



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİ TANILI ÇOCUKLARDA
TEDAVİ AşAMALARININ
PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSE ETKİSİ

Dr. Ferahnur KARAMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA / 2024



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BURSA YÜKSEK İHTİSAS

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİ TANILI ÇOCUKLARDA

TEDAVİ AşAMALARININ

PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKSE ETKİSİ

Dr. Ferahnur KARAMAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif Güler Kazancı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA / 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİLERİ	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Risk Faktörleri	3
2.1.3. Sınıflandırılması.....	3
2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ	4
2.2.1. Giriş.....	4
2.2.2. Akut Lenfoblastik Lösemilerin Sınıflandırılması	5
2.2.3. Klinik Bulgular ve Tanı.....	7
2.2.4. Akut Lenfoblastik Lösemide Prognostik Özellikler ve Risk Grupları	8
2.2.5. Tedavi.....	9
2.3. AKUT MİYELOİD LÖSEMİ	10
2.3.1. Giriş.....	11
2.3.2. Akut Miyeloid Lösemilerin Sınıflandırılması	11
2.3.3. Klinik Bulgular ve Tanı.....	12
2.3.4. Akut Miyeloid Lösemide Prognostik Özellikler ve Risk Grupları	12
2.3.5. Tedavi.....	14

2.4. PROGNOTİK NUTRİSYONEL İNDEKS.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
3.1. VERİLERİN TOPLANMA SÜRECİ.....	16
3.2. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ	16
3.3. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ	17
3.4. OLGULARIN İNCELENMESİ.....	17
3.5. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	20
3.6. ETİK KURUL ONAYI.....	21
3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI	21
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	21
4. BULGULAR	23
4.1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINA AİT ANALİZLER ...	23
4.1.1. Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Olup Tedaviye Yanıtlı Hastaların Analizleri.....	24
4.1.2. Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Olup Tedaviye Yanıtsız Hastaların Analizleri.....	43
4.2. AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINA AİT ANALİZLER.....	56
4.2.1. Akut Miyeloid Lösemi Tanılı Olup Tedaviye Yanıtlı Hastaların Analizleri	58
4.2.2. Akut Miyeloid Lösemi Tanılı Olup Tedaviye Yanıtsız Hastaların Analizleri.....	68
4.3. PROGNOTİK LENFOBLASTİK İNDEKS ANALİZLERİ	72
4.3.1. Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Olup Tedaviye Yanıtlı Hastaların Prognostik Lenfoblastik İndeks Analizleri.....	72
4.3.2. Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Olup Tedaviye Yanıtsız Hastaların Prognostik Lenfoblastik İndeks Analizleri.....	79

5. TARTIşMA.....	85
6. SONUÇLAR.....	89
KAYNAKLAR.....	94



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamlamakta olduğum bu günlerde geriye dönüp geçen zamana baktığımda uzun, yorucu, pek çok fedakârlıkları barındıran bir süreç görüyorum. Bu sürecin sonunda kendime dönüp baktığımda azimle hedeflerine odaklanan, hedefine ulaşabilmek için öz değerlerinden asla taviz vermeden mücadele edip var gücüyle ve yılmadan çalışan, bu uğurda çocukluk yıllarını ve gençliğinin başındaki o güzel günleri feda eden; ancak özgüveni tam, yaşamının ve yaşatmanın verdiği mutlulukla dolu genç bir hekim görüyorum. Bu genç hekimin yetişmesinde, asıl mutfak kısmında yer alan, bu uzun yolculukta karşıma çıkan her zorlukta beni motive edip hedeflerime odaklanmamı sağlayan, gece gündüz demeden her zaman ve her koşulda yaşamlarını sadece bana göre planlayarak kendi hayatlarını bana adayan, bir anne-babanın yapabileceğinden çok daha fazlasını yapan, bugünkü Ferahnur KARAMAN'ın asıl mimarları canım annem Emine KARAMAN ve canım babam Muhammed KARAMAN'a,

Küçüklüğümde bugüne kadar bana her zaman güvenen, sevgisini bana her koşulda en güzel şekilde hissettiren, bugün özgüvenim tamsa bunda büyük paylardan biri kendisine ait olan, tüm desteği, içtenliği ve samimiyetiyle, yapmış olduğu dualarla hep yanımda olan canım dedeciğim Sami YILDIRIM'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan; bugünkü bilgi, donanım ve olgunluk düzeyime ulaşmamda katkıları olan tüm hocalarıma,

Tezimi hazırlama sürecimde tüm yoğunluğuna rağmen elinden geldiğince bana destek olmaya çalışan, samimiyetiyle, hayata dair verdiği nasihatlerle bende önemli yeri olan çok değerli hocam Doç. Dr. Elif GÜLER KAZANCI'ya,

Asistanlık eğitimim süresince aktarmış oldukları bilgi ve tecrübeleriyle mesleki ve akademik anlamda önemli katkılar sunan, başarılarıyla örnek aldığım kıymetli hocalarıma,

Asistanlık hayatımızı, zorlu çalışma koşullarımızı keyifli kılan, birlikte ve omuz omuza çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma canıgönülden teşekkürü bir borç biliyorum.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

ALT: Alanin Aminotransferaz

AML: Akut Miyeloid Lösemi

AST: Aspartat Aminotransferaz

BFM: Berlin- Frankfurt- Münster

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BUN: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Azotu)

CALLA: Common Leukemia Associated Antigen (Yaygın Lösemi İlişkili Antijen)

CD: Cluster of Differentiation (Yüzey Farklılaşma Antijenleri)

COG: Childrens Oncology Group (Çocuk Onkoloji Grubu)

DNA: Deoksiribonükleik Asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FAB: French, American, British (Fransız, Amerikan, İngiliz)

HR: High Risk Group (Yüksek Risk Grubu)

IR: Intermediate Risk Group (Orta Risk Grubu)

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MLL: Mixed Lineage Leukemia (Karışık Soy Lösemi)

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

PLI: Prognostic Lymphoblastic Index (Prognostik Lenfoblastik İndeks)

PNI: Prognostic Nutritional Index (Prognostik Nutrisyonel İndeks)

SR: Standard Risk Group (Standart Risk Grubu)

RT: Radyoterapi

JMML: Juvenil Miyelomonositik Lösemi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Akut lenfoblastik lösemi hastalarının demografik ve klinik özellikleri	23
Tablo 2. Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların tanı anındaki prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle tedavi yanıtı arasındaki ilişki	24
Tablo 3. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	25
Tablo 4. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	26
Tablo 5. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analiziyle belirlenmesi	27
Tablo 6. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	28
Tablo 7. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	29
Tablo 8. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi	30
Tablo 9. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 15. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	31
Tablo 10. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 15. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	32
Tablo 11. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 33. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	34

Tablo 12. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 33. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	35
Tablo 13. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol M öncesinde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	36
Tablo 14. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol M öncesinde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	37
Tablo 15. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol II öncesinde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	38
Tablo 16. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol II öncesinde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	39
Tablo 17. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol II sonunda prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	41
Tablo 18. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol II sonunda prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	42
Tablo 19. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	43
Tablo 20. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	44
Tablo 21. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi	45
Tablo 22. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	46

Tablo 23. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	46
Tablo 24. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi	48
Tablo 25. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 15. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	48
Tablo 26. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 15. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	50
Tablo 27. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 33. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	51
Tablo 28. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 33. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	52
Tablo 29. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol M öncesinde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	53
Tablo 30. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol II öncesinde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	54
Tablo 31. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol II öncesi prognostik nutrisyonel indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi	55
Tablo 32. Akut miyeloid lösemi hastalarının demografik ve klinik özellikleri	57
Tablo 33. Akut miyeloid lösemi tanılı hastaların tanı anındaki prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle tedavi yanıtları arasındaki ilişki	58

