyon tedavisi sonrasında gecikmeli yoğunlaştırma tedavisi olarak adlandırılan bir tedavi, hem düşük hem de yüksek riskli hastalarda önceki konsolidasyon tedavisinin etkisini daha da artırabilir (70–72).

2.4.9.3. İdame tedavisi

İdame tedavisi, uzun süreli sürekli merkaptopurin ve düşük doz metotreksat uygulamasından oluşur. İdame tedavisinin kullanılmasının gerekçesi, öldürme veya apoptoz yoluyla yavaş büyüyen lösemi hücre alt gruplarının kontrol edilmesini ve konakçı bağışıklık tepkisinin arttırılmasını içerir. İdame tedavisi sürecinde merkezi sinir sistemi relapslarını önlemek için profilaktik intratekal metotreksat tedavisi uygulanır.

2.4.9.4. Santral sinir sistemi koruyucu tedavi

Tanı anında MSS'nin lösemik tutulumu, hastaların yüzde 5'inden daha azında görülen nadir bir bulgudur (41,73). Bununla birlikte, koruyucu MSS tedavisi öncesinde, tam kemik iliği remisyonu olan ALL'li çocukların yüzde 80'ine varan kısmında lösemik menenjitin nüksettiği görülmüştür (74). Bu yüksek oran kraniyal radyoterapi (CRT), tekli metotreksat veya diğer ilaçlarla (sitarabin, hidrokortizon) kombinasyonu halinde uygulanan intratekal kemoterapi ve merkezi sinir sistemine yeterince penetre olabilen kemoterapötiklerin sistemik uygulanması (yüksek doz

metotreksat, deksametazon, yüksek doz sitarabin) sayesinde %5'in altına düşürüldü (37,75,76).

2.5. Akut Miyeloid Lösemi

2.5.1. Epidemiyoloji

AML'ye ilişkin en güncel insidans ve sağkalım verileri Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü'ne aittir. Bu verilere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukluk çağı AML insidansı, zaman içinde insidanda bir artışa dair bazı göstergelerle birlikte, 2005–2009 yılları arasında insidans, 1 yaşından küçük bebeklerde milyonda 18,4'lük bir oranla zirve yapar, 5-9 yaş arasında milyonda 4,3'e düşer ve 10-14 yaş arası çocuklarda milyonda 7,7'ye yükselir (77).

2.5.2. Etyopatogenez

Akut miyeloid löseminin gelişiminde genetik özellikler, ilaçlar, kimyasal maddeler ve virüsler sorumlu tutulmuştur.

Down sendromu, Klinefelter sendromu, Diamond-Blackfan anemisi, Kostmann hastalığı, Ataksi-telanjiectazi, Fanconi aplastik anemisi, Schwachman sendromu, Bloom sendromunun lösemi ile ilişkisi bulunmuştur. Lösemi gelişme riski Down sendromlularda yüksek bulunmuştur (23).

Bazı genetik hastalıkların dışında TP53, CEBPA, DDX41, RUNX1, ANKRD26, ETV6 ve GATA2 gibi mutasyonlarında AML gelişimine yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir (78).

İyonize radyasyona maruz kalmak; DNA mutasyonu, translokasyonu ve delesyonu mekanizmalarıyla hasara yol açarak doz bağımlı olarak akut lösemilere yol açabilir. Japonya'daki atom bombası patlamasından 5-8 yıl sonrasında AML insidansında artış yaşandığı bildirilmiştir (79). Ayrıca petrol ürünleri, benzen gibi organik maddeler, herbisid ve pestisidler (organofosfatlar) gibi çevresel faktörler AML gelişiminde rol oynamaktadır (80,81).

2.5.3. Sınıflandırma

Sınıflama ilk olarak, risk gruplarını da saptamak için sitogenetik ve morfolojik özellikler dikkate alınıp yapılmıştır. Ancak, bu sınıflamada beyaz küre sayısı, ırk, yaş, primer ya da sekonder AML ve remisyona giriş hızı da önemli ölçütler olmuştur. 1976 yılında FAB grubu sitokimyasal ve morfolojik özellikleri temel alan bir sınıflandırma yaptı. Ayrıca, kemik iliğinde %30'un üzerinde blast olması gerektiği belirtilmiştir (9).

Tablo 10 : AML 'de FAB sınıflandırması (9).

FAB	İsim
M0	Minimal farklılaşma gösteren AML
M1	Maturasyonu tamamlanmamış akut myeloid lösemi
M2	Maturasyonu tamamlanmış akut myeloid lösemi
M3	Hipergranüle promyelositik lösemi (HPL-APL)
M4	Akut myelomonositik lösemi
M4Eo	Eosinofilik M4 variantı
M5	Monositik lösemi
M6	Eritroblastik lösemi
M7	Megakaryositik lösemi

Akut lenfoblastik lösemide moleküler genetik anomali ve sitogenetiğin öneminin anlaşılması ve hastalığın prognozunda önemli bir yer tuttuğunun anlaşılması üzerine yeni bir sınıflandırma ihtiyacı doğmuştur. 2001 yılında WHO, akut lösemiler de dahil olmak üzere hem lenfoid hem hematopoetik hemde miyeloid maligniteleri içeren yeni bir sınıflandırma yapmıştır. Moleküler biyoloji, morfoloji, immünofenotip ve sitogenetik özelliklerin dikkate alındığı bu sınıflandırmada, akut lösemi tanısı için %30 olan blast sayısı %20'ye düşürülmüş ve sık görülmeyen lösemi alt tipleri de dahil edilmiştir (33,34).

Tablo 11 : Akut lenfoblastik lösemi/lenfoma 2016 WHO sınıflandırması (35).

Tekrarlayan genetik bozukluklarla birlikte olan AML
AML t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
AML inv(16)(p13.1;q22 veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
APL t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
AML (9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
AML t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
AML inv(3)(q21.3;q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM
AML(megakaryoblastik) t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
BRC-ABL1 geni ile birlikte olan AML
NPM1 mutasyonu ile birlikte olan AML
Biallelik CEPBA mutasyonu ile birlikte olan AML
RUNX1 mutasyonu ile birlikte olan AML
Myelodisplazi ile ilişkili değişikliklerle birlikte olan AML
Tedavi ile ilişkili myeloid neoplazmlar
Başka şekilde sınıflandırılmayan AML
AML minimal diferansiasyon
AML olgunlaşmamış
AML olgunlaşma gösteren
Akut myelomonositik lösemi
Akut monoblastik/monositik lösemi
Saf eritroid lösemi
Akut megakaryoblastik lösemi
Akut bazofilik lösemi
Akut panmyelozis, myelofibroz ile birlikte
Myeloid sarkom
Down sendromu ile ilişkili olan myeloid proliferasyonlar
Geçici anormal myelopoez
Down sendromu ile ilişkili myeloid lösemi

2.5.4. Klinik Özellikler

Akut miyeloid lösemili hastalar genellikle pansitopeni komplikasyonları (örn., anemi, nötropeni ve trombositopeni) ile ilgili semptomlarla başvururlar. Bu semptomlara güçsüzlük ve kolay yorulma ile birlikte değişken şiddette enfeksiyonlar ve/veya diş eti kanaması, ekimoz, burun kanaması veya menoraji gibi hemorajik durumlar örnek verilebilir (82,83).

Ateş varsa, hemen hemen her zaman enfeksiyonla ilişkilidir; bu nedenle, ateş her zaman potansiyel enfeksiyon bölgelerinin kapsamlı bir araştırmasını başlatmalı ve nötropeni (<1000 nötrofil/mikroL) varsa geniş spektrumlu antibiyotiklerin hemen ampirik uygulamasını tetiklemelidir. Ancak hastalar arasında azınlık denilebilecek bir grupta yalnızca altta yatan lösemiyle ilişkili ateş vardır. Bu ateş uygun kemoterapi ile azalır; bu fenomen, akut promiyelositik lösemili hastalarda daha yaygındır (84).

Derinin muayenesi anemiye sekonder solukluk, peteşi veya trombositopeniye veya yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) sekonder ekimozları veya lösemik tutulumu düşündüren infiltratif lezyonları (lösemi kutis veya miyeloid sarkom) ortaya çıkarabilir. Derinin lösemik tutulumu hastaların yaklaşık yüzde 13'ünde saptanır ve en sık olarak belirgin monositik veya miyelomonositik bileşeni olan AML'li hastalarda bulunur (85,86).

Orofarenks ve dişlerin dikkatli muayenesi lösemik tutulumu (örneğin, özellikle monositik alt tiplerde dişeti hipertrofisi) ortaya çıkarabilir.

Yaygın damar içi pıhtılaşma mevcut olabilir ve özellikle AML'nin bazı alt tiplerinde (örneğin, akut promiyelositik lösemi) hafif ila şiddetli arasında değişebilir. Tanı sırasında $100000/\text{mm}^3$ üzerinde myeloblastlarla karşılaşılabilir. Bu yüzden lökostat ve tümör lizis sendromu gibi lösemik yüke bağlı komplikasyonlar görülebilir.

Akut myeloid lösemili hastalarda palpe edilebilir adenopati nadirdir ve belirgin lenf nodu büyümesi nadirdir. Benzer şekilde, hepatomegali ve splenomegali, vakaların yaklaşık yüzde 10'unda mevcuttur. Organomegalinin mevcut olması, akut

lenfoblastik lösemi olasılığını veya önceki bir miyeloproliferatif bozukluğun AML'ye evrimini (örneğin, kronik miyeloid löseminin patlama krizini) düşündürebilir (87).

Hastaların yüzde 1'inden azında belirgin ekstramedüller hastalık (yani, granülositik sarkom, miyeloblastom veya kloroma olarak da adlandırılan miyeloid sarkom) görülür. Ekstramedüller hastalık, kemik iliği hastalığı ile aynı anda veya ondan önce ortaya çıkabilir ve nüks de görülebilir (88).

2.5.5. Tanı

Tanıda laboratuvar çalışmaları ile birlikte, beyin omurilik sıvısının değerlendirilmesi için lomber ponksiyon, risk sınıflandırması için gerekli olan morfolojik, sitogenetik ve moleküler testler için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi kullanılır. Ekstramedüller tutulum düşünülenlerde şüpheli olarak düşünülen bölgelere görüntüleme yöntemleri uygulanır.

Şüpheli AML'nin patolojik değerlendirmesi, blast morfolojisi, immünofenotip, sitogenetik ve moleküler özelliklerin bir değerlendirmesini içerir.

Morfolojik olarak myeloblastlar, büyük çekirdekli, genellikle belirgin nükleollere ve değişken miktarda soluk mavi sitoplazmaya sahip olgunlaşmamış hücrelerdir. Tipik olarak, miyeloblastlar, lenfoblastlara kıyasla daha bol sitoplazmaya sahiptir ve Auer çubukları veya granülleri mevcut olabilir

Tümör hücrelerinin immünofenotipi, akış sitometrisi veya immünohistokimya ile belirlenebilir. Tümör hücresi immünofenotipi, AML ve ALL'yi hızla ayırt edebilir. Aynı zamanda miyeloid-spesifik soya da belirleyebilir ancak genellikle morfolojik FAB sınıflandırmasının yerini tutmaz. AML'nin CD11b, CD34, CD33, CD45, CD64, CD65, CD117, miyeloperoksidaz (MPO) ve lizozim dahil olmak üzere çok sayıda belirteci mevcuttur.

Sitogenetik anormallikler, pediatrik AML'nin yaklaşık yüzde 75'inde saptanabilir ve çeşitli bulguların prognostik veya terapötik etkileri vardır (89). Geleneksel karyotiplemeye ek olarak, t(8;21), inv(16), t(15;17) ve 11q23 translokasyonlarını değerlendirmek için FISH analizi uygulanmalıdır.

Merkezi sinir sisteminin değerlendirilmesi, hem MSS'deki lösemi hücrelerinin sitolojik doğrulamasını ve MSS lösemisinin klinik belirtilerini (örneğin, fasiyal sinir felci, beyin/göz tutulumu) hemde mevcut olabilecek bir tümör kitlesinin tespiti için gereklidir. Sitolojiye dayalı MSS pozitifliği, genellikle kanlı olmayan lomber ponksiyon sonrası, alınan BOS örneğinde blast sayısının $>5 \times 10^6/L$ 'in üzerinde olması olarak kabul edilir.