Tablo 34. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	59
Tablo 35. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	60
Tablo 36. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 28. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	61
Tablo 37. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 28. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	62
Tablo 38. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 28. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analiziyle belirlenmesi	63
Tablo 39. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 42. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	64
Tablo 40. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 42. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	65
Tablo 41. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin sonunda prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	66
Tablo 42. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavi sonunda prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	67
Tablo 43. Tedaviye yanıtı olmayan akut miyeloid lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleri	68
Tablo 44. Tedaviye yanıtı olmayan akut miyeloid lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	69
Tablo 45. Tedaviye yanıtı olmayan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 28. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	70

Tablo 46. Tedaviye yanıtı olmayan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 28. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	71
Tablo 47. Akut lenfoblastik lösemi hastalarının tanı anındaki prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle tedavi yanıtları arasındaki ilişki	72
Tablo 48. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anında prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	73
Tablo 49. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anında prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	74
Tablo 50. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anında prognostik lenfoblastik indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi	75
Tablo 51. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tedavinin 8. günündeki prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	76
Tablo 52. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tedavinin 8. günündeki prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	77
Tablo 53. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tedavinin 8. günündeki prognostik lenfoblastik indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi	77
Tablo 54. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anında prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	79
Tablo 55. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anında prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi	80
Tablo 56. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar	82

Tablo 57. Tedaviye yanıtız olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik lenfoblastik indeks değeriyle ilişkili değışkenlerin belirlenmesi83

Tablo 58. Tedaviye yanıtız akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. günü prognostik lenfoblastik indeks üzerine etkili faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analiziyle belirlenmesi84



ÖZET

Amaç: Çocuklarda en sık karşılaşılan maligniteler akut lösemilerdir. En sık görülen alt tipleri akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) dir. Akut lösemi, son yıllarda hasta temelli tedavilerle eski yıllara göre daha iyi prognozlu seyretmektedir. Prognoz, öngörülebilirse tedavide gerekli düzenlemelerle süreç daha iyiye döndürülebilecektir. Bu çalışmada cinsiyet, tanı yaşı, tedavi aşamalarındaki kan parametreleri gibi hastalar arasında farklılık oluşturabilecek etmenler de dikkate alınarak prognostik nutrisyonel indeks (PNI) sayesinde tedavi yanıtının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda akut lösemi hastalarının risk gruplarına göre PNI değerleriyle tedavi yanıtları arasındaki ilişki değerlendirilmek istenmiştir.

Ayrıca ALL tanılı hastaların prognozunu değerlendirmede lenfoblastların ne kadar yok edilebildiğini de dikkate alan prognostik lenfoblastik indeks (PLI) adlı yeni bir belirteç tanımlanmıştır. Bu sayede tedavi etkinliğini daha hassas yorumlamak mümkün olabilecektir.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü'ne 2015-2022 yıllarında başvurup akut lösemi teşhisi konularak takip ve tedavi kapsamına alınan, çalışmada yer almasına onam veren, 0-18 yaş grubundaki hastalar dâhil edilmiştir. Bu kriterleri karşılayan ALL tanılı 52, AML tanılı 18 hasta; hastane veri tabanından geriye dönük incelenmiştir. ALL tanılı hastalarda tanı ve tedavi sürecinde ALL IC-BFM 2009 protokolü kullanılmıştır. AML tanılı hastalarda Down sendromlu 5 olguda ML-DS 2006; diğerlerindeyse 2019 yılı ve öncesinde tanı konulan 6 vakaya AML-BFM 2013, 2020 yılı ve sonrasında tanı konulan 7 vakaya AML-BFM 2019 protokolü kullanılmıştır. Hastalar çocuk ve lösemi tanılı olmaları sebebiyle hassas popülasyon olarak kabul edildiğinden retrospektif çalışma olmasına rağmen onamları alınmıştır. Hastaların geliş şikayetleri, tanı yaşları, cinsiyetleri, ek tutulumları ve belirlenen tedavi aşamalarındaki bazı laboratuvar değerleriyle boy-kilo persentilleri kaydedilmiştir. AML tanılı hastalarda ilaveten konjenital hastalık bulundurma durumları not edilmiştir. PNI hesaplamasında “10 x serum albümin

değeri (g/dl) + 0,005 x total lenfosit sayısı (/mm³)” formülü kullanılmıştır. Ayrıca ALL tanılı hastaların tanıdaki ve tedavilerinin 8. günlerindeki lenfoblast sayıları kullanılarak “10 x serum albümin değeri (g/dl) + 0,005 x lenfoblast sayısı (/mm³)” formülüyle PLI değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) programıyla yapılmıştır.

Bulgular: ALL ve AML tanılı hastaların tanı anındaki PNI değerleriyle tedavi yanıtları arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (sırasıyla p=0,712; p=0,179). ALL tanılı hastalardan tedaviye yanıtı olanlarda tedavilerinin 15. günü, protokol M öncesi, protokol II öncesindeki lenfosit sayılarıyla ilgili döneme ait PNI değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca ALL tanısıyla izlenenlerde tanı anıyla protokol M öncesindeki albümin ve PNI değerleri arasında tedaviye yanıtı olan vakalarda anlamlı ilişki gözlenmiştir. AML tanısıyla izlenen, tedaviye yanıtı olmayan olgularda tanı anındaki albüminle PNI değerleri arasında doğru yönlü, güçlü ilişki olduğu görülmüştür (r=0,966; p<0,001). ALL tanılı vakalarda tanı anındaki PLI değeriyle tedaviye yanıtı arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir (p=0,831).

Sonuç: ALL tanılı çocuklarda tanı anındaki PNI ve PLI değerleri, AML tanılı çocuklarda da tanı anındaki PNI değeri prognozun belirlenmesinde anlamlı değildir. Fakat ilerleyen dönemlerde daha kapsamlı çalışmalar yapılarak prognozun öngörülmesinde faydalı sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar Kelimeler: albümin, lösemi, periferik yayma, prognostik nutrisyonel indeks, tedavi

EFFECT OF TREATMENT STAGES ON PROGNOSTIC NUTRITIONAL INDEX IN CHILDREN DIAGNOSED WITH ACUTE LEUKEMIA

ABSTRACT

Aim: The most common malignancies in children are acute leukemias. The most common subtypes are acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML). Acute leukemia has a better prognosis in recent years than in previous years with patient-based treatment. If prognosis can be predicted, the process can be further improved with necessary adjustments in treatment. In this study, it was aimed to evaluate treatment response using the prognostic nutritional index (PNI), taking into account factors that may create differences among patients such as gender, age at diagnosis, and blood parameters during treatment. At the same time, it was requested to evaluate the relationship between PNI values and treatment responses of acute leukemia patients according to their risk groups. Additionally, a new marker named the prognostic lymphoblastic index (PLI) has been defined to assess the prognosis of patients diagnosed with ALL, considering the extent to which lymphoblasts can be eradicated. This may allow for a more precise interpretation of treatment effectiveness.

Materials and Methods: The study included patients aged 0-18 who applied to the Pediatric Hematology Department of Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital with a diagnosis of acute leukemia between 2015 and 2022, and who gave consent to participate in the study. A total of 52 patients diagnosed with ALL and 18 patients diagnosed with AML meeting these criteria were retrospectively examined using hospital records. ALL IC-BFM 2009 protocol was used in the diagnosis and treatment process of patients diagnosed with ALL. ML-DS 2006 in 5 cases with Down syndrome in patients diagnosed with AML; in orders, AML-BFM 2013 protocol was used for 6 cases diagnosed in 2019 or earlier, and AML-BFM 2019 protocol was used for 7 cases diagnosed in 2020 and later. Although the study is retrospective, consent was obtained as the patients were considered a sensitive population being children with leukemia. The patients' presenting complaints, age at diagnosis, gender, additional involvements, and

some laboratory values along with height-weight percentiles were recorded. Congenital diseases in AML patients were also noted. The PNI calculation used the formula " $10 \times \text{serum albumin value (g/dl)} + 0.005 \times \text{total lymphocyte count (/mm}^3\text{)}$ ". Additionally, PLI values were calculated for ALL patients using the formula " $10 \times \text{serum albumin value (g/dl)} + 0.005 \times \text{lymphoblast count (/mm}^3\text{)}$ " based on lymphoblast counts at diagnosis and on the 8th day of treatment. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 26.0.

Results: There was no significant difference between the PNI values at the time of diagnosis and treatment responses in both ALL and AML diagnosed patients ($p=0.712$; $p=0.179$, respectively). In responsive ALL patients, a significant relationship was observed between PNI values in the periods of the 15th day of treatment, before protocol M, and before protocol II with lymphocyte counts. Additionally, a significant relationship was observed in responsive cases between albumin and PNI values at the time of diagnosis and before protocol M in ALL patients. In AML patients who were unresponsive to treatment, there was a strong, positive correlation between albumin at the time of diagnosis and PNI values ($r=0.966$; $p<0.001$). There was no significant difference between the PLI value at the time of diagnosis and treatment response in ALL diagnosed cases ($p=0.831$).

Conclusion: PNI and PLI values at the time of diagnosis in children diagnosed with ALL are not significant indicators for determining prognosis, and PNI values at the time of diagnosis in children diagnosed with AML are also not significant. However, more comprehensive studies in the future may yield useful results in predicting prognosis.

Keywords: albumin, leukemia, peripheral smear, prognostic nutritional index, treatment

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemiler çocukluk çağının en sık karşılaşılan maligniteleridir. En sık görülen türleri ALL ve AML'dir.

Akut lösemi tedavisinde dünya üzerinde çeşitli tedavi protokolleri kullanılmaktadır. Tedavi merkezleri bu protokollerden kendi ülke koşullarına ve hasta popülasyonlarına en uygun olanını benimsemektedir. Ülkemizde de merkezler arası farklılıklar olmakla birlikte yaygın olarak Almanya merkezli olan Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) protokolü kullanılmaktadır. Tedavilerin giderek daha detaylandırılması ve hasta bazlı modellemelerin geliştirilmesiyle birlikte sağkalım oranları her geçen gün artmaktadır.

Prognostik nutrisyonel indeks " $10 \times \text{serum albümin düzeyi (g/dl)} + 0,005 \times \text{total lenfosit sayısı (/mm}^3\text{)}$ " formülüyle hesaplanan, hastaların prognozları hakkında fikir veren bir belirteçtir. Bu indeks, hastaların beslenme ve immünite durumu hakkında yol göstericidir. Bu nedenle başlangıçta sıklıkla cerrahi hastalarının prognoz izleminde kullanılmıştır. Yıllar içerisinde çeşitli kronik hastalıkların sağkalım tahminlerinde kullanılmış, son dönemlerde ise malignitelerin prognoz tayininde kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır.

Bu çalışmada PNI'nın yanı sıra PLI adı verilen yeni bir kavram tanımlanmıştır. PLI, PNI formülündeki lenfosit sayısı yerine lenfoblast sayısı yazılarak " $10 \times \text{serum albümin düzeyi (g/dl)} + 0,005 \times \text{lenfoblast sayısı (/mm}^3\text{)}$ " formülüyle hesaplanan bir belirteçtir. Bu formülün oluşturulmasının sebebi; ALL vakalarına ait prognozu öngörmede, tedavide hedeflenen lenfoblast yok etme etkisini de değerlendirmeye katarak daha amaca yönelik bir çıkarım sağlamaktır. Bu sayede ALL tanısı alan hastalarda tedaviye başladıktan sonraki ilk haftanın etkilerini tedavi sürecinin başındayken değerlendirerek sonraki aşamalara geçmeden önce prognoz hakkında bir çıkarım yapılabileceği öngörülmektedir.

Bu çalışmanın yapılmasındaki temel amaç akut lösemi tanılı çocuklarda uygulanan tedavinin prognostik etkisini öngörmektir. Bunu yaparken hastalara ait bazı parametrelerin (cinsiyet, tanı aldığı yaş, tedavi aşamalarındaki lökosit, hemoglobin, platelet değerleri gibi) PNI'ya etkisi tedavi aşamalarında ayrı ayrı ele alınarak hastaların tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. Ayrıca ALL hastalarında tedavi etkinliğini daha hassas yorumlayıp daha erken aşamada tedavi yanıtını öngörebilmek için PLI adı verilen indeks oluşturulmuştur. PLI yorumlanırken de hastalara özgü bazı parametreler (cinsiyet, tanı aldığı yaş, tedavi aşamalarındaki lökosit, hemoglobin, platelet değerleri gibi) dikkate alınarak mümkün olan en hassas değerlendirmenin yapılabilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİLERİ

2.1.1. Tanım

Lenfoid ya da miyeloid hematopoezin duraklaması sonucu meydana gelen klonal ekspansiyonun oluşturduğu patolojik tabloya lösemi adı verilir. Lösemiler çocukluk çağı malignitelerinin içinde görülme sıklığı bakımından ilk sırada yer alır (1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2017 yılına ait yaptığı araştırmada 0- 14 yaş grubu çocuklarda görülen kanserler içerisinde % 33,8 oranıyla lösemiler ilk sırada yer almaktadır (2).

2.1.2. Risk Faktörleri

Çocukluk çağı lösemilerinin gelişmesinde pek çok risk faktörü bulunmaktadır. Bunların başlıcaları; genetik faktörler (Down sendromu, Klinefelter sendromu, Bloom sendromu, ataksi tenjektazi, Fanconi anemisi gibi genetik hastalıklarda risk artar), viral enfeksiyonlar (Ebstein- Barr virüs gibi), iyonize radyasyon, çeşitli kimyasallar (benzen ve türevleri, fenol vb), ilaçlar (alkilleyici ajanlar gibi) ve immün yetmezliklerdir (3–5).

2.1.3. Sınıflandırılması

Çocukluk çağı lösemileri temelde akut ve kronik lösemiler olmak üzere ikiye ayrılır. Akut lösemilerde hematopoetik ya da lenfoid öncül hücrelerin olgunlaşması durur ve blastik hücrelerin proliferasyonu başlar. Kronik lösemilerde lenfoid ya da miyeloid hücreler prolifer ederken diferansiasyon da devam eder ve olgunlaşmış kemik iliği elemanları artar. Çocukluk çağındaki lösemilerin yaklaşık % 97'sini akut lösemiler oluşturmakta olup kronik lösemiler çocuklarda nadir görülmektedir (3).

Akut lösemilerin de ALL ve AML olmak üzere temelde iki türü vardır (6). On beş yaşından küçük çocuklarda görülme sıklığı bakımından ALL, AML'ye göre yaklaşık olarak beş kat fazladır (3). Son derece nadir olmakla birlikte akut undiferansiye lösemi ve akut mikst-lineage lösemi de akut lösemiler ailesinde yer alır. Çocukluk çağındaki kronik lösemileri de Philadelphia kromozomu pozitif miyeloid lösemiler ve juvenil miyelomonositik lösemi (JMML)ler oluşturmaktadır (7).

2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

2.2.1. Giriş

Akut lenfoblastik lösemi çocukluk çağı malignitelerinin içerisinde en sık görüleni olup 15 yaşından küçük çocuklarda tüm kanserlerin % 25'ini oluşturmaktadır (8). ALL'nin Amerika Birleşik Devletleri'nde 0-14 yaş grubundaki prevalansının 3-4/100000, Türkiye'de 1,4/100000 olduğu düşünülmektedir (9,10). Hastaların % 85'ine 2- 10 yaş arasında tanı konmakta olup en sık tanı konma yaşı 4 yaştır (8). Erkeklerdeki ALL görülme sıklığı kızlardakinin 1,2 katıdır (3).