2.5.6. Risk sınıflandırması

Pediyatrik AML'de risk sınıflandırması, indüksiyon tedavisine yanıtı ve genomik profilide içeren, sitogenetik ve moleküler özelliklere dayanır. European LeukemiaNet (ELN), AML'deki sitogenetik ve FLT-3-ITD, CEBPA ve NPM1 gibi moleküler mutasyonları kullanarak hastaları tam remisyon, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarına göre üç prognostik risk grubuna ayırmıştır(90).

Tablo 12 : ELN 2017-AML risk sınıflaması (90).

Risk Kategorileri	Genetik anomaliler
İyi prognozlu	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) veya t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 NPM1 mutasyonu (FLT-3-ITD mutasyonu olmaksızın) (normal karyotip) Biallelik mutasyona uğramış CEBPA (normal karyotip)
Orta prognozlu	NPM1 mutasyonu (FLT-3-ITD mutasyonu ile beraber) Wild-tip NPM1 (FLT-3-ITD mutasyonu olmaksızın) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Kötü ya da iyi prognoz olarak sınıflandırılmamış sitogenetik anormallikler
Kötü prognozlu	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A yeniden düzenlemesi t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3;q26.2) veya t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM (EVI1) Monozomi 5 veya del(5q); monozomi 7; monozomi 17/abn(17p) Kompleks karyotip, monozomal karyotip Wild-tip NPM1 (FLT-3-ITD mutasyonu ile beraber) Mutasyona uğramış RUNX1, ASXL1 veya TP53

2.5.7. Tedavi

Çocuklarda ve ergenlerde kemoterapötik rejimler çoğunlukla iki kür yoğun indüksiyon kemoterapisini, ardından sitarabin bazlı konsolidasyonu veya hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HCT) içerir. AML'li çocuklar ve ergenler, mümkün olduğunda bir klinik araştırma bağlamında tedavi edilmelidir. Klinik çalışmalar, potansiyel olarak daha iyi tedaviyi şu anda standart olarak kabul edilen tedaviyle karşılaştırmak için tasarlanmıştır.

2.5.7.1. İndüksiyon fazı

Akut myeloid lösemide standart indüksiyon kemoterapisi bir antrasiklin (daunorubisin, idarubisin veya antrasenedion mitoksantron) ve sitarabine uzun süre maruz kalmaktan oluşur.

2.5.7.2. Remisyon sonrası tedavi

Remisyon sağlandıktan sonra yüksek doz kemoterapi veya HCT ile konsolidasyon uygulanabilir. Yüksek doz sitarabinin (HiDAC) kullanıldığı konsolidasyon kemoterapisi, çocuklarda yapılan birkaç klinik çalışmada nüks oranını azaltmıştır (91–93).

Allojenik HCT, ilk remisyonunda yüksek riskli sitogenetiği olan çocuklara sunulur. t(8;21) ve inv(16) gibi iyi prognozlu hastalık özelliklerine sahip hastalar, ilk remisyonunda transplante edilmemelidir. Allojenik HCT'in relaps oranını azalttığı, ancak tedavi ilişkili mortalite nedeniyle sağkalımda etkisi olmadığı gösterilmiştir (94). Tedaviyle ilişkili AML tanısı olan çocuklar (yani sitotoksik kemoterapi veya başka bir kanser için radyasyon tedavisi ile tedaviden sonra gelişen AML), kötü prognozludur ve konsolidasyon terapisinde HCT almalıdır.

2.5.7.3. Merkezi sinir sistemi profilaksisi

Merkezi sinir sisteminin tedavisi, tanı anında MSS tutulumu olmayanlar da dahil olmak üzere, AML'li tüm çocuklara ve ergenlere intratekal kemoterapi ile verilmelidir. Kullanılan intratekal tedavi, protokole göre değişir. Tek ajan sitarabin yaygın olarak kullanılır, ancak bazı protokoller sitarabin, metotreksat ve hidrokortizondan oluşan üçlü tedaviyi kullanır. Kraniyal ışınlama, MSS lösemisini önlemede etkili olmasına rağmen, bilişsel eksiklikler, endokrin eksiklikler ve ikincil maligniteler gibi geç etki riskleri nedeniyle profilaktik olarak kullanılmamalıdır (95–97). Kan beyin bariyerini geçen sistemik tedavi olarak HiDAC'ın kullanılması, MSS'ye yönelik ilave tedavi sağlar.

2.5.7.4. Akut promyelositik lösemi (APL) tedavisi

Akut promyelositik lösemi, promyelosit aşamasında matürasyon durması ve klasik kromozomal translokasyon t(15;17)(q22;q21) ile karakterize AML'nin nadir bir alt tipidir. All-trans retinoik asit'in (ATRA) bulunmasından önce ölümcül kanamalarla seyreden APL, prognozu kötü bir AML alt tipi olarak bilinmekteydi. PML-RARA füzyon proteinini hedefleyen ve blastların farklılaşmasını indükleyen ATRA, APL'nin başarılı tedavisinin kritik bir bileşenidir. APL'den şüphelenildiğinde ATRA hızla başlatılmalıdır. APL tedavisinde ATRA kullanımı ile yaşam oranları %85 oranlarına ulaşmıştır (98).

2.6. Geç Etkiler

Son 50 yılda, ALL'li çocuklarda hayatta kalma oranları önemli ölçüde artmıştır. İşbirlikçi grup protokolleriyle antilösemik ajanların uygun kullanımı, MSS'ye yönelik tedavi, destekleyici bakımdaki gelişmeler ve daha yüksek veya daha düşük tedavi başarısızlığı riski olan hastaları öngören biyolojik, klinik ve tedaviye yanıt özelliklerinin tanınması iyileşmiştir. 5 yıllık EFS oranları %85'in üzerine ve 5 yıllık genel sağkalım oranları %90'ın üzerine çıkmıştır (99).

Hayatta kalma oranlarının artması çocuklarda daha fazla geç yan etkilerin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Geç başlangıçlı kardiyotoksisite, MSS bozukluğu, lineer büyümede azalma, endokrinopatiler, kısırlık, katarakt bu yan etkilere örnek verilebilir. Nörobilişsel işlev bozukluğu, depresyon, yorgunluk ve anksiyete gibi faktörlere bağlı olarak azalmış sağlık durumu ve buna sekonder kanserlerin görülme sıklığında artış lösemi tedavisinin geç yan etkileri arasındadır.

2.6.1. Kardiyak Yan Etkiler

Çocukluk çağı lösemisinden kurtulanlar, özellikle antrasiklin tedavisinden sonra konjestif kalp yetmezliği (KKY), kalp kapağı anormallikleri, kalp krizleri ve kardiyak epitelin iltihabı dahil olmak üzere geç kardiyotoksik etkilerin gelişme riskleriyle karşı karşıyadır (100,101).

Serbest oksijen radikalleri, antrasiklinler tarafından üretilir; kardiyak miyositlere zarar vererek miyofibriler içeriğin kaybolmasına ve vakuolar dejenerasyona neden olarak fibrozis ve miyokardiyal nekroza yol açarlar. Zaman geçtikçe sol ventrikül duvarında incelmeye meydana gelir ve bu da duvar stresinde artışa ve miyokardiyal kontraktilitede azalmaya neden olur. Progresif kardiyomiyopati, tedavinin ilk yılında erken dönemde veya tedavinin bitiminden yıllar sonra ortaya çıkabilir.

Geç dönemde antrasiklinlere bağlı olarak semptomatik aritmi, konjestif kalp yetmezliği ve ani ölüm gelişme riski mevcuttur. Tedaviye bağlı KKY riskini, tedavi sırasındaki yaş (<5 yaş), kadın cinsiyet, önceden var olan kalp hastalığı ve eşzamanlı mediastinal ışınlama gibi klinik faktörlerin etkilediği tespit edilmiştir (102,103).

2.6.2. Endokrinolojik Yan Etkiler

Büyüme hormonu (GH) eksikliği, hipotalamusun doğrudan yaralanması nedeniyle ALL'den sağ kalanlarda radyasyon tedavisini takiben en sık görülen endokrinopatidir (104). Doza bağımlıdır ve çoğunlukla 24 Gy dozunda görülür; bununla birlikte, 18 Gy kadar düşük dozlarda veya toplam vücut ışınlaması (TBI) sırasında uygulanan tek doz 10 Gy'de de görülebilir (104,105). Santral adrenal yetmezlik, gonadotropin yetmezliği, hiperprolaktinemi veya santral (veya sekonder) hipotiroidizm dahil olmak üzere ek santral endokrinopatiler de 40 Gy'lik dozlarla ilişkilendirilmiştir ve bu doz çocukluk çağı ALL tedavisinde nadiren uygulanmaktadır (106).

2.6.3. Nörolojik Yan Etkiler

Lösemi tedavisi görmüş olan hastalar, periferik nöropati ve inme gibi birçok nörolojik geç yan etkilere maruz kalabilir. L-Asparajinaz, koagülasyon faktörlerinin dengesini bozar ve bu durum tromboza sebep olabilir. Nadir olarak kanamaya eğilimi arttırıp inmeye neden olabilir. İnme gelişen hastaların bir kısmında inme bulguları düzelirken bir kısmında da tam düzelme sağlanamayabilir (107).

Vinkristin, ALL hastalarında akut ve kronik dönemde periferik nöropatiye sebep olabilir. Tedavisi biten çoğu hastada herhangi bir bulgu gözlenmezken, bazı hastalarda ince ve kaba motor fonksiyonlarda kalıcı bozukluklar görülebilir (108).

Yüksek doz CRT, alanlarda motor ve duysal nörofizyolojik bozukluklar ve subaraknoid aralıkta genişleme tespit edilebilmektedir, ancak bu bozuklukların bir kısmı zaman içinde kendiliğinden düzelir (109).

2.6.4. Kemiğe Ait Yan Etkiler

Kemik metabolizmasındaki değişiklikler, ağrı, kırıklar, kemik mineral yoğunluğunun (BMD) azalması ve kemik fonksiyonunda kronik bozulma lösemi tedavisinin önemli olumsuz geç etkileri olarak kabul edilir. 2-3 yıl boyunca yüksek doz metotreksat, merkaptopurin, CRT ile tedavi, glukokortikoidler ve düşük kalsiyum alımı, azalmış fiziksel aktivite ve obezite, düşük kemik mineral dansitesine yol açan faktörlerden bazılarıdır (110,111).

2.6.5. Psikososyal Yan Etkiler

Kanser hastaları çocukları ve ailelerini fiziksel olarak etkilediği kadar psikososyal olarak da etkiler. Tıbbın gelişmesi ile birlikte uygulanan modern tedavi yöntemleri hastaların beklenen yaşam süresini uzatmıştır ve bu süreçte yaşam kalitesinin önemi ortaya çıkmıştır. Tedavi aldığı süreçte ve tedaviden sonraki süreçte hastanın psikososyal gelişim sürecinin normale uygun şekilde devam etmesi ve bu konudaki çabalarının desteklenmesi, hastanın hastalığı ve geleceği ile alakalı korkularının paylaşılması büyük önem arz etmektedir.

Hastaların lösemiye gösterdiği tepkiler bazı durumlara göre değişiklik gösterir. Çocuğun hastalığa verdiği genel tepkiler çocuğun hastalıktan önceki karakteri ve uyum yeteneği, bilişsel ve duygusal gelişim süreci, hastalığın aile ve çocuk için taşıdığı anlam ve önem, hastalığın ciddiyeti, aile içi ilişkinin kalitesi, sosyal destek sistemlerinin varlığı, hastalığın çocuğun fiziksel, psikolojik işlevlerini kısıtlaması gibi durumlara göre farklılık gösterir.

2.6.5.1. Yaşam kalitesi kavramı

Sosyolojik ve tıbbi açıdan bakıldığında “yaşam kalitesi” kavramı çok eski zamanlara kadar dayanır. Dünya Sağlık Örgütü, 1946 yılında sağlığı “fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam iyilik hali” olarak tanımladı. Bu tanımlamadan sonra yaşam kalitesi kavramına olan ilgi son yıllarda oldukça artmıştır (112). Yaşam kalitesi, bireyin içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi, hedefleri, beklentileri, yaşam standartları ve kaygıları açısından yaşamdaki durumu ile ilgili algısı olarak tanımlanır. Kişisel iyilik hali olarak isimlendirilen, bireyin yaşamdan aldığı doyumun bir bütün şeklinde ifade edilmesi olarak özetlenir. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ise bir hastalık ve hastalığın tedavisi sebebiyle ortaya çıkan etkilerin hasta tarafından algılanma biçimi olarak tanımlanır. Teknolojinin gelişmesi ile birlikte sağlık alanında da önemli ilerlemeler kaydedildi. Hasta-hekim ilişkisinde hastanın rolünün daha katılımcı ve paylaşımcı hale gelmesi; yaşam umudunun artmasıyla birlikte kronik hastalıkların tıbbın gündeminde daha çok yer alması sonrasında, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine ayrı bir önem verilmiştir.