Akut lenfoblastik lösemide lenfoid progenitör hücreler gelişimleri sırasında çeşitli mutasyonlara maruz kalırlar. Bu mutasyonlar sonucu maturasyonları duraklayan lenfoid hücreler kontrolsüz çoğalmaya başlarlar ve kemik iliğinde, lenfoid organlarda birikirler.

Asıl nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte özellikle genetik sebeplerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (8). ALL tanılı bir çocuğun kardeşlerinde ve dizigotik ikizlerinde ALL gelişme riski 2-4 kat artar. Yine ALL tanılı bir çocuğun monozigotik ikizinde ALL gelişme riski % 25 artmaktadır (3).

2.2.2. Akut Lenfoblastik Lösemilerin Sınıflandırılması

Akut lenfoblastik lösemiler kendi içinde morfolojik, immünolojik ve sitogenetik açıdan olmak üzere üç şekilde sınıflandırılır.

2.2.2.1. Morfolojik sınıflandırma:

İlk kez 1976'da Fransız, Amerikan, İngiliz hematologlar yapmış oldukları çalışmada ALL olgularının periferik yaymaları ile kemik iliği aspirasyon materyallerindeki hücreleri morfolojik açıdan incelemişler. Bunun sonucunda lenfoblastları hücrelerin büyüklüğüne, çekirdek şekillerine, çekirdekçik sayılarına, sitoplazmalarının bazofili derecelerine göre 3 gruba ayırmışlar. "French, American, British" kelimelerinin baş harflerinden oluşturularak adlandırılan FAB klasifikasyonu olarak bilinen bu sınıflama, gözlemciler arasında farklı yorumlamalara açık olabileceğinden 1981 yılında modifiye edilmiştir (11).

FAB L1: Hücreler küçük ve homojendir. Çekirdekleri genellikle düz kontürlüdür, çekirdekçikleri silik yapıda olup çoğunlukla görülmez. Sitoplazmaları dardır ve hafif bazofilik görünümündedir. Çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık % 80'i bu grupta yer alır.

FAB L2: Hücreler büyük olup heterojendir. Çekirdek kontürleri sıklıkla çentikli ve düzensiz yapıdadır. Çekirdekçikleri belirgindir, bir veya birden fazla sayıdadır. Sitoplazmaları genellikle daha geniştir. Vakaların % 15'i bu grupta yer alır, genellikle erişkinlerde siktir.

FAB L3: Hücreler büyük ve homojendir. Çekirdekleri oval ya da yuvarlak olup kontürleri düzenlidir. Çekirdekçikleri bir veya birden fazla veziküller içerir. Sitoplazmaları geniş olup koyu bazofilik görünümündedir ve belirgin vakuolleri vardır. L3 morfolojisine ait hücrelerde mitoz bölünme siktir. Burkitt lenfomanın lösemik formu olarak bilinir (10).

2.2.2.2. İmmünolojik sınıflandırma:

Akut lenfoblastik lösemnin immünolojik sınıflandırılması B ve T lenfositlerin yüzeylerindeki ve sitoplazmalarındaki Cluster of Differentiation (CD) denilen antijenlere göre yapılır. Bu yöntemle flow simetri adı verilir. Bu antijenler bulundukları lenfositlerin olgunlaşma aşaması hakkında bilgi verirler. B hücre immünotipinde CD19, CD79a ve sitoplazmik CD22 belirteçlerinin en az ikisinin ekspresyonu olurken T hücre ile miyeloid hücre belirteçlerinin ekspresyonu olmaz. ALL sınıflamasının önemli bir belirteci de CALLA (Common Leukemia Associated Antigen) adı verilen CD10 antijenidir. Vakaların % 80'i CD10 antijenini taşır. T hücre immünotipinde eksprese olan antijenlerin başında ise CD3, CD7, CD2 gelir (10).

Akut lenfoblastik lösemiler immünolojik açıdan B hücreli ALL ve T hücreli ALL olmak üzere 2 ana gruba ayrılır. B hücreli ALL'ler de Pro-B ALL, common ALL, Pre-B hücreli ALL, matür B hücreli ALL olmak üzere 4 başlık altında incelenir. Pro-B ALL, CD10 antijeni taşımaz ve diğer gruplara göre yaşam beklentisi düşüktür. Common ALL, çocukluk çağı ALL tanılarının yaklaşık % 65'lik bölümünü oluşturur. Tanı anında lökosit sayısı genellikle düşüktür ve sitogenetik olarak hiperdiploidiyle birlikteliği sıktır. Pre-B hücreli ALL'de beyaz küre sayısında yükseklik, hipodiploidi ve t(1;19) kromozom anomalisi sık görülür. Kemik iliğine ve merkezi sinir sistemine nüks sıklığı fazladır, sağkalım kısadır. Matür B hücreli ALL ise morfolojik açıdan L3 morfolojisinin özelliklerini taşır. Burkitt lenfomaya özgü olan 8. kromozom translokasyonları [t(2;8), t(8;14), t(8;22)] görülür (10,12).

T hücreli ALL'ler çocukluk dönemi ve erişkin dönemdeki ALL tanılı olguların % 15 – 20'sini oluşturur. 1 yaşından küçüklerde nadirdir. Genellikle erkeklerde görülür. Hemogramda lökosit sayısındaki yükseklik eşlik eder. Vakaların % 50 – 60'ında mediastinal kitle bulunur. Merkezi sinir sistemi tutulumu ve ekstramedüller tutulum ALL'nin diğer türlerine göre daha sık olup olaysız sağkalım daha düşüktür (10).

2.2.2.3. Sitogenetik özellikler:

2.2.2.3.a. Sayısal kromozomal bozukluklar:

Hiperdiploidiler ve hipodiploidiler olarak incelenir. Normal hücrelerin ve blastik hücrelerin DNA içeriklerinin akım sitometrisiyle ölçülerek birbirlerine oranlanması DNA indeksi olarak adlandırılır. Bu oranın 1,16'dan büyük olması hiperdiploidi lehine yorumlanırken 1,16'dan küçük olması hipodiploidi lehinedir ve kötü prognoz kabul edilir.

2.2.2.3.b. Yapısal kromozomal bozukluklar:

TEL-AML füzyonu, BCR-ABL füzyonu, E2A-PBX1 füzyonu, MLL-AF4 gen rearanjmanı ve MYC gen bozukluklarını içerir (10).

2.2.3. Klinik Bulgular ve Tanı

Kemik iliğinin yeterli hücre üretememesine bağlı ve/veya ekstremiteler alanlardaki lösemik infiltrasyon sonucu hastalığa ait çeşitli klinik bulgular ortaya çıkar. Ateş, soluk görünüm, morluklar, kemik ağrıları sık karşılaşılan şikayetlerdendir. Fizik muayenede hepatomegali, splenomegali, yaygın ya da lokalize lenfadenopati, peteşi, purpura görülebilir. Bunların yanı sıra hastada testis tutulumu varsa testislerde büyüme meydana gelebilir. Bazen mediastinal bölgedeki adenopatiler vena cava superior'a bası yapar ve superior vena cava sendromu gelişir. Böyle bir durumda hasta karşımıza yüzde pletorik görünüm, periorbital alanlarda ödem, takipne gibi bulgularla gelir. Lösemik infiltrasyon kraniyal sinirleri etkilediyse kraniyal sinir paralizi, ense sertliği gibi durumlar karşımıza çıkabilir (8).

Akut lenfoblastik lösemi hastalarının tamamına yakınında anemi, trombositopeni, nötropeni gibi en az bir hücre grubunda azalma (sitopeni), çoğunda ise iki hücre grubunda azalma (bisitopeni) görüldüğü için yapılması gereken en faydalı tetkikler tam kan sayımı ve periferik yaymadır. Biyokimyada

ise laktat dehidrogenaz ve ürik asit tanı anında hücre yıkımına bağlı olarak genellikle yüksek bulunur. ALL'nin kesin tanısı kemik iliğinin değerlendirilmesiyle konur. Lösemik blast hücreleri normal ilik elemanlarının yerine geçip kemik iliğini infiltre etmiş olarak görünür. Hastaların yaklaşık % 5'lik bölümü ise santral sinir sistemi lösemisiyle karşımıza çıkar. Bu hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) sitosantrifüjü incelendiğinde lökosit sayısının $> 5/\mu\text{l}$ olduğu ve spesimende blastların bulunduğu görülür (8).