2.6.5.2. Depresyon

Kronik hastalıklarda en sık görülen duygu durum bozukluğu depresyondur. Depresyon, normal üzüntü haliyle görülebildiği gibi şiddetli psikotik belirtiler gösteren tablolarla da meydana gelebilecek bir semptomlar grubudur. Çoğu hekim depresyonun bilinen formlarından haberdar olmasına rağmen, sinsi ve komplike formlarından dolayı tanı koymada güçlük çekebilir. Depresyonda çökük duygudurum, halsizlik ve ilginin ya da alınan zevkin azalması çekirdek özelliklerdir. Kişiler üzüntülü, karamsar, isteksiz hisseder. Daha önce rahatlıkla yapılan gündelik işler kişinin gözünde büyür, zor gelmeye başlar (113).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda okul öncesi dönemde depresyon sıklığı %0.9 okul çağındaki çocuklardaki depresyon sıklığı %1.90, adolesanlardaki depresyon sıklığı %4.7 olarak saptanmıştır (114).

2.6.5.3. Anksiyete

DSM V, anksiyeteyi aşırı korku, endişe ve buna bağlı olarak ortaya çıkan davranışsal bozukluklar olarak tanımlamaktadır. Kansere anksiyetesi ise ölüm korkusu, kendi kendine yetebilme gücünün kaybı, vücut görünümünün bozulması ve ağrı, acı çekme kaygısı gibi kişinin varoluşuna doğrudan tehdit oluşturan düşünceler olarak tanımlanır. Kronik hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, kanser hastalarının anksiyete ve depresyon düzeylerinin sağlıklı insanlara göre yüksek olduğu görülmüştür (115).

Toplumsal temelli çalışmalarda, anksiyete bozuklukları %2,5-5 ile tüm çocukluk problemleri arasında en büyük payı oluşturur (116). Bir başka çalışmada ise, okul öncesi çocuklarda anksiyete bozukluklarının sıklığı %9-19 arasında bulundu (117).

Çocukluk çağı anksiyete bozuklukları kanıta dayalı psikoterapi ve/veya medikal tedavi ile oldukça iyi prognoza sahiptir. Bununla birlikte birçok kaygı bozukluğu olan çocuk, kanıta dayalı standartları karşılayan bir tedavi almamaktadır (118).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'nde Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloid Lösemi tedavisi bitmiş olan 8-18 yaş arası 34 hasta dahil edildi. Kontrol grubuna ise genel çocuk polikliniğine başvuran yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden hasta gruba benzer özelliklere sahip, herhangi bir sağlık problemi olmayan 8-18 yaş arasında 34 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen her iki grubun ebeveynlerinden aile onam formu alındıktan sonra, katılımcılardan temel demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, hastalık tipi) alındı. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ), Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ) ve Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ) kullanıldı. Lösemi tedavisi bitmiş grubun ve kontrol grubunun verileri birbirleriyle karşılaştırıldı.

Grupların çalışmaya dahil edilme kriterleri açısından

1. Hasta grubun 8-18 yaş arasında olması ve lösemi tedavi sürecinin tamamlanmış olmasına
2. Hasta bilgilendirme ve gönüllü onam formunu okuyup kendi rızası ile kabul etmiş olmasına
3. Herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığın olmamasına
4. Kontrol grubunun 8-18 yaş arasında olmasına ve herhangi bir kronik rahatsızlığı olmamasına dikkat edildi.
5. Hem lösemi tedavisi bitmiş grupta hem de kontrol grubunda 8-12 yaş ve 13-18 yaş gruplarının sayılarının eşit olmasına dikkat edildi.

3.1. Araştırmada İzlenen Yol

Lösemi tedavisi bitmiş olan grup, kontrol için poliklinik başvuruları sırasında bilgilendirilerek, ailelerinden onam formu alındı. Hastalar hakkında sosyodemografik bilgiler hastaların kendilerinden elde edilerek kaydedildi. Sağlıklı kontrol grubundaki katılımcılar ise polikliniğe başvurdıkları sırada çalışma hakkında bilgi verildi ve ailelerinden onam alındı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerin sosyodemografik özellikleri kaydedildi.

Lösemi tedavisi bitmiş grupta ve kontrol grubunda depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesini değerlendiren, Türkiye’de geçerlilik güvenilirlik analizi yapılmış ölçekler kullanıldı. Katılımcılardan okuması iyi olmayanlara, ölçekler anlaşılabacak bir şekilde açıklama yapılarak okundu ve cevapları kaydedildi.

Lösemi tedavisi bitmiş grubun ve kontrol grubunun sonuçları hem kendi içinde hem de birbirleriyle karşılaştırıldı. Ayrıca hastalarda, depresyon ve kaygı düzeyinin yaşam kalitesi ile olan ilişkisi araştırıldı.

3.2. Çalışmada Kullanılan Ölçekler ve Formlar

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan her iki gruba psikiyatrik belirtileri taramak için Türkiye’de geçerlilik güvenilirlik analizi yapılmış Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (EK-1), Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (EK-2), Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (EK-3) kullanıldı. Aynı zamanda hastaların sosyodemografik özelliklerini kaydetmek için Sosyodemografik Form kullanıldı.

3.2.1. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)

Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi ölçeği, 2 ila 18 yaş arasındaki çocukların ve ergenlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini değerlendirmek amacıyla, 15 senelik bir çalışma ile 1999’da oluşturulan bir yaşam kalitesi envanteridir (119). Duygusal sağlık, sosyal işlevsellik ve fiziksel sağlık gibi sağlıklılık durumunu gösteren özellikleri sorgular. Aynı zamanda okul işlevselliğini de sorgular. Üç alanda yapılan bu puanlamadan biri hastanın son bir aydaki fiziksel durumunu gösteren fiziksel sağlık toplam puanıdır (FSTP). Son bir ayda yaşadığı duygusal, sosyal ilişkilerinin ve okul durumunun değerlendirilmesini sağlayan madde puanlarının toplanmasından oluşan psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) hastaları emosyonel yönden değerlendirir. Tüm maddelerin değerlendirilmesinden sonra hesaplanan ölçek toplam puanı (ÖTP) ise hastanın son bir aydaki yaşam kalitesini gösterir (120). Hem sağlıklı çocuklarda hem de hastalıklı çocuklarda kullanılabilen, 23 maddelik bu envanter, okul ve hastane gibi büyük popülasyonlarda da kullanılabilir. Sorulara hemen her zaman olarak cevap verilirse 0, sıklıkla olarak cevap verilirse 25, bazen olarak cevap verilirse 50, nadiren olarak cevap verilirse 75, hiçbir zaman olarak

cevap verilirse 100 puan verilir. ÇİYKÖ toplam puanının yüksek olması, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin de yüksek olduğunu göstermektedir.

3.2.2. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)

Çocuklar için Depresyon Ölçeği, 6 ila 17 yaş arasındaki çocuklarda kullanılabilen, 27 maddeden oluşan bir öz değerlendirme envanteridir. Her madde için üç seçenek bulunur. Hastaya okunarak ya da hasta tarafından okunarak doldurulan bu ölçekte, hastaya soruları son iki haftalık süreye göre cevaplama istenir. Hastalar, “Kendimi arada sırada üzgün hissederim.”, ”Kendimi sık sık üzgün hissederim.” ve “Kendimi her zaman üzgün hissederim.” gibi oluşturulan maddelerden birini seçerler ve her madde için hastaya 0, 1 ya da 2 puan verilir. En yüksek puan 54’tür. Alınan puanın yüksekliği, depresyonun ağırlığını gösterir. Kesim puanı 19 olarak belirlenmiştir (121,122). Bu ölçeğin Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ve patolojik kesim noktası 19 olarak hesaplanmıştır (123).

3.2.3. Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ)

Çocukluk çağındaki kaygı problemlerini taramak için Birmaher ve ark. (1999) (124) tarafından geliştirilen ve Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Çakmakçı (2004) (125) tarafından yapılan bu envanterin hem ebeveynlere hem de çocuklara uygun formu mevcuttur. ÇATÖ’de toplam 41 madde mevcuttur. Bu envanterde, 25 ve üzerinde puan alan hastalarda kaygı bozukluğu açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Ölçek içinde ayrıca Panik Bozukluk (PB)/Somatik Bozukluk (SB), Yaygın Anksiyete Bozukluğu(YAB), Ayrılık Anksiyetesi (AA), Sosyal Anksiyete (SA) ve Okul Korkusu (OK) alt ölçekleri bulunmaktadır.

3.2.4. Sosyodemografik Form

Bu form, çocukların sosyodemografik özellikleriyle ilgili bilgi toplamak amacıyla, çalışmayı yapanlar tarafından oluşturuldu. Formda çocuğun cinsiyeti, yaşı, sosyoekonomik gelir düzeyi, eğitim durumu ve ebeveynlerinin yaşı, çalışıyorsa

mesleğini soran sorular mevcuttur. Hastadan ve ailesinden öğrenilen verilerle doldurulmuştur.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel veri analizlerini değerlendirmek için IBM SPSS Statistics v.24 programı kullanıldı. Çalışmada tüm verilerin tanımlayıcı değerleri (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde) hesaplandı. Lösemi tedavisi biten grup, olgu grubu olarak adlandırıldı. Sağlıklı, herhangi bir kronik hastalığı olmayan grup ise kontrol grubu olarak adlandırıldı. İki grubun sayısal ölçek skorlarının karşılaştırılmasında “t testi” kullanıldı. İki kategorik değişken karşılaştırıldığında “Pearson”, “Ki kare” veya “Fisher’s exact test” kullanıldı. Parametrik olmayan yöntemlerden Mann Whitney U-testi ve Kruskal Wallis H-testi bulgularına yer verildi. Her iki grubun ölçek sonuçları arasındaki ilişki “Spearman korelasyon testi” ile ölçüldü. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.4. Etik Kurul

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 04.03.2021 tarih ve 2021/184 karar numarasıyla onay alındı (EK-4).

4. BULGULAR

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'ne başvuran lösemi tedavisi biten, 8-18 yaş aralığındaki 34 çocuk ve Genel Çocuk Sağlığı Polikliniği'ne başvuran sağlıklı, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, 8-18 yaş aralığında olan 34 çocuk dahil edildi. Lösemi tedavisi biten grup olgu grubu olarak adlandırıldı. Sağlıklı grup ise kontrol grubu olarak adlandırıldı.

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Gruplar yaş ortalamasına göre karşılaştırıldığında olgu grubunun yaş ortalaması $12,5 \pm 2,70$, kontrol grubunun yaş ortalaması $13,26 \pm 2,62$ olarak bulundu (Tablo 13). Yaş ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,245$)

Tablo 13 : Grupların yaş ortalamasına göre karşılaştırılması

	n	Ortalama	$\pm$SD	Min	Max	Medyan	p
Olgu grubu	34	12,50	2,70	8	17	12,5	0,245
Kontrol grubu	34	13,26	2,62	9	17	12,5	

Gruplar cinsiyet özelliklerine göre sınıflandırıldığında, olgu grubunun 17'si (%50) kız, 17'si (%50) erkekti. Kontrol grubunda ise 34 çocuğun 16'sı (%47) kız, 18'i (%53) erkekti. İstatistiksel olarak iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=1,0$).

Diğer sosyodemografik bilgiler karşılaştırıldığında (Tablo 14), olgu ve kontrol grubunun ikamet yeri, eğitim durumu, aile tipi, kardeş sayısı, anne ve baba akrabalığı ve eve giren aylık geliri karşılaştırıldığında iki grup arasında hiçbir parametrede anlamlı bir farklılık bulunmadı. Anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi ve anne çalışma durumu açısından karşılaştırıldığında olgu grubunun daha düşük ebeveyn eğitim düzeyine sahip olduğu ve çoğunda annenin çalışmadığı tespit edildi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,05$).

Tablo 14 : Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik Özellikler		Olgu grubu n=34 sayı (%)	Kontrol grubu n=34 sayı (%)	p
Cinsiyet	Erkek	17 (%50)	18 (%52,9)	1,0
	Kadın	17 (%50)	16 (%47,1)	
İkamet yeri	Köy	6 (%17,6)	3 (%8,8)	0,159
	İlçe	12 (%35,3)	7 (%20,6)	
	İl	16 (%47,1)	24 (%70,6)	
Eğitim durumu	Okumayan	0 (%0)	2 (%5,9)	0,598
	İlköğretim	21 (%61,8)	19 (%55,9)	
	Lise	13 (%38,2)	13 (%38,2)	
Aile tipi	Çekirdek aile	13 (%38,2)	17 (%50)	0,464
	Büyük aile	21 (%61,8)	17 (%50)	
Kardeş sayısı	1-3	13 (%38,2)	16 (%47,1)	0,229
	4-6	10 (%29,4)	13 (%38,2)	
	6 ve üzeri	11 (%32,4)	5 (%14,7)	
Anne-baba akrabalığı	Var	15 (%44,1)	17 (%50)	0,627
	Yok	19 (%55,9)	17 (%50)	
Anne eğitim düzeyi	İlkokul ve altı	30 (%88,2)	21 (%61,8)	0,012
	Lise ve üzeri	4 (%11,8)	13 (%38,2)	
Baba eğitim düzeyi	İlköğretim ve altı	23 (%67,6)	14 (%41,2)	0,028
	Lise ve üzeri	11 (%32,4)	20 (%58,8)	
Anne çalışma durumu	Çalışmıyor	33 (%97,1)	25 (%73,5)	0,017
	Çalışıyor	1 (%2,9)	9 (%26,5)	
Aylık gelir durumu	<2500 TL	20 (%58,8)	19 (%55,9)	0,052
	2500-4000 TL	9 (%26,5)	3 (%8,8)	
	>4000 TL	5 (%14,7)	12 (%35,3)	

Lösemi tedavisinin bitmesinden itibaren üzerinden geçen süre iki yılın altı ve iki yılın üzeri olarak ayrıldığında 8-12 yaş grubunda 11 (%64,7) çocuğun tedavisinin bitmesinin üzerinden iki yıldan daha az süre geçtiği, 6 çocuğun ise iki yıldan fazla süre geçtiğini gördük. 13-18 yaş grubunda ise tedavisinin bitmesinden itibaren iki yıldan az süre geçen hasta sayısı 4 (%23,5), iki yıldan daha fazla süre geçen hasta sayısı 13 (%76,5) olarak tespit edildi. 8-12 yaş aralığında ve 13-18 yaş aralığında tedavinin bitmesinden itibaren geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,038$) (Tablo 15).

Tablo 15 : Olgu grubunda 8-12 yaş ve 13-18 yaş gruplarının tedavi bitim sürelerine göre dağılımı

			8-12 yaş	13-18 yaş	p
Tedavi bitiminden itibaren geçen süre	<2 yıl	n	11	4	0,038
		%	%64,7	%23,5	
	<2 yıl	n	6	13	
		%	%35,3	%76,5	

4.2. Olgu ve kontrol grubunun depresyon düzeylerinin karşılaştırılması

Çocuklar için Depresyon Ölçeği'nde puan yükseldikçe depresyon düzeyi artar. Olgu grubunun ÇDÖ puanı $10\pm6,43$, kontrol grubunun puanı $13,29\pm6,82$ olarak bulundu (Tablo 15). Kontrol grubunun depresyon düzeyi, olgu grubuna göre daha yüksek saptandı ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,038$).

Tablo 16 : Grupların ÇDÖ puanlarının karşılaştırılması

	n	Ortalama	$\pm$ SD	Min	Max	Medyan	p
Olgu grubu	34	10	6,43	1	27	9	0,038
Kontrol grubu	34	13,29	6,82	1	31	12	

Çocuklar için Depresyon Ölçeği'nin 19 olan kesme puanı depresyon için uyarı düzeyini gösterir. Olgu grubunda 4 (%11,8) çocukta, kontrol grubunda ise 6

(17,6) çocukta depresyona eğilim olduğu tespit edildi (Tablo 16). Kontrol grubunda, olgu grubuna göre depresyona eğilim düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,734$).

Tablo 17 : Olgu ve kontrol grubunda depresyona eğilim düzeyinin sayısı ve oranı

		Normal	Depresyon	Toplam	p
Olgu grubu	n	30	4	34	0,734
	%	88,2	11,8	100	
Kontrol grubu	n	28	6	34	
	%	82,4	17,6	100	

4.3. Olgu ve kontrol grubunun kaygı düzeylerinin karşılaştırılması

Olgu ve kontrol gruba uygulanan ÇATÖ puanları incelendiğinde, olgu grubunun toplam puanı $24,9 \pm 12,4$, kontrol grubunun toplam puanı ise $26,5 \pm 12,5$ olarak saptandı. İki grup arasında, panik bozukluk ve somatik yakınmalar, yaygın kaygı bozukluğu, ayrılık kaygısı, sosyal kaygı, okul korkusu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 18 : Olgu ve kontrol grubunun ÇATÖ puanlarının karşılaştırılması

	Olgu grubu		Kontrol grubu		p
	Ortalama	$\pm SD$	Ortalama	$\pm SD$	
Panik Bozukluk ve Somatik Yakınmalar	6,17	4,4	6,7	5,1	0,636
Yaygın Kaygı Bozukluğu	5,4	4,3	5,2	3,5	0,832
Ayrılık Kaygısı	5,5	2,9	6,2	3,2	0,332
Sosyal Kaygı	6,6	3,4	6,3	3,0	0,739
Okul Korkusu	1,2	1,3	1,9	1,9	0,089
Toplam Puan	24,9	12,4	26,5	12,5	0,615

Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği'nin kesme puanı olan 25 puan, kaygı bozukluğu için uyarı düzeyini gösterir. Olgu grubunda 16 (%51,6) çocukta, kontrol grubunda 15 (%44,1) çocukta kaygı bozukluğu riski tespit edildi (Tablo 18). Olgu grubunda kaygıya eğilimi olan çocuk sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Ancak bu ölçüme göre iki grup arasında kaygı puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,808$).

Tablo 19 : Olgu grubunda ve kontrol grubunda kaygı bozukluğu riski yüksek çocukların sayısı ve oranı

		Normal	Kaygılı	Toplam	p
Olgu grubu	n	18	16	34	0,808
	%	48,6	51,6	100	
Kontrol grubu	n	19	15	34	
	%	55,9	44,1	100	

4.4. Olgu ve kontrol grubunun yaşam kalitesi düzeylerinin karşılaştırılması

Çocukluk Çağı Yaşam Kalitesi Ölçeği'ne tabi tutulan her iki grup fiziksel sağlık toplam puanı, psikososyal toplam puanı ve ölçek toplam puanı olarak üç açıdan incelendi. Bu ölçekte yüksek puan, yüksek yaşam kalitesini gösterir. Gruplar bu üç puanlama açısından değerlendirildiğinde fiziksel sağlık toplam puanında olgu grubunun, kontrol grubuna göre yaşam kalitesinin yüksek olduğu ve bu puan türünde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p=0,014$). Ölçek toplam puanı ve okul yaşamı, sosyal yaşam ve duygusal yaşamın değerlendirildiği psikososyal toplam puanı açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 20 : Olgu ve kontrol grubunun ÇİYKÖ puanlarının karşılaştırılması

	Olgu grubu		Kontrol grubu		p
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
FSTP	75,5	15,7	64,7	21,0	0,014
PSTP	70,1	14,4	71,3	17,6	0,765
ÖTP	72,0	13,0	69,0	16,5	0,409

FSTP : Fiziksel Sağlık Toplam Puanı, **PSTP :** Psikososyal Sağlık Toplam Puanı, **ÖTP :** Ölçek Toplam Puanı

Çocukluk Çağı Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin biri 8-12 yaş arasında, diğeri 13-18 yaş arasında olmak üzere iki yaş grubuna uygulanan anket formu mevcuttur. Sosyodemografik açıdan hata payına yer vermemek amacıyla her iki yaş grubundan da eşit sayıda hasta seçildi. İki yaş grubuna uygulanan yaşam kalitesi ölçeğinde, üç puanlama türünde de iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 21 : 8-12 yaş aralığında olgu ve kontrol gruplarının ÇİYKÖ puanlarının karşılaştırılması

	Olgu grubu		Kontrol grubu		p
	n=17		n=17		
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
FSTP	73,8	14,1	69,8	15,9	0,440
PSTP	68,2	14,8	77,5	15,2	0,081
ÖTP	70,2	12,4	74,8	13,1	0,295

FSTP : Fiziksel Sağlık Toplam Puanı, **PSTP :** Psikososyal Sağlık Toplam Puanı, **ÖTP :** Ölçek Toplam Puanı

Anketin uygulandığı bir diğeri yaş grubu olan 13-18 yaş grubunda olgu grubunun, kontrol grubundan daha yüksek fiziksel sağlık toplam puanına sahip olduğu görüldü. Fiziksel sağlık açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,013$). Ancak genel yaşam kalitesi ve psikososyal açıdan yaşam kalitesi arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 21).

Tablo 22 : 13-18 yaş aralığında olgu ve kontrol gruplarının ÇİYKÖ puanlarının karşılaştırılması

	Olgu grubu		Kontrol grubu		p
	n=17		n=17		
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
FSTP	77,2	17,4	59,5	21,4	0,013
PSTP	72,0	14,2	65,1	18,0	0,222
ÖTP	73,8	13,8	63,1	17,9	0,061

FSTP : Fiziksel Sağlık Toplam Puanı, **PSTP :** Psikososyal Sağlık Toplam Puanı, **ÖTP :** Ölçek Toplam Puanı

Olgu grubunun, 8-12 yaş ve 13-18 yaş grubu karşılaştırıldığında her iki grup arasında tüm yaşam kalitesi puanlamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 22).

Tablo 23 : Olgu grubunda 8-12 yaş ve 13-18 yaş gruplarının yaşam kalitesi puanlarının karşılaştırılması

	8-12 yaş		13-18 yaş		p
	n=17		n=17		
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
FSTP	73,8	14,1	77,2	17,4	0,548
PSTP	68,0	14,8	72,0	14,2	0,449
ÖTP	70,2	12,4	73,8	13,8	0,425

FSTP : Fiziksel Sağlık Toplam Puanı, **PSTP :** Psikososyal Sağlık Toplam Puanı, **ÖTP :** Ölçek Toplam Puanı

4.5. Olguların tedavi bitiminden itibaren geçen sürenin depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesine etkisi

Olgu grubuna yönelik olarak sosyodemografik formun sonunda tedavi bittikten sonra üzerinden geçen sağlıklı süre soruldu ve anketlere kaydedildi. Olguların tedavisinin bitmesinden itibaren geçen süre iki yıldan az ve iki yıldan çok olarak sınıflandırıldı. ÇDÖ'nün patolojik kesme puanı olan 19 puana göre

değerlendirildiğinde, tedavinin bitmesinden itibaren geçen sürenin depresyona etkisinin olmadığı saptandı (Tablo 23).

Tablo 24 : Olgu grubunda tedavi bitim süresinin depresyon düzeyine etkisi

		Depresyon		P
		ÇDÖ <19	ÇDÖ ≥19	
Tedavi bitiminden itibaren geçen süre	<2 yıl	1 (%6,7)	14 (%93,3)	0,613
	>2 yıl	3 (%15,8)	16 (%84,2)	

Tedavi bitiminden itibaren geçen süre açısından olgu grubuna uygulanan ÇATÖ'ye göre kaygı düzeyinin kesme puanı 25 olarak belirlenmiştir. Bu puana göre değerlendirdiğimizde, tedavi bitiminden itibaren geçen sürenin kaygı düzeyine etkisinin olmadığı saptandı (Tablo 24).