2.2.4. Akut Lenfoblastik Lösemide Prognostik Özellikler ve Risk Grupları

Akut lenfoblastik lösemide hastalar belirlenen birtakım kriterlere göre standart risk (SR), orta risk (IR) ve yüksek risk (HR) olmak üzere 3 risk grubuna ayrılmaktadır. Bu risk gruplarına göre uygulanan kemoterapötik ajanlarda ve tedavi sürelerinde değişiklikler yapılarak hastalara daha etkin tedavi verilmesi amaçlanmaktadır.

2.2.4.1. Standart risk grubu (SR):

Aşağıdaki kriterlere sahip ALL hastaları iyi prognozlu kabul edilmekte olup standart risk grubunda değerlendirilmektedir.

- Hastanın 1-10 yaş arasında olması
- Tanı anı lökosit sayısının $50000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması
- Pre-B ALL
- Hiperdiploidi
- Kromozom 4 ve 10'un kombine trizomileri
- Merkezi sinir sistemi (MSS) ve testis tutulumu olmayanlar
- $t(12;21)$ [TEL/AML1 ya da ETV6/RUNX1 translokasyonu]

2.2.4.2. Orta risk grubu (IR):

Yüksek risk ve standart risk kriterlerini karşılamayan ALL tanılı hastalar bu grupta yer alır.

2.2.4.3. Yüksek risk grubu (HR):

Aşağıdaki kötü prognostik faktörleri taşıyan hastalar yüksek risk grubu olarak kabul edilir.

- Tanı yaşının 1 yaşın altında veya 10 yaşın üzerinde olması
- Tanı anındaki lökosit sayısının $50000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olması
- MSS tutulumu
- Hipodiploidi
- t(9;22) (Philadelphia kromozomu varlığı; BCR/ABL füzyonu)
- t(8;14) (Burkitt lösemi)
- t(4;11) (MLL [mixed lineage leukemia] gen rearanjmanı varlığı; 11q23)
- İndüksiyon kemoterapi tedavisine yanıtızlık (persiste eden minimal rezidüel hastalık varlığı) (13)

2.2.5. Tedavi

Son yıllarda ALL tanı ve tedavisindeki gelişmeler neticesinde hastaların yaklaşık % 80'inde kür sağlanabilmektedir (14). Dünya üzerindeki pek çok ülkede ALL tedavisi iki majör grubun belirlediği protokollere göre yapılır. Ülkeler bu protokollerden kendi ülke koşullarına uygun olanını benimser ve kullanır. Bu gruplardan birisi Kuzey Amerika merkezli “Childrens Oncology Group (COG)”, diğeriye Almanya merkezli “Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)” grubudur. İki grupta da tedavi yönetiminde prognostik faktörler belirleyici rol oynar. ALL için çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bu prognostik faktörlerden yaş, lökosit değeri ve tedaviye yanıt protokollerin çoğunda kullanılır. Tanı anındaki lökosit

sayısı ve yaş en yaygın kullanılan iki kriterdir (15). ALL tedavi protokollerinin tamamında başlangıçta remisyon indüksiyonu, devamında konsolidasyon ile MSS eradikasyonu, intensifikasyon ve idame tedavisi aşamaları bazı değişikliklerle birlikte uygulanmaktadır.

İlk aşama olan remisyon indüksiyonundaki amaç kanser hücreleri direnç kazanmadan yoğun kemoterapi verilerek yok etmeye çalışmaktır. Özellikle ilk hafta verilen yoğun steroid lösemik hücrelerin hızla yıkımını sağlar. Hızlı hücre yıkımına bağlı ortaya çıkabilecek hiperpotasemi, hiperürisemi, hiperfosfatem, hipokalsemi gibi metabolik komplikasyonlar açısından hastalar çok yakın izlenmelidir. Hastaların % 99'una yakını indüksiyon aşamasının sonunda remisyona girer. Remisyona girmeyenlerin relaps riski çok yüksektir ve bu hastalara kök hücre nakli önerilmektedir. Tedavinin ikinci aşamasını konsolidasyon safhası oluşturur. Tam remisyon sağlandığı halde kalan lösemi hücrelerini öldürmeye yöneliktir. Lösemik blastlar bazen MSS'de sekestre olup sonradan relapsa neden olabilmektedir. Bu nedenle de MSS eradikasyon tedavisi uygulanır. Bu tedavi MSS tutulumu varsa terapötik amaçlı, yoksa profilaktik amaçlıdır. Intensifikasyon safhası ise konsolidasyondan sonra birkaç aylık yoğun kemoterapiden oluşan bölümdür. Bu aşama ALL tanılı çocuklarda sağkalımları belirgin düzeyde artırmıştır. Bu yoğun kemoterapi dönemleri bitince artık idame tedavisine başlanır. Tüm kanser çeşitleri içerisinde sadece ALL'de idame tedavisi bu kadar uzun sürelidir (3 yıla kadar uzatan protokoller mevcut). İdame tedavisi genellikle günlük alınan oral 6-merkaptopürin ve haftalık alınan oral metotreksattan oluşur. Bazı gruplar temel antimetabolik etkiyi daha da güçlendirmek amacıyla vinkristin ile prednizon da eklemektedir. Aynı zamanda 2-3 ayda bir intratekal metotreksat ya tek başına ya da sitarabin ve hidrokortizonla kombine şekilde uygulanır (8,15).

2.3. AKUT MİYELOİD LÖSEMİ

2.3.1. Giriş

Akut miyeloid lösemi çeşitli mutasyonlar ve kromozomal dizilişteki değişiklikler sebebiyle miyeloid seri prekürsörlerinin olgunlaşmasındaki bozukluğu ifade eden bir hematolojik malignitedir. Olgunlaşma sürecindeki bu bozukluk kemik iliği, kan ve/veya diğer dokularda miyeloblastların birikimine sebep olur. Çocuklarda ve ergenlerde lösemilerin yaklaşık 1/4'ini oluşturmaktadır. Bu yaş grubundaki lösemi kaynaklı ölümlerin ise 1/3'ünden sorumludur (8). Yıllık insidansı milyonda 5-7 olup iki yaşında bu sıklık milyonda 11'e ulaşmaktadır. Dokuz yaşına doğru insidans giderek azalır, adölesan yaş grubunda tekrar artarak milyonda 9'a ulaşır (16). Vakaların çoğu AML gelişimine sebep olabilecek bir risk faktörü taşımaz. Fakat bazı vakalarda konjenital ve kazanılmış risk faktörleri bulunabilmektedir. Konjenital risk faktörleri arasında en sık sebep Down sendromu olup nörofibromatozis, Klinefelter, Li-Fraumeni, Noonan sendromları, Diamond Blackfan anemisi, Fanconi anemisi gibi durumlar diğer konjenital risklere örnek olarak verilebilir. Petrol, benzen ve türevleri, iyonize radyasyon, pestisitler, siklofosfamid, ifosfamid gibi alkilleyici ajanlar ise kazanılmış risk faktörlerindendir (8,16).

2.3.2. Akut Miyeloid Lösemilerin Sınıflandırılması

Akut miyeloid lösemi tanısı genellikle lösemi hücrelerinin morfolojilerine göre ve immünohistokimyasal boyanmalarına göre konur. En yaygın kullanılan sınıflama morfolojik sınıflama olan FAB sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre AML'nin 8 alt türü (M0-M7) vardır (8).