Tablo 25 : Olgu grubunda tedavi bitiminden itibaren geçen sürenin kaygı düzeyine etkisi

		Kaygı		P
		ÇATÖ <25	ÇATÖ ≥25	
Tedavi bitiminden itibaren geçen süre	<2 yıl	8 (%53,3)	7 (%46,7)	0,730
	>2 yıl	8 (%42,1)	11 (57,9)	

Tedavi bitiminden itibaren geçen sürenin yaşam kalitesi üzerine etkisi değerlendirildiğinde, fiziksel sağlık, psikososyal sağlık ve genel yaşam kalitesi açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 25).

Tablo 26 : Olgu grubunda tedavi bitim süresinin ÇİYKÖ puanı ile ilişkisi

	Tedavi bitiminden itibaren geçen süre				P
	<2 yıl		>2 yıl		
	Ortalama	±SD	Ortalama	±SD	
FSTP	74,3	14,4	76,4	16,9	0,704
PSTP	65,4	15,3	73,8	12,9	0,092
ÖTP	68,5	12,2	74,7	13,3	0,172

FSTP : Fiziksel Sağlık Toplam Puanı, **PSTP :** Psikososyal Sağlık Toplam Puanı, **ÖTP :** Ölçek Toplam Puanı

4.6. Grupların ayrı ayrı depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi düzeylerinin birbiri ile ilişkisi

Olgu grubunun depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi düzeylerinin birbiri ile ilişkisi korelasyon yöntemi ile karşılaştırıldığında ÇATÖ ve ÇİYKÖ toplam puanının birbiri ile negatif ilişkisi olduğu ve bu negatif ilişkinin anlamlı olduğu saptandı ($r=-0,467$, $p=0,005$). Yine ÇDÖ ve ÇİYKÖ toplam puanı karşılaştırıldığında depresyon ve yaşam kalitesinin birbiri ile negatif ilişkisi olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($r=-0,485$, $p=0,004$). ÇDÖ ve ÇATÖ toplam puanı karşılaştırıldığında ise depresyon düzeyi ve kaygı düzeyinin birbiri ile pozitif ilişkisinin olduğu ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($r= -0,464$, $p=0,006$) (Tablo 26).

Bu tabloya göre; olgu grubunun depresyon ve kaygı durumları azaldıkça, yaşam kaliteleri yükselmektedir. Ayrıca olgu grubunun depresyon düzeyi arttıkça kaygı düzeyleri de artmaktadır.

Tablo 27 : Olgu grubunda depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi puanlarının birbiri ile ilişkisi

	n	r	p
ÇİYKÖ puanı ÇATÖ puanı	34	-0,467**	0,005
ÇİYKÖ puanı ÇDÖ puanı	34	-0,485**	0,004
ÇDÖ puanı ÇATÖ puanı	34	0,464**	0,006

Kontrol grubuna uygulanan anketlerin puanları kendi içerisinde korelasyon yöntemi ile karşılaştırıldığında yaşam kalitesinin depresyonla ilişkisinin negatif ve anlamlı olduğu saptandı ($r=-0,827$, $p<0,001$). Kontrol grubuna uygulanan diğer ölçeklerin puanlarının birbiri ile ilişkisi saptanmadı (Tablo 27).

Bu tabloya göre; yaşam kalitesinin artması kaygı düzeyini azaltmaktadır. Diğer karşılaştırmalarda anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 28 : Kontrol grubunda depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi puanlarının birbiri ile ilişkisi

	n	r	p
ÇİYKÖ puanı ÇATÖ puanı	34	-0,312	0,072
ÇİYKÖ puanı ÇDÖ puanı	34	-0,827**	<0,001
ÇDÖ puanı ÇATÖ puanı	34	-0,260	0,137

5. TARTIŞMA

Son yıllarda hematolojik malignitelerin tedavisinde elde edilen uzun süreli sağkalım ve yüksek kür oranları, yaşam kalitesinin önemini belirgin olarak arttırdı. Bundan dolayı hematolojik hastalıklar üzerinde yapılan çalışmalarda yaşam kalitesi analizlerinin yapılması, verilen tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli kriterlerden biri olmaya başladı. Modern tıbbın gelişmesi ile birlikte, akut lösemiye tedavi etmenin, uzun süreli sağkalım veya yüksek oranda kür elde etmenin yeterli olmadığı görüldü. Bu yüzden hastalara iyi bir yaşam kalitesi sağlamak da gerekir. İyi bir yaşam kalitesi için ise hastalarda tedavi alırken ve tedavi sonrasında fiziksel, fonksiyonel, sosyal, duygusal iyilik halinin sağlanması gerekir (6).

Çalışmamızda kullandığımız ÇDÖ, 6-17 yaş arasındaki çocuklara uygulanabilen, 27 maddelik bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Olgu ve kontrol grubuna yönelik uyguladığımız bu ölçekte olgu grubunun depresyon düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu sonucun, lösemiden kurtulanlar ile ilgili yapılan birçok çalışma ile uyumsuz olduğu görüldü.

Çalışmamızın diğer çalışmalarla arasındaki bu uyumsuzluğun sebebinin, çalışmanın yapıldığı tarih itibarıyla tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de mevcut olan COVID-19 pandemisinin, sağlıklı çocuklarda da depresyona yatkınlığı etkilemesinden kaynaklandığı düşünüldü. Yapılan çalışmalar, okul çağındaki çocukların depresyon düzeyinin COVID-19 pandemisinde, normal zamana göre arttığını ortaya koydu (126,127). Wang ve ark. (2020), COVID-19 pandemisi sırasında yaptığı bir araştırmada, araştırmaya katılanların %54’ünde salgına bağlı olarak anksiyete ve depresyon belirtileri gözlenmiştir (128). Ferreira ve ark (2021) yaptığı çalışmada, evde karantinaya alınan bireylerin daha yüksek kaygı ve daha düşük yaşam kalitesi seviyeleri bildirdiğini gösterdi (129). Yılmaz ve ark. (2020) yaptığı bir çalışmada beklenenin aksine COVID-19 döneminde kronik hastalığı olan bireylerin anksiyete ve umutsuzluk düzeylerinin değişmediği tespit edilmiştir (130).

2005-2009 yılları arasında Çocuk Onkoloji Grubu (COG) veritabanına kayıtlı 31 merkezde lösemi tedavisi biten çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada, lösemi

tedavisinin bitmesinden itibaren bir yıl boyunca hastalarda depresyon düzeyinin önemli bir sorun olmaya devam ettiği saptandı. Ayrıca bir yılın sonunda yapılan depresyon puanlamasında, depresyon düzeyinin normal çocukların düzeyine yaklaştığı gösterildi (131). Zebrack ve ark. yaptığı ve çocukluk çağı lösemisi, Hodgkin hastalığı ve Non-Hodgkin lenfomadan kurtulanlarda depresyon düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada hastalıktan kurtulanların, sağlıklı çocuklara göre depresyon düzeyi yüksek bulundu (132).

Hastaların kaygı düzeyini ölçmek amacıyla hastalara ÇATÖ uygulandı. Birmaher ve ark. (1999) (124) geliştirdiği Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasının Çakmakçı (2004) (125) tarafından yapıldığı bu envanter toplamda 41 maddeden oluşur. 25 ve üzeri puan kaygı bozukluğu açısından uyarı niteliği taşır. Bizim çalışmamızda iki grup arasında, panik bozukluk ve somatik yakınmalar, yaygın kaygı bozukluğu, ayrılık kaygısı, sosyal kaygı, okul korkusu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Kesme puanı olan 25 puan üzerinden değerlendirildiğinde de iki grup arasında kaygı bozukluğu uyarı düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda olgu grubunun ÇATÖ toplam puanı $24,9 \pm 12,4$, kontrol grubunun toplam puanı ise $26,5 \pm 12,5$ olarak saptandı. Olgu grubunun toplam kaygı puanı, kontrol grubuna göre düşük saptansa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Kazak ve ark. (1997) yaptığı, 130 katılımcının lösemiden kurtulanlardan, 155 katılımcının sağlıklı kontrol grubundan seçildiği çalışmada, anksiyete bozukluğu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (133). Bauld ve ark. (2003) yaptığı bir çalışmada, hayatta kalanların akranlarından daha az kaygılı oldukları ve ergenlik döneminde karşılaşılan sorunlarla başa çıkmak için kaçınma stratejileri kullanma eğiliminde oldukları gösterildi (134).

Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi, 2 ila 18 yaş arasındaki çocukların sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini değerlendirebilmek amacıyla yaklaşık 15 senelik çalışma sonucunda, 1999 yılında geliştirilmiş bir yaşam kalitesi envanteridir (119). ÇİYKÖ toplam puanının yüksek olması, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin de yüksek olduğunu

gösterir. Çalışmamızda bu ölçek, hem olgu ve kontrol grubunun karşılaştırılması, hem de olgu grubunun 8-12 yaş ve 13-18 yaş gruplarının karşılaştırılması için kullanıldı. Bu parametreler, fiziksel sağlık toplam puanı, psikososyal toplam puanı ve ölçek toplam puanıyla karşılaştırıldı. Fiziksel sağlık alanında olgu grubunun yaşam kalitesi puanı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,013$). Ölçek toplam puanı ve psikososyal sağlık toplam puanında anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmamızla uyumlu olarak, Hollanda’da yapılan bir çalışmada, ALL’den kurtulanlarda, Hollanda normuna göre daha az uyku problemi, daha az depresif semptom ve daha iyi psikososyal yaşam kalitesi bildirildi (135). Bu durumu açıklayan birkaç başa çıkma mekanizması düşünülmüştür. Bunlardan biri, tedavisi biten lösemili hastanın, tedavi sonrası yaşadığı fiziksel veya psikolojik semptomları, lösemiye göre daha hafif olarak değerlendirmesidir (136–138). Kansерli çocuklarda tanımlanan başka bir baş etme stili, inkar, savunmacı olma, küçümseme ve kaçınmayı içeren “baskıcı uyumsal tarz”dır (137,139). Bu durum, lösemi gibi yaşamı tehdit eden bir durumun deneyimi, yaşamın daha iyi değerlendirilmesini sağlayabilecek, kişisel gelişim için bir fırsat olarak düşünülebilir. (140,141).

Vetsch ve ark. (2018) yaptığı bir derlemede, toplamda 4356 tedavisi biten hastanın ve 901 ebeveynin katıldığı 31 çalışma incelendi. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, 13 çalışmada daha kötü yaşam kalitesi, üç çalışmada daha yüksek yaşam kalitesi bulundu. 8 çalışmada ise iki grup arasındaki yaşam kalitesinde fark bulunmadı (142). Çin’de yapılan bir çalışmada, lösemiden kurtulanların yaşam kalitesinin hem toplumdaki çocuklara ve hem de yetişkin olmayan kardeşlerine göre, fiziksel ve psikososyal puanının kötü olduğu gösterildi (143).

Olgu ve kontrol grubundaki çocukların 8-12 yaş ve 13-18 yaş grubu arasındaki yaşam kalitesi düzeyleri de değerlendirildi. Bu karşılaştırmada amaç çocukluk ve adolesan dönemi arasında löseminin yıpratıcı etkisi arasındaki farkı görmektir. Çalışmamızda 8-12 yaş grubunda, olgu ve kontrol grubunun yaşam kalitesi puanlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak 13-18 yaş grubunda olgu grubunun fiziksel sağlık toplam puanı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Olgu grubunu incelediğimizde adolesan yaş grubunda 13 hastanın, lösemi tedavisinin

bitmesinin üzerinden iki yılın üzerinde bir süre geçtiğini gördük. Adolesan grubunun fiziksel sağlık toplam puanının yüksek olmasını tedavinin üzerinden geçen süreyle ilişkilendirebiliriz. Litsenburg ve ark. (2014) yaptığı bir çalışmada tanıdan itibaren geçen sürenin artması, yaşam kalitesindeki iyileşme ile ilişkilendirildi (144).

Gordjin ve ark. (2012) yaşam kalitesini bizimde kullandığımız ölçek olan ÇİYKÖ ile değerlendirdiği bir çalışmada lösemiden kurtulanların, Hollanda normuna göre benzer fiziksel işlevsellik gösterdiğini saptadı (135). Grant ve ark. (2005) lösemiden kurtulan adolesan grubu ile aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuk grubunu karşılaştırdığı bir çalışmada, lösemiden kurtulan grubun yaşam kalitesinin sağlıklı gruba göre düşük olduğunu gösterdi (145).