Malignleşen hücre granüositlere benziyorsa M1 (maturasyonu olmayan akut miyeloblastik lösemi), M2 (maturasyonu olan akut miyeloblastik lösemi) ya da M3 (akut promiyelositik lösemi); kısmen granüositik kısmen monositik hücreye benziyorsa M4 (akut miyelomonoblastik lösemi) olarak adlandırılır. Monositlere daha çok benziyorsa M5 (akut monoblastik lösemi), eritrositlere benziyorsa M6 (eritrolösemi), megakaryositlere benziyorsa M7 (akut

megakaryoblastik lösemi) adını alır. Malignleşen hücre bu grupların hiçbirine benzemiyorsa M0 (minimal diferansiye/andiferansiye) adını alır (8).

2.3.3. Klinik Bulgular ve Tanı

Akut miyeloid lösemide görülen en yaygın klinik bulgular anemi, trombositopeni ve nötropenidir. Hastalar ciltte solukluk, halsizlik, ateş, karın ağrısı, iştahsızlık, vücutta mor lekeler (peteşi), diş eti ya da burun kanaması, vücutta şişlik (lenfadenopati), kemik ağrısı gibi şikayetlerle karşımıza gelirler. AML hastalarının % 5-15'inde tanı anında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu bulunur. ALL hastalarında bu oran daha düşüktür. AML'nin M3, M4 ve M5 alt tiplerinde tanıda koagülopati görülebilmektedir. M4 ve M5'te aynı zamanda meningeal infiltrasyon daha sık karşımıza çıkar (8).

2.3.4. Akut Miyeloid Lösemide Prognostik Özellikler ve Risk Grupları

Akut miyeloid lösemi tanılı hastalar prognostik özelliklerine göre standart risk grubu, orta risk grubu ve yüksek risk grubu olmak üzere 3 sınıfta incelenir. Girmiş olduğu risk sınıfına göre uygulanan tedavi rejimleri farklılık gösterir.

2.3.4.1. Standart risk grubu (SR):

Şu kriterlere sahip tüm hastalar standart risk grubu kabul edilir:

- Inv(16)(p13.1q22)
- t(16;16)(p13;q22)
- t(8;21)(q22;q22)
- t(1;11)(q21;q23)
- Normal karyotip ve NPM1 mutasyonu
- Normal karyotip ve CEBPA (double mutasyon)

2.3.4.2. Orta risk grubu (IR):

- Standart risk grubuna veya yüksek risk grubuna ait olmayan hastalar
- İlk indüksiyondan sonra yanıt vermeyen standart risk grubundaki hastalar
- FLT3-ITD/TKD pozitif olan hastalar

2.3.4.3. Yüksek risk grubu (HR):

Aşağıdaki genetik durumlara sahip hastalar yüksek risk olarak kabul edilir:

- Kromozom 12p/ t(2;12) anormallikleri
- Monozomi 5
- FLT3-ITD mutasyonu
- Monozomi 7
- t(4;11)(q21;q23); MLL/AF4
- t(5;11)(q35.3;p15); NUP98/NSD1
- t(6;11)(q27;q23); MLL/AF6
- t(10;11)(p12;q23); MLL/AF10
- t(6;9)(p23;q34)
- t(7;12)(q36;p13)
- t(9;22)(q34;q11)
- Karmaşık karyotip (uygun genetik ve MLL yeniden düzenlemesi olmayan, en az bir yapısal anormallik dâhil olmak üzere üç veya daha fazla anormallik)
- inv(3)(q21q26.2)/ t(3;3)(q21;q26.2)
- t(16;21)(p11;q22); FUS/ERG
- Inv(16)(p13.3q24.3) CBFA2T3-GLIS2

Yukarıdaki genetik durumların dışında ikinci indüksiyon kemoterapilerinden sonra hâlâ tedaviye yanıt vermeyen hastalar da yüksek risk grubunda kabul edilir (17).

2.3.5. Tedavi

Akut miyeloid lösemi, tedaviye ALL kadar yanıtı değildir. Bu nedenle kemoterapi daha yoğun uygulanır. Tedavideki amaç tam remisyonun sağlanması ve remisyonun devam ettirilmesidir. Yoğun indüksiyon ile konsolidasyon tedavileri sayesinde % 90'a varan tam remisyon sağlanabilmektedir. Ayrıca genel sağkalım oranı % 60'lara ulaşabilmektedir (8,16).

Akut miyeloid lösemi tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar antrasiklin, etoposid, sitarabin, tioguanindir. Hastalar karyotipik özelliklerine ve tedaviye yanıtlarına göre standart risk, orta risk ve yüksek riskli olgular olmak üzere üçe ayrılır. Yüksek riskli vakalarda tam uygun kardeş donörü varsa remisyonundan sonra allojenik kemik iliği transplantasyonu önerilmektedir. Şayet uygun donörü yoksa ek kemoterapi bloklarıyla tedavi devamı önerilmektedir. Bu durumda tedavi BFM protokolünde 5 blokla sürdürülmektedir (16). Tanı anında SSS tutulumu olduğu fark edildiğinde BOS temizlenene kadar başlangıçta haftalık, sonrasında ise aylık intratekal kemoterapilerin uygulanması ya da ek olarak kemoterapilerin bitiminde iki yaşından büyük vakalarda kranial radyoterapi (RT) uygulanması önerilmektedir. Süt çocuklarında ise kranial RT uygulanmadığından BOS blastlardan arındırıldıktan sonra çocuk en az 15 aylık oluncaya kadar 4 – 6 haftada bir sitarabinin intratekal olarak uygulanması önerilir (16).

2.4. PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS

Prognostik nutrisyonel indeks serum albümin değeri ve lenfosit sayısı kullanılarak hesaplanan, çeşitli hasta gruplarında prognozu gösteren bir risk skorudur (18). PNI başlangıçta hastaların preoperatif dönemdeki beslenme durumlarını ve cerrahi risklerini değerlendirmek amacıyla oluşturulmuştur. Son

yıllarda ise çeşitli kanserlerin kısa ve uzun dönemdeki sonuçlarıyla bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (19). İndeks ilk olarak 1980 yılında gastrointestinal cerrahi uygulanacak hastaların operasyon öncesi beslenme durumlarıyla operasyon riski arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde kullanılmış. Günümüzdeki şekliyle kullanımı ise 1984 yılında Onodera ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Yaptıkları çalışmada gastrointestinal cerrahi uygulanan hastaların preoperatif dönemdeki PNI değerleriyle hastaların postoperatif dönemdeki prognozları hakkında çıkarımda bulunmuşlardır (20,21). Bu çalışmadan sonra PNI'nın cerrahi alanlarda kullanımı yaygınlaşmıştır. Ayrıca kalp yetmezliği tanılı olguların prognoz tayini, kronik diyaliz hastalarının mortalitelerinin değerlendirilmesi gibi pek çok farklı alanlarda kullanılmıştır. Şimdilerde ise malignitelerin prognoz tayininde kullanılmaya başlanmıştır (22–25). Örneğin; 2017 yılında Periša ve ark. tarafından diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı hastalarda yapılmış olan çalışmada hastalardan düşük PNI değerine sahip olanların daha kötü prognozlu seyrettiği görülmüştür (25). Yine 2017 yılında Dogan ve ark. metastatik pankreas kanserli olgularda PNI'nın prognozu ön görmedeki etkisini incelemişler ve PNI'nın kötü prognoz tahmininde başarılı bir belirteç olmadığı sonucuna varmışlardır (26). PNI ayrıca COVID-19 tanılı hastalarda da mortaliteyi öngörmede kullanılmaya başlanmıştır. Aktan ve ark. 2022 yılında yaptıkları çalışmada COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan olguların hastane içi mortalitelerini değerlendirmişler ve düşük PNI değerine sahip olanlarda ölüm oranının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (27).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. VERİLERİN TOPLANMA SÜRECİ

Çalışma 2015-2022 yıllarında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü tarafından akut lösemi tanısı konulup takip ve tedavi kapsamına alınan 0-18 yaş grubundaki hastalardan çalışmaya dâhil edilmesine onam verenleri kapsamaktadır. Bu hastalar geriye dönük olarak hastane veri tabanı üzerinden incelendi. Hastalar pediatrik popülasyon ve lösemi tanılı olmaları sebebiyle hassas popülasyon olarak kabul edildiğinden geriye dönük çalışma olmasına rağmen çalışma hakkında detaylı bilgilendirilip yazılı onamları alındı. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan 18 yaş altında olanların velilerinden, 18 yaşını doldurmuş ya da daha büyük olanların kendilerinden yazılı onam alındı. Ayrıca 18 yaşını doldurmamış ancak anlayabilme ve kendi rızasını açıklayabilme yeterliliğine erişmiş olan hastalardan da onam alındı (28).