Lösemi tedavisinin bitmesinden itibaren geçen süre de hastaların yaşam kalitesi açısından önemlidir. Türkiye’de Gülses ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, kanserli hastaların tedavisinin bitmesinden itibaren geçen sürenin yaşam kalitesi ile ilişkili olmadığı ortaya kondu (146). Bizim çalışmamızda da olgu grubunun tedavisinin üzerinden geçen sürenin kesme noktası iki yıl olarak kabul edildi. Tedavisinin bitmesinden itibaren, iki yılın altında ve iki yılın üstünde süre geçen hastaların depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi düzeyleri değerlendirildiğinde, üç karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Olgu grubunun depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi düzeylerinin, Spearmann korelasyon testi ile birbiri ile ilişkisini araştırdık. Bu karşılaştırmada temel amacımız tedavi sonrası ölçtüğümüz depresyon ve kaygı düzeyinin, yaşam kalitesini ne derecede etkilediğini değerlendirmektir. Çalışmamızda uyguladığımız spearman korelasyon testinde, olgu grubundaki çocukların yaşam kaliteleri iyiye gittikçe, depresyon ve kaygı düzeylerinin azaldığı görüldü. Ayrıca olgu grubunun depresyon düzeyi arttıkça, kaygı düzeylerinin de arttığı tespit edildi.

Bursa Uludağ Üniversitesi’nde yapılan bir tez çalışmasında olguların yaşam kalitesi iyiye gittikçe, anlık kaygı durumlarının azaldığı gösterildi (147). Yine Türkiye’de kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada depresyon ve yaşam kalitesi arasında orta düzeyde negatif bir ilişki saptandı (148).

Olgu grubunda olduğu gibi kontrol grubunda da depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi düzeylerinin, Spearmann korelasyon testi ile birbiri ile ilişkisini araştırdık. Kontrol grubunda depresyon düzeyi ve yaşam kalitesi ilişkisinin negatif ve anlamlı olduğu saptandı ($r=-0,827$, $p<0,001$). Hastaların kardeşlerinin kontrol grubu olarak seçildiği bir çalışmada, kardeşlerin fiziksel sağlıkları ve psikososyal durumları olumlu yöne gittikçe yaşam kalite ölçeklerinde olumlu olarak etkilendiği gösterildi (147).

Löseminin belirti ve bulguları, hastanın yaşı, kişilik yapısı, hastalıklara ilişkin deneyim ve düşünceleri, sosyokültürel düzeyi, hastalıkla baş etme süreçleri, hastaya fiziksel, ruhsal ve sosyal desteğin olup olmaması kişiden kişiye değışkenlik gösterir ve yaşam kalitesini etkiler. Tüm bu faktörler, lösemili hastayı takip eden tüm sağlık profesyonellerinin göz önünde bulundurması gereken unsurlardır.

Sonuç olarak; akut lösemilerin tedavi sürecinin bitmesinden sonra takiplerinin, sadece hematolojik açıdan değil, psikososyal açıdan da değerlendirilerek yapılması gerekir. Bu yüzden hastaların tedavi sonrasındaki takip sürecinde, okuldaki öğretmenleri, ebeveynleri ve çocuk psikiyatrisi ile işbirliği yapıp, yaşam kalitesinin arttırılması hedeflenmelidir.

Depresyon ve kaygı düzeyinin artması yaşam kalitesini etkileyeceğinden, depresif belirti gösteren ya da kaygı düzeyi yüksek olan çocukların erken dönemde psikiyatrik destek alması sağlanmalıdır. Takip sürecindeki çocuklara ve ailelerine eğitim verilmesi; çocuğun sosyal ve psikiyatrik açıdan güçlenmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. In: Williams Hematology, Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BC, Kipps TJ, New York: McGraw-Hill Co., 1995, pp:272-98.
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. Nisan 2014;64(2):83-103.
3. Pui C-H, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. Semin Hematol. Temmuz 2013;50(3):185-96.
4. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, vd. Improved Survival for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia Between 1990 and 2005: A Report From the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 10 Mayıs 2012;30(14):1663-9.
5. Gamis AS, Alonzo TA, Perentesis JP, Meshinchi S, COG Acute Myeloid Leukemia Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: acute myeloid leukemia. Pediatr Blood Cancer. Haziran 2013;60(6):964-71.
6. Çetiner, M., Kalaça, S., Ratip, S., Yazgan, Ç., Adıgüzel, C., Kalayoğlu-Beşışık, S., Argon, D., Kaygusuz, I., Aktuğlu, G., Bayık, M., "Quality of Life Assessment of Haematopoietic Stem cell Transplantation patients in İstanbul: a Pilot Study," 30th Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Barcelona, Bone Marrow Transplantation, Vol. XXXIII, 2004.
7. Beksaç M. Akut miyeloid lösemi. Türkiye Klinikleri Hematoloji 2004;2:1-9.
8. Reschad, H., Schilling, V.: Über eine neue Leukämie durch echte übergangsformen (Splenocytenleukämie) und ihre Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zellen. Münch. Med. Wschr. 60, 1981–1984 (1913).

9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton D a. G, Gralnick HR, vd. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. British Journal of Haematology. 1976;33(4):451-8.
10. Evim MS, Demiral M. İlk Bulgusu Cilt Tutulumu Olan Konjenital Lösemi. Güncel Pediatri. 01 Aralık 2012;10(3):103-6.
11. Poplack DG, Morgolin. Management of common cancers of childhood. In: Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology I. Philadelphia: Saunders, 1997:409-504.
12. Lanskowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, 2000;14: 359-411.
13. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute Lymphoblastic leukemia In: Oski FA, Nathan DG editors. Hematology of Infancy and Childhood II. Philadelphia; Saunders, 1993:1249-1353.
14. Mathé G, Rappaport H, O'Connor GT, Torloni H, Organization WH. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues [Internet]. World Health Organization; 1976 [a.yer 06 Mayıs 2021]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41563>
15. Bhojwani D, Yang JJ, Pui C-H. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am. Şubat 2015;62(1):47-60.
16. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiyolojisi. Klinik Gelişim 2007;20:5-12.
17. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. Cancer. 1995;75(8):2186-95.

18. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M, vd. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. *J Clin Oncol*. 01 Haziran 2005;23(16):3742-51.
19. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. Ağustos 2011;61(4):212-36.
20. Pui C-H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, vd. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med*. 25 Haziran 2009;360(26):2730-41.
21. Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, vd. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. Mart 2013;14(3):199-209.
22. Zhao XF, Reitz M, Chen QC, Stass S. Pathogenesis of early leukemia and lymphoma. *Cancer Biomark*. 2010;9(1-6):341-74.
23. Genetic predispositions to childhood leukemia [Internet]. [a.yer 09 Mayıs 2021]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3734905/>
24. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. (Eds PA Pizzo, DG DG):463-97. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
25. Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukemias. Report of the Workshop held in Leuven, Belgium, September 15-17, 1986. Second MIC Cooperative Study Group. *Cancer Genet Cytogenet*. Ocak 1988;30(1):1-15.
26. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, vd. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group

for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. Ekim 1995;9(10):1783-6.

27. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. *J Immunol Methods*. 21 Eylül 2000;243(1-2):59-75.

28. Pui CH, Rivera GK, Hancock ML, Raimondi SC, Sandlund JT, Mahmoud HH, vd. Clinical significance of CD10 expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. Ocak 1993;7(1):35-40.

29. Tsao L, Draoua HY, Osunkwo I, Nandula SV, Murty VVS, Mansukhani M, vd. Mature B-cell acute lymphoblastic leukemia with t(9;11) translocation: a distinct subset of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Modern Pathology*. Temmuz 2004;17(7):832-9.

30. Szczepański T, van der Velden VHJ, van Dongen JJM. Classification systems for acute and chronic leukaemias. *Best Pract Res Clin Haematol*. Aralık 2003;16(4):561-82.

31. Karrman K, Johansson B. Pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2017;56(2):89-116.

32. Belver L, Ferrando A. The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 25 Temmuz 2016;16(8):494-507.

33. Head DR. Classification and differentiation of the acute leukemias. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, Eds: Greer JP, Foerster J, Lukenks JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004, pp:2063-76.

34. Yanada M, Suzuki M, Kawashima K, Kiyoi H, Kinoshita T, Emi N, vd. Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience. *Eur J Haematol*. Mayıs 2005;74(5):418-23.

35. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, vd. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 Mayıs 2016;127(20):2391-405.

36. Bhojwani D, Pei D, Sandlund JT, Jeha S, Ribeiro RC, Rubnitz JE, vd. ETV6-RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: improved outcome with contemporary therapy. *Leukemia*. Şubat 2012;26(2):265-70.

37. Pui C-H, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 08 Nisan 2004;350(15):1535-48.

38. Aricò M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, vd. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 06 Nisan 2000;342(14):998-1006.

39. Trujillo ÁM, Linares A, Sarmiento IC, Trujillo ÁM, Linares A, Sarmiento IC. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina*. Eylül 2016;64(3):417-25.

40. Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M and Biondi A. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Orphanet Encyclopedia*. December 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>.

41. Bleyer WA. Central nervous system leukemia. *Pediatr Clin North Am*. Ağustos 1988;35(4):789-814.

42. MA L, MS S, RE F, N W. Sudan Black B Stain. İçinde: *Lichtman's Atlas of Hematology 2016* [İnternet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [a.yer 16 Mayıs 2021]. Erişim adresi: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1138038939

43. Villatoro V, To M. Cytochemical Testing. 01 Ocak 2021 [a.yer 04 Ekim 2021]; Erişim adresi: <https://med.libretexts.org/@go/page/38840>

44. Viadana E, Bross IDJ, Pickren JW. An Autopsy Study of the Metastatic Patterns of Human Leukemias. OCL. 1978;35(2):87-96.

45. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, vd. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. Ocak 1996;14(1):18-24.

46. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J, vd. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. Klin Padiatr. Aralık 2005;217(6):310-20.

47. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, vd. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. Lancet. 21 Temmuz 2007;370(9583):240-50.

48. Dreyer ZE, Hilden JM, Jones TL, Devidas M, Winick NJ, Willman CL, vd. Intensified chemotherapy without SCT in infant ALL: results from COG P9407 (Cohort 3). Pediatr Blood Cancer. Mart 2015;62(3):419-26.

49. Whitehead VM, Vuchich MJ, Lauer SJ, Mahoney D, Carroll AJ, Shuster JJ, vd. Accumulation of High Levels of Methotrexate Polyglutamates in Lymphoblasts From Children With Hyperdiploid (>50 chromosomes) B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. Blood. 01 Eylül 1992;80(5):1316-23.

50. Kagialis-Girard S, Bertrand Y, Pagès M-P, Manel A-M. Leucémie aiguë lymphoblastique et translocation t(12;21) (p13;q22). Revue Française des Laboratoires. 01 Haziran 2002;2002(344):79-81.

51. Stock W, Estrov Z. Studies of minimal residual disease in acute lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. Aralık 2000;14(6):1289-305, viii-ix.

52. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, Onciu M, Campana D, Cheng C, vd. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia*. Ağustos 2009;23(8):1406-9.

53. Schrappe M, Hunger SP, Pui C-H, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, vd. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 12 Nisan 2012;366(15):1371-81.

54. Silverman LB, Gelber RD, Young ML, Dalton VK, Barr RD, Sallan SE. Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer*. 15 Mart 1999;85(6):1395-404.

55. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr Hematol Malig Rep*. 01 Ekim 2016;11(5):385-94.

56. Panzer-Grümayer ER, Schneider M, Panzer S, Fasching K, Gadner H. Rapid molecular response during early induction chemotherapy predicts a good outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 01 Şubat 2000;95(3):790-4.

57. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, vd. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 15 Haziran 2008;111(12):5477-85.

58. Borowitz MJ, Wood BL, Devidas M, Loh ML, Raetz EA, Salzer WL, vd. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood*. 20 Ağustos 2015;126(8):964-71.

59. Sutton R, Venn NC, Tolisano J, Bahar AY, Giles JE, Ashton LJ, vd. Clinical significance of minimal residual disease at day 15 and at the end of therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. Ağustos 2009;146(3):292-9.