Hastalara ait veriler hastane bilgi sistemi olan Altiva Web Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden ve hasta dosya kayıtlarından elde edildi. İşlemler yürütülürken hastaların tüm kimlik ve tanımlayıcı bilgileri saklı tutuldu.

3.2. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Akut lösemi tanısı almış olması
- 2015 – 2022 yılları arasında tanı almış olması
- Tanı anında ve tedavi süreçlerinde 0 – 18 yaş arasında olması
- Tanısının Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü tarafından konulmuş olması

- Akut lösemi tedavisinin Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde uygulanmış olması
- 2015 – 2022 yılları arasında 0 – 18 yaş arası olup akut lösemi tanısı konulan hastalardan 18 yaş altında olanların tamamının velilerinden ve idrak edebilme yeterliliğine ulaşmış olanların kendilerinden, 18 yaşını doldurmuş ya da daha büyük olanların kendilerinden çalışmaya dâhil edilmesine yazılı onam vermiş olması
- Akut lenfoblastik lösemi tanılı olgulardan tedavinin 15. gününde bakılan kemik iliği aspirasyon materyaline göre remisyonda olanlar

3.3. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

- Anamnez, fizik muayene bulguları ve kan tetkik sonuçlarına göre lösemi ön tanısıyla servisimize yatırılan; ancak yapılan kemik iliği aspirasyonu sonucunda akut lösemi tanısı konulmayan hastalar
- Tanı anında 18 yaş altı olup tedavi sürecinde 18 yaşını doldurmuş olan hastalar
- Akut lösemi tanısı dış merkezde konulup hastanemize sevkle gelen ve tedavi süreci Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü tarafından yürütülen hastalar
- 2015 – 2022 yılları arasında 0 – 18 yaş arası olup akut lösemi tanısı alan ancak hastanın kendisi ya da velisi çalışmamıza katılmasına onam vermemiş olan hastalar

3.4. OLGULARIN İNCELENMESİ

Çalışma kapsamında, nadir görülen akut lösemi alt türlerine ait (akut undiferansiye lösemi, akut mikst-lineage lösemi) çalışma kriterlerini karşılayan vaka bulunmadığından akut lösemi tanısı alan hastalar ALL ve AML tanılılar olmak üzere 2 grupta incelendi. Her iki grup da kendi içerisinde değerlendirildi.

Tanı ve tedavi sürecinin yönetiminde ALL için ALL IC-BFM 2009 protokolü kullanıldı. AML için Down sendromlu 5 kişi dışındaki olgulardan 2019 yılı ve öncesinde tanı alan 6 hastaya AML-BFM 2013 protokolü, 2020 ve sonrasında tanı alan 7 hastaya ise AML-BFM 2019 protokolü kullanıldı. Down sendromlu olup AML tanısı alan 5 olgunun tedavisi ise Myeloid Leukemia Down Syndrome 2006 (ML-DS 2006) protokolüne göre yürütüldü.

Çalışmaya yukarıda bahsedilen kriterleri karşılayan ALL tanılı 52 hasta, AML tanılı 18 hasta dâhil edildi. Hastaların tanı öncesi geliş şikayetleri, tanı aldıkları yaşları, cinsiyetleri, ek tutulum durumları kaydedildi. AML tanılı vakaların ek olarak herhangi bir konjenital hastalık taşıyıp taşımadıkları da kayıt altına alındı. AML tanılı vakaların geliş şikayetleri çok çeşitli olduğu için gruplandırılmadığından araştırmaya dâhil edilemedi. Akut lösemi tanısı konulduktan sonra bu tanı veya sürecin getirdiği komplikasyonlar sonucu (enfeksiyon, septik şok vb.) exitus olan ve/veya relaps olan vakalar “tedaviye yanıtı olmayanlar” olarak bir grupta değerlendirilirken tam remisyona ulaşan ve relaps olmayan vakalar “tedaviye yanıtı olanlar” olarak ikinci bir grupta değerlendirildi.

Akut lenfoblastik lösemi tanılı vakalarda planlanan, risk gruplarına göre sınıflandırılıp PNI’nın değerlendirilmesi işlemi; tedaviye yanıtı olan hastaların tamamının standart risk grubunda yer alması ve tedaviye yanıtı olmayan hastaların tamamının da yüksek risk grubundaki hastalardan oluşması nedeniyle ayrı bir inceleme şeklinde yapılamadı. AML tanılı olup çalışmaya dâhil edilebilen vakalarda da tedaviye yanıtı olan hastaların tamamının standart risk grubunda yer alması, tedaviye yanıtı olmayan vakaların tamamının da yüksek risk grubunda bulunması sebebiyle ayrı bir inceleme yapılamadı.

Akut lenfoblastik lösemili olguların tanı anlarındaki, tedavilerinin 8, 15, 33. günlerindeki, protokol M öncesi, protokol II öncesi ve protokol II tedavisinin sonundaki (yaklaşık 6 ay süren yoğun kemoterapi döneminin bitimindeki); AML tanılı olguların ise tanı anlarındaki, tedavilerinin 28 ile 42. günlerindeki ve tedavi

sonlarındaki kilo ve boy persentilleri, lökosit sayıları (/mm³), hemoglobin değerleri (g/dl), platelet sayıları (/mm³), lenfosit sayıları (/mm³), albümin (g/dl), ALT (U/l), AST (U/l), LDH (U/l), BUN (mg/dl), kreatinin (mg/dl), PNI değerleri kayıt altına alındı. Kilo ve boy persentilleri, olgularda yabancı uyruklu hastalar da bulunması sebebiyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün belirlemiş olduğu persentil değerlerine göre hesaplandı. Down sendromlu vakaların boy ve kilo persentilleri hesaplanırken kendileri için tasarlanmış persentil değerleri (Zemel persentilleri) kullanıldı. PNI, $10 \times \text{serum albümin düzeyi (g/dl)} + 0,005 \times \text{total lenfosit sayısı (/mm}^3\text{)}$ formülü ile hesaplandı (21).

Bunların yanı sıra, ALL tanılı hastaların tanı anlarındaki ve tedavilerinin 8. günlerindeki periferik yaymaları incelenerek belirlenen lenfoblast sayıları tespit edildi. Bu lenfoblast sayıları PNI formülündeki lenfosit yerine yazılarak PLI adı verilen yeni bir formül oluşturuldu ($10 \times \text{serum albümin düzeyi [g/dl]} + 0,005 \times \text{lenfoblast sayısı [/mm}^3\text{]}$). Bu formülle ALL tanılı olguların tanı anındaki ve tedavilerinin 8. günlerindeki PLI değerleri hesaplanıp karşılaştırıldı.

Akut lenfoblastik lösemi tanılı olguların tanı anındaki ve tedavilerinin 8. günündeki lenfosit ve lenfoblast sayıları, ilgili zamanlarda bakılıp sonuçları kaydedilen periferik yayma analizlerindeki lenfosit ve lenfoblast oranları kullanılarak hesaplandı. Hastaların hemogram tetkiklerini çalışan counter cihazı lökosit sayılarını hesaplarken lenfoblastları da lökosit olarak saydığı için doğru sonuç elde edebilmek amacıyla bu yol izlendi. Çalışmadaki AML tanılı 18 olgunun tanı anındaki lenfosit sayıları da ALL tanılı olgularda yapıldığı gibi periferik yaymalarından oransal olarak hesaplandı.