60. Bartram J, Wade R, Vora A, Hancock J, Mitchell C, Kinsey S, vd. Excellent outcome of minimal residual disease-defined low-risk patients is sustained with more than 10 years follow-up: results of UK paediatric acute lymphoblastic leukaemia trials 1997-2003. *Arch Dis Child*. Mayıs 2016;101(5):449-54.
61. Bhatia S, Landier W, Hageman L, Kim H, Chen Y, Crews KR, vd. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 09 Ekim 2014;124(15):2345-53.
62. Inaba H, Pui C-H. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. Kasım 2010;11(11):1096-106.
63. Diouf B, Crews KR, Lew G, Pei D, Cheng C, Bao J, vd. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 24 Şubat 2015;313(8):815-23.
64. Panosyan EH, Grigoryan RS, Avramis IA, Seibel NL, Gaynon PS, Siegel SE, vd. Deamination of glutamine is a prerequisite for optimal asparagine deamination by asparaginases in vivo (CCG-1961). *Anticancer Res*. Nisan 2004;24(2C):1121-5.
65. Cremer P, Lakomek M, Beck W, Prindull G. The effect of L-asparaginase on lipid metabolism during induction chemotherapy of childhood lymphoblastic leukaemia. *Eur J Pediatr*. Ocak 1988;147(1):64-7.
66. Priest JR, Ramsay NK, Bennett AJ, Krivit W, Edson JR. The effect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. Haziran 1982;100(6):990-5.
67. Cetin M, Yetgin S, Kara A, Tuncer AM, Günay M, Gümrük F, vd. Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Med*. 1994;25(3-4):219-29.

68. Anthracyclines and Anthracenedione - Cancer Chemotherapy & Biotherapy: Principles & Practices, 4th Edition [Internet]. [a.yer 14 Temmuz 2021]. Erişim adresi: <https://doctorlib.info/oncology/biotherapy/18.html>

69. da Silva CP, de Oliveira CR, da Conceição M, de Lima P. Apoptosis as a mechanism of cell death induced by different chemotherapeutic drugs in human leukemic T-lymphocytes. *Biochem Pharmacol.* 17 Mayıs 1996;51(10):1331-40.

70. Henze G, Fengler R, Reiter A, Ritter J, Riehm H. Impact of early intensive reinduction therapy on event-free survival in children with low-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematol Blood Transfus.* 1990;33:483-8.

71. Riehm H, Gadner H, Henze G, Kornhuber B, Lampert F, Niethammer D, vd. Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Haematol Blood Transfus.* 1990;33:439-50.

72. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, vd. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood.* 01 Kasım 1994;84(9):3122-33.

73. Levinsen M, Taskinen M, Abrahamsson J, Forestier E, Frandsen TL, Harila-Saari A, vd. Clinical features and early treatment response of central nervous system involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* Ağustos 2014;61(8):1416-21.

74. Evans AE, Gilbert ES, Zandstra R. The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. (Children's Cancer Study Group A). *Cancer.* Ağustos 1970;26(2):404-9.

75. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, vd. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* Şubat 2010;24(2):255-64.

76. Mitchell C, Richards S, Harrison CJ, Eden T. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-2001. *Leukemia*. Şubat 2010;24(2):406-18.

77. Howlader: SEER kanser istatistikleri incelemesi, 1975–2009... - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 26 Ağustos 2021]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=2012&author=N+Howlader&author=AM+Noone&author=M+Krapcho&title=SEER+Cancer+Statistics+Review%2C+1975%E2%80%932009+%28Vintage+2009+Populations%29

78. Cripe LD. Adult acute leukemia. *Curr Probl Cancer*. Şubat 1997;21(1):1-64.

79. Bizzozero OJ, Johnson KG, Ciocco A. Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964. I. Distribution, incidence and appearance time. *N Engl J Med*. 19 Mayıs 1966;274(20):1095-101.

80. Brandt L, Nilsson PG, Mitelman F. Occupational exposure to petroleum products in men with acute non-lymphocytic leukaemia. *Br Med J*. 04 Mart 1978;1(6112):553.

81. Fiegl M. Handbook of Acute Leukemia. *Handb Acute Leuk*. 2016;3–13.

82. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 15 Ağustos 2005;104(4):788-93.

83. Nebgen DR, Rhodes HE, Hartman C, Munsell MF, Lu KH. Abnormal Uterine Bleeding as the Presenting Symptom of Hematologic Cancer. *Obstet Gynecol*. Ağustos 2016;128(2):357-63.

84. Daly PA, Schiffer CA, Wiernik PH. Acute promyelocytic leukemia--clinical management of 15 patients. *Am J Hematol*. 1980;8(4):347-59.

85. Ratnam KV, Khor CJ, Su WP. Leukemia cutis. *Dermatol Clin*. Nisan 1994;12(2):419-31.

86. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 06 Ekim 2011;118(14):3785-93.

87. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, vd. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 15 Aralık 2002;100(13):4325-36.

88. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 05 Ocak 2012;119(1):34-43.

89. Pui C-H, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;118-45.

90. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, vd. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26 Ocak 2017;129(4):424-47.

91. Gibson BES, Wheatley K, Hann IM, Stevens RF, Webb D, Hills RK, vd. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia*. Aralık 2005;19(12):2130-8.

92. Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, vd. Treatment stratification based on initial in vivo response in acute myeloid leukaemia in children without Down's syndrome: results of NOPHO-AML trials. *Br J Haematol*. Temmuz 2003;122(2):217-25.

93. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, Tabuchi K, Kigasawa H, Tsuchida M, vd. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome

in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 20 Ağustos 2009;27(24):4007-13.

94. Hasle H. A critical review of which children with acute myeloid leukaemia need stem cell procedures. *Br J Haematol*. Temmuz 2014;166(1):23-33.

95. Dahl GV, Simone JV, Hustu HO, Mason C. Preventive central nervous system irradiation in children with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer*. Kasım 1978;42(5):2187-92.

96. Chow EJ, Liu W, Srivastava K, Leisenring WM, Hayashi RJ, Sklar CA, vd. Differential effects of radiotherapy on growth and endocrine function among acute leukemia survivors: a childhood cancer survivor study report. *Pediatr Blood Cancer*. Ocak 2013;60(1):110-5.

97. Kadan-Lottick NS, Zeltzer LK, Liu Q, Yasui Y, Ellenberg L, Gioia G, vd. Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. *J Natl Cancer Inst*. 16 Haziran 2010;102(12):881-93.

98. Adès L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapusan S, vd. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 04 Mart 2010;115(9):1690-6.

99. Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr*. Şubat 2016;28(1):12-8.

100. Christiansen JR, Kanellopoulos A, Lund MB, Massey R, Dalen H, Kiserud CE, vd. Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. Ağustos 2015;62(8):1437-43.

101. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and

implications for long-term cardiac health. *Expert Rev Hematol.* Nisan 2011;4(2):185-97.

102. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol.* Ağustos 1998;25(4 Suppl 10):72-85.

103. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol.* Nisan 2002;13(4):503-12.

104. Sklar CA, Constine LS. Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 Mart 1995;31(5):1113-21.

105. Howard SC, Pui C-H. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev.* Aralık 2002;16(4):225-43.

106. Mills J, Bonner A, Francis K. The development of constructivist grounded theory. *Uluslararası Niteliksel Yöntemler Dergisi.* 2006;5(1 acil-):25-35.

107. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, McNeil E, Stovall M, Gurney JG, vd. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 20 Kasım 2006;24(33):5277-82.

108. Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, Bowers DC, Yeaton-Massey A, Raber SH, vd. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 10 Ocak 2010;28(2):324-31.

109. Harten G, Stephani U, Henze G, Langermann HJ, Riehm H, Hanefeld F. Slight impairment of psychomotor skills in children after treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr.* 01 Ağustos 1984;142(3):189-97.

110. Kohler JA, Moon RJ, Sands R, Doherty LJ, Taylor PA, Cooper C, vd. Selective reduction in trabecular volumetric bone mineral density during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone*. Ekim 2012;51(4):765-70.

111. Watsky MA, Carbone LD, An Q, Cheng C, Lovorn EA, Hudson MM, vd. Bone turnover in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. Ağustos 2014;61(8):1451-6.

112. World Health Organization. The constitution of the WHO. *WHO Chronicle*, 1947; 1: 29.

113. Karamustafalıoğlu O, Yumrukçal H. Depression and anxiety disorders. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*. 2011;45(2):65-74.

114. Kashani JH, Carlson GA, Beck NC, Hoeper EW, Corcoran CM, McAllister JA, vd. Depression, depressive symptoms, and depressed mood among a community sample of adolescents. *The American Journal of Psychiatry*. 1987;144(7):931-4.

115. Akçali A, Altındağ A, Geyik S, Cansel N. Epilepsi hastalarında yaşam kalitesi, depresyon, anksiyette ve çok boyutlu algılanan sosyal destek. [Quality of life, depression, anxiety and multidimensional perceived social support in patients with epilepsy.]. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2009;46(3):91-7.

116. Spence SH. A measure of anxiety symptoms among children. *Behav Res Ther*. Mayıs 1998;36(5):545-66.

117. Dougherty LR, Tolep MR, Bufferd SJ, Olino TM, Dyson M, Traditi J, vd. Preschool anxiety disorders: Comprehensive assessment of clinical, demographic, temperamental, familial, and life stress correlates. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2013;42(5):577-89.

118. Chiu A, Falk A, Walkup JT. Anxiety Disorders Among Children and Adolescents. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. Ocak 2016;14(1):26-33.

119. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. Şubat 1999;37(2):126-39.
120. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. Ağustos 2001;39(8):800-12.
121. Kovacs M. Children's depression inventory (CDI). Multi-Health System Toronto; 2003.
122. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatr*. Şubat 1981;46(5-6):305-15.
123. Öy, B. (1991). Çocuklar için depresyon ölçeği: Geçerlik ve güvenirlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2(2), 132-136.
124. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, vd. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Nisan 1997;36(4):545-53.
125. Karaceylan Çakmakçı F. Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği geçerlik ve güvenirlik çalışması. Unpublished Expertise Thesis, Department of child and adolescent psychiatry Kocaeli University, Faculty of Medicine, Kocaeli. 2004.
126. COVID-19 Pandemisinin Okul Çağı Çocuklarında Anksiyete ve Depresif Belirtiler Üzerindeki Etkileri [İnternet]. [a.yer 23 Eylül 2021]. Erişim adresi: <http://cerrahpasamedj.org/tr/covid-19-pandemisinin-okul-cagi-cocuklarinda-anksiyete-ve-depresif-belirtiler-uzerindeki-etkileri-131013>
127. Courtney D, Watson P, Battaglia M, Mulsant BH, Szatmari P. COVID-19 Impacts on Child and Youth Anxiety and Depression: Challenges and Opportunities. *Can J Psychiatry*. 01 Ekim 2020;65(10):688-91.

128. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, vd. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 06 Mart 2020;17(5):E1729.

129. Ferreira LN, Pereira LN, da Fé Brás M, Ilchuk K. Quality of life under the COVID-19 quarantine. *Qual Life Res*. 01 Mayıs 2021;30(5):1389-405.

130. Yilmaz Z, İstemihan F, Arayıcı S, Yilmaz S, Güloğlu B. COVID-19 Pandemi Sürecinde Bireylerdeki Anksiyete ve Umutsuzluk Düzeylerinin İncelenmesi. *Kriz Dergisi*. 30 Aralık 2020;28(3):135-50.

131. Myers RM, Balsamo L, Lu X, Devidas M, Hunger SP, Carroll WL, vd. A prospective study of anxiety, depression, and behavioral changes in the first year after a diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 01 Mayıs 2014;120(9):1417-25.

132. Zebrack BJ, Zeltzer LK, Whitton J, Mertens AC, Odom L, Berkow R, vd. Psychological Outcomes in Long-Term Survivors of Childhood Leukemia, Hodgkin's Disease, and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatrics*. 01 Temmuz 2002;110(1):42-52.

133. Kazak AE, Barakat LP, Meeske K, Christakis D, Meadows AT, Casey R, vd. Posttraumatic stress, family functioning, and social support in survivors of childhood leukemia and their mothers and fathers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1997;65(1):120-9.

134. BAULD C, ANDERSON V, ARNOLD J. Psychosocial aspects of adolescent cancer survival. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 01 Nisan 1998;34(2):120-6.

135. Gordijn MS, van Litsenburg RR, Gemke RJ, Huisman J, Bierings MB, Hoogerbrugge PM, vd. Sleep, fatigue, depression, and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. Mart 2013;60(3):479-85.

136. Visser MR, Smets EM, Sprangers MA, de Haes HJ. How response shift may affect the measurement of change in fatigue. *J Pain Symptom Manage*. Temmuz 2000;20(1):12-8.

137. Jurbergs N, Long A, Hudson M, Phipps S. Self-report of somatic symptoms in survivors of childhood cancer: effects of adaptive style. *Pediatr Blood Cancer*. Temmuz 2007;49(1):84-9.

138. Sprangers MA, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med*. Haziran 1999;48(11):1507-15.

139. Phipps S, Steele R. Repressive Adaptive Style in Children With Chronic Illness. *Psychosomatic Medicine*. Şubat 2002;64(1):34.

140. O'Leary TE, Diller L, Recklitis CJ. The effects of response bias on self-reported quality of life among childhood cancer survivors. *Qual Life Res*. Eylül 2007;16(7):1211-20.

141. Michel G, Taylor N, Absolom K, Eiser C. Benefit finding in survivors of childhood cancer and their parents: further empirical support for the Benefit Finding Scale for Children. *Child Care Health Dev*. Ocak 2010;36(1):123-9.

142. Vetsch J, Wakefield CE, Robertson EG, Trahair TN, Mateos MK, Grootenhuis M, vd. Health-related quality of life of survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *Quality of Life Research*. 01 Haziran 2018;27(6):1431-43.

143. Chiou S-S, Jang R-C, Liao Y-M, Yang P. Health-related quality of life and cognitive outcomes among child and adolescent survivors of leukemia. *Supportive Care in Cancer*. 01 Aralık 2010;18(12):1581-7.

144. van Litsenburg RRL, Huisman J, Pieters R, Verhaak C, Kaspers GJL, Gemke RBBJ. Determinants of quality of life during induction therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer*. 01 Aralık 2014;22(12):3235-42.

145. Grant J, Cranston A, Horsman J, Furlong W, Barr N, Findlay S, vd. Health status and health-related quality of life in adolescent survivors of cancer in childhood. Journal of Adolescent Health. 01 Mayıs 2006;38(5):504-10.

146. Gülses S, Yıldırım ZK, Büyükavcı M. Kanserli çocukların ve anne-babalarının yaşam kalitesi diğer hastalardan farklı mı? 2014;8.

147. Aşut Ç. Lösemi tedavisi görmüş çocuklarda yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeyleri. 2014.

148. Nilay DEMİR GÖL,Rabia HACIHASANOĞLU AŞILAR . Kemoterapi Alan Kanserli Hastalarda Depresyon ve Yaşam Kalitesinin Belirlenmesi . Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi . 2017.

EK-1

**ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ ERGEN FORMU
(13-18 YAŞ)**

Ad Soyad :

Tarih :

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Ergen Değerlendirme Formu (13-18 yaş)

Bir sonraki sayfada senin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır. Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin senin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer senin için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer senin için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer senin için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer senin için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer senin için hemen her zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.
Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsan lütfen yardım iste.

Son bir ay içinde aşağıdakiler senin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir	0	1	2	3	4
2. Koşmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
7. Bir yerim acır ya da ağrır	0	1	2	3	4
8. Enerjim azdır	0	1	2	3	4

Duygularımla ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissedirim	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşarım	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler	0	1	2	3	4
3. Yaşıtlarım benimle alay eder	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarımla oyun oynarken geri kalırım	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unuturum	0	1	2	3	4
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim	0	1	2	3	4
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4

EK-2

Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği

Adı
Tarih:

Soyadı:

Cinsiyeti:

Doğum Tarihi:

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatlice okuyunuz. Her grup için, bugün dahil son iki hafta içinde size en uygun olan cümlenin yanındaki sayıya çarpı (X) işareti koyunuz.

- A**
1. Kendimi arada sırada üzgün hissedirim.
 2. Kendimi sık sık üzgün hissedirim.
 3. Kendimi her zaman üzgün hissedirim.
- B**
1. İşlerim hiçbir zaman yolunda gitmeyecek.
 2. İşlerimin yolunda gidip gitmeyeceğinden emin değilim.
 3. İşlerim yolunda gidecek.
- C**
1. İşlerimin çoğunu doğru yaparım.
 2. İşlerimin birçoğunu yanlış yaparım.
 3. Her şeyi yanlış yaparım.
- D**
1. Birçok şeyden hoşlanırım.
 2. Bazı şeylerden hoşlanırım.
 3. Hiçbir şeyden hoşlanma
- E**
1. Her zaman kötü bir çocuğum.
 2. Çoğu zaman kötü bir çocuğum.
 3. Arada sırada kötü bir çocuğum.

- F 1. Arada sırada başıma kötü bir şeylerin geleceğini düşünürüm.
2. Sık sık başıma kötü bir şeylerin geleceğinden endişelenirim.
3. Başıma çok kötü şeylerin geleceğinden eminim.
- G 1. Kendimden nefret ederim.
2. Kendimi beğenmem.
3. Kendimi beğenirim.
- H 1. Bütün kötü şeyler benim hatam.
2. Kötü şeylerin bazıları benim hatam.
3. Kötü şeyler genellikle benim hatam değil.
- İ 1. Kendimi öldürmeyi düşünmem.
2. Kendimi öldürmeyi düşünürüm ama yapamam.
3. Kendimi öldürmeyi düşünüyorum.
- İ 1. Her gün içimden ağlamak gelir.
2. Birçok günler içimden ağlamak gelir.
3. Arada sırada içimden ağlamak gelir.
- J 1. Her şey her zaman beni sıkır.
2. Her şey sık sık beni sıkır.
3. Her şey arada sırada beni sıkır.
- K 1. İnsanlarla beraber olmaktan hoşlanırım.
2. Çoğu zaman insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmam.
3. Hiçbir zaman insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmam.
- L 1. Herhangi bir şey hakkında karar vermem.
2. Herhangi bir şey hakkında karar vermek zor gelir.
3. Herhangi bir şey hakkında kolayca karar veririm.

- M
1. Güzel / yakışıklı sayılırım.
 2. Güzel / yakışıklı olmayan yanlarım var.
 3. Çirkinim.
- N
1. Okul ödevlerimi yapmak için her zaman kendimi zorlarım.
 2. Okul ödevlerimi yapmak için çoğu zaman kendimi zorlarım.
 3. Okul ödevlerimi yapmak sorun değil.
- O
1. Her gece uyumakta zorluk çekerim.
 2. Birçok gece uyumakta zorluk çekerim.
 3. Oldukça iyi uyurum.
- Ö
1. Arada sırada kendimi yorgun hissederim.
 2. Birçok gün kendimi yorgun hissederim.
 3. Her zaman kendimi yorgun hissederim.
- P
1. Hemen her gün canım yemek istemez.
 2. Çoğu gün canım yemek istemez.
 3. Oldukça iyi yemek yerim.
- R
1. Ağrı ve sızılardan endişe etmem.
 2. Çoğu zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
 3. Her zaman ağrı ve sızılardan endişe ederim.
- S
1. Kendimi yalnız hissetmem.
 2. Çoğu zaman kendimi yalnız hissederim.
 3. Her zaman kendimi yalnız hissederim.
- T
1. Birçok arkadaşım var.
 2. Birçok arkadaşım var ama daha fazla olmasını isterim.
 3. Hiç arkadaşım yok.

- U
1. Okul başarıım iyi.
 2. Okul başarıım eskisi kadar iyi değil.
 3. Eskiden iyi olduğum derslerde çok başarısızım.
- Ü
1. Hiçbir zaman diğer çocuklar kadar iyi olamıyorum.
 2. Eğer istersem diğer çocuklar kadar iyi olurum.
 3. Diğer çocuklar kadar iyi olurum.
- V
1. Kimse beni sevmez.
 2. Beni seven insanların olup olmadığından emin değilim.
 3. Beni seven insanların olduğundan eminim.
- Y
1. Bana söyleneni genellikle yaparım.
 2. Bana söyleneni çoğu zaman yaparım.
 3. Bana söyleneni hiçbir zaman yapmam.
- Z
1. İnsanlarla iyi geçinirim.
 2. İnsanlarla sık sık kavga ederim.
 3. İnsanlarla her zaman kavga ederim.

EK-3

Çocukluk Çağı Anksiyete Tarama Ölçeği (ÇATÖ)

Çocuk Formu (8 yaş ve büyük)

Aşağıda insanların kendini nasıl hissettiklerini tanımlayan ifadeler bulunmaktadır. Her ifadeyi dikkatlice okuyun ve sizin için doğru olan seçeneğe (“doğru değil ya da nadiren doğru” ya da “bazen ya da kısmen doğru” ya da “çok doğru ya da çoğu kez doğru” olduğuna) karar verin.

Şu an ya da son 3 ayı göz önüne alarak sana en çok uyan seçeneğin altındaki kutuyu karalayın. Bazı ifadeler sizi ilgilendirmese de mümkün olduğunca her ifade için bir yanıt verin.

	0 Doğru değil ya da nadiren doğru	1 Bazen ya da kısmen doğru	2 Çok doğru ya da çoğu kez doğru
1. Çocuğum korktuğu zaman nefes almakta zorlanır.			
2. Çocuğumun okulda başı ağrır.			
3. Çocuğum fazla tanımadığım insanlarla birlikte olmaktan hoşlanmaz.			
4. Çocuğum ev dışında bir yerde uyuduğunda korkar.			
5. Çocuğum diğer insanların kendisini sevip sevmediğinden endişe (kaygı) duyar.			
6. Çocuğum korktuğumda bayılacak gibi hisseder.			
7. Çocuğum gergindir (huzursuzdur).			
8. Çocuğum nereye gitsem (sanki gölgem gibi) beni izler.			
9. İnsanlar çocuğuma gergin (huzursuz) göründüğünü söyler.			
10. Çocuğum fazla tanımadığı insanlarla birlikteyken kendini gergin (huzursuz) hisseder.			
11. Çocuğumun okulda karnı ağrır.			
12. Çocuğum korktuğumda delirecekmiş gibi hisseder.			
13. Çocuğum yalnız uyumaktan korkar.			
14. Çocuğum diğer çocuklar kadar iyi olup olmadığı konusunda endişelenir (kaygılanır).			
15. Çocuğum korktuğumda çevresindekileri gerçek değilmiş gibi hisseder.			

16. Çocuğum anne ve babasına kötü şeylerin olduğu kabuslar görür.			
17. Okula gitmek konusunda endişelenirim (kaygılanırım).			
18. Korktuğumda kalbim hızlı çarpar.			
19. Titremelerim olur.			
20. Başıma kötü şeylerin geldiğı kabuslar görürüm.			
21. İşlerin benim için yolunda gidip gitmeyeceğı konusunda endişe (kaygı) duyarım.			
22. Korktuğumda çok terlerim.			
23. Endişeli (kaygılı) biriyim.			
24. Hiçbir nedeni olmayan (sebepsiz) korkularım var.			
25. Evde yalnız kalmaktan korkarım.			
26. Fazla tanımadığım insanlarla konuşmakta zorlanırım.			
27. Korktuğum zaman boğulacakmış gibi hissedirim.			
28. İnsanlar çok fazla endişelendiğimi (kaygılandığımı) söyler.			
29. Ailemden uzakta olmaktan hoşlanmam.			
30. Sıkıntı (ya da panik) atakları geçireceğimden korkarım.			
31. Annemin ve babamın başına kötü bir şeyler gelmesinden korkarım.			
32. Fazla tanımadığım insanlarla birlikteyken çekingen (utangaç) olurum.			
33. Gelecekte neler olacağı konusunda endişelenirim (kaygılanırım).			
34. Korktuğumda kusacakmış gibi hissedirim.			
35. İşleri ne kadar iyi yaptığım konusunda endişelenirim (kaygılanırım).			
36. Okula gitmekten korkarım.			
37. Olmuş bitmiş şeyler için endişelenirim (kaygılanırım).			
38. Korktuğumda başım döner.			
39. Diğer çocuklarla veya yetişkinlerle beraberken ve onlar beni izlerken bir şeyler yapmam gerektiğinde (örneğin: sesli okumak, konuşmak, bir oyun oynamak) gergin (huzursuz) olurum.			
40. Bir partiye, eğlenceye (dansa) ya da fazla tanımadığım insanların olacağı herhangi bir yere gideceğim zaman gergin (huzursuz) olurum.			
41. Çekingen (utangaç) biriyim.			