Olguların biyokimyasal tetkikleri ve periferik yaymalarının boyanma işlemleri Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarları'nda yapıldı.

3.5. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Araştırmanın geriye dönük tek merkezli olması vaka sayısını sınırlandırmıştır. Ayrıca bazı hastaların tanı ya da tedavi aşamalarının başka merkezlerde yürütülmesi sebebiyle çalışmaya dâhil edilememesi de olgu sayısını sınırlandıran bir faktör olmuştur.

Akut lenfoblastik lösemi tanılı, çalışmaya dâhil edilen, tedaviye yanıtız olan hastalardan protokol II sonuna erişebilen yalnızca 3 olgu olduğu için ilgili vakalara ait bazı karşılaştırmalar ve istatistiksel incelemeler yapılamadı.

Akut miyeloid lösemi tanısıyla çalışmaya dâhil edilen vakalarda, ek tutulum ile PNI arasındaki ilişki gruplardaki kişi sayılarının yetersiz olması nedeniyle tedavi aşamalarının hiçbirinde incelenemedi. Ayrıca tedaviye yanıtız olan grupta cinsiyetle PNI arasındaki ilişki ve konjenital hastalık varlığıyla PNI arasındaki ilişki yeterli birey sayısı bulunmadığından hiçbir tedavi aşamasında incelenemedi. Yine ALL tanılı vakalarda olduğu gibi AML tanılı olgularda da tedavinin ilerleyen aşamalarına (tedavinin 42. gününe) ulaşabilen yalnızca 3 kişi olduğu için tedaviye yanıtız olan grupta tedavinin 42. gününe ve tedavi sonuna ait gerekli istatistiksel incelemeler yapılamadı.

Çalışmaya dâhil edilen vakaların yaşam koşulları, sosyoekonomik durumları, beslenmeleri, tedavi süreçlerindeki klinik durumları (enfeksiyona maruz kalma gibi) farklılık gösterdiğinden albümin değerleri başta olmak üzere diğer kan parametreleri bu durumlardan etkilenebilmektedir.

Hastaların klinik durumlarının tedaviye izin vermediği durumlarda (febril nötropeni gibi) kemoterapi tedavilerinde ertelemeler yapılmıştır. Bu da hastaların tanı sonrasında aynı günde aynı tedaviyi alamamaları nedeniyle vakalar arasında farklılık oluşturmuştur.

Olguların biyokimyasal tetkiklerini analiz eden laboratuvar cihazının doğru sonuç verme olasılığı hiçbir zaman % 100 değildir.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.01.2022 tarihinde 2011-KAEK-25 2022/01-30 protokol kodu ile onay alınmıştır.

3.7. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmanın her aşaması tamamen tarafsız olarak yapılmış olup herhangi bir kimse ya da kurumla çıkar çatışması ihtimali ve ilişkisi yoktur.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için n, %, sürekli yapıdaki değişkenler için verilerin normallik varsayımı incelenerek medyan (M), çeyreklikler arası uzaklık değerleri (IQR), ortalama ve standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Sürekli yapıda değişkenlerin PNI ve PLI değerlerine göre dağılım varsayımlarının incelenmesinde Shapiro Wilk test kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uygunluk gösteren durumlarda bağımsız örneklem t testi ve tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösterilmeyen durumlarda ise Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Bağımsız değişken grupları arasında ortaya çıkan istatistiksel olarak anlamlı fark Dunn-Bonferroni testi ile araştırılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ve Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. PNI üzerine etkili faktörlerin belirlenebilmesi için tek değişkenli karşılaştırmalarda $p < 0,05$ değerine sahip değişkenler çoklu doğrusal regresyon modeline alınmıştır. Nihai faktörlerin

belirlenmesi için enter ve geriye doğru eleme yöntemleri kullanılmıştır. Son aşamada önemli bulunan değişkenlerin yer alan model için doğrusal regresyon analizi varsayımların sağlanıp sağlanmadığı kontrol edilmiştir. Artıkların normalliği Shapiro-Wilk testi, çoklu doğrusallık tolerans ve varyans şişirme faktörü, otokorelasyon varlığı Durbin-Watson testi ile kontrol edilmiştir. $p<0.05$ değeri istatistiksel önemlilik düzeyi olarak belirlenmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya 52'si ALL, 18'i AML hastası olmak üzere toplam 70 hasta dâhil edilmiştir.

4.1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINA AİT ANALİZLER

Tablo 1. Akut lenfoblastik lösemi hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	
Cinsiyet, n(%)	
Erkek	37 (71,2)
Kadın	15 (28,8)
Tanı yaşı, M (IQR)	6,3 (9,2)
Tanı anındaki kilo persentili, M (IQR)	48 (60,4)
Tanı anındaki boy persentili, M (IQR)	44,6 (46,1)
Geliş şikayeti, n(%)	
Ateş	14 (26,9)
Halsizlik	14 (26,9)
Kanama veya ciltte morarıklık	12 (23,1)
Diğer	12 (23,1)
Ek tutulum, n(%)	
Yok	22 (42,3)
Var	30 (57,7)
Tedaviye yanıt, n(%)	
Yanıtsız	11 (21,2)
Yanıtlı	41 (78,8)

M: Medyan, IQR: çeyreklikler arası uzaklık

Akut lenfoblastik lösemi hastalarının demografik ve tanı anındaki klinik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. 52 ALL hastasının 37 (%71,2)’si erkek, 15 (%28,8)’i kadındır. Hastaların tanı yaşı medyanı 6,3 (9,2), tanı anındaki kilo persentili 48 (60,4) ve tanı anındaki boy persentili 44,6 (46,1)’dir. 14 (%26,9) hasta ateş, 14 (%26,9) hasta halsizlik, 12 (%23,1) hasta kanama veya ciltte morarıklık, 12 (%23,1) hasta ise diğer şikayetlerle hastaneye başvurmuştur. 30 (%57,7) hastada ek tutulum olduğu gözlenmiştir. 41 (%78,8) hasta tedaviye yanıtlyken 11 (%21,2) hasta tedaviye yanıtlyz olmuştur.

Tablo 2. Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastaların tanı anındaki prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle tedavi yanıtı arasındaki ilişki

	Tedaviye Yanıt		
	Yanıtlyz, M (IQR)	Yanıtly, M (IQR)	p
PNI	42,9 (15,1)	46,4 (11)	0,712*

M: Medyan, IQR: Çeyreklikler arası uzaklık

*Mann-Whitney U testi

Tanı anındaki PNI değeriyle tedavi yanıtı arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (p=0,712). Tedaviye yanıtly olan hastaların tanı anındaki PNI değeri 46,4 (11), yanıtlyz olanların ise 42,9 (15,1) olarak saptanmıştır (Tablo 2).

4.1.1. Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Olup Tedaviye Yanıtly Hastaların Analizleri

Tedaviye yanıtly olanlarda tanı anındaki PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 3’te ve PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 3. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI Medyan (IQR)	p
Cinsiyet		1,000*
Erkek	46,4 (10,6)	
Kadın	47,3 (16,7)	
Geliş şikayeti		0,939**
Ateş	52,9 (33,1)	
Halsizlik	47,6 (10,6)	
Kanama veya ciltte morarıklık	44,8 (6,8)	
Diğer	46,7 (11,2)	
Ek tutulum		0,360*
Yok	48,8 (12)	
Var	45,1 (10,3)	

*Mann-Whitney U testi, **Kruskal-Wallis testi, IQR: Çeyreklikler arası uzaklık

Tedaviye yanıtı olanlarda tanı anında PNI değerleriyle cinsiyet, geliş şikayeti ve ek tutulum bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (Tablo 3).

Tablo 4. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r*	p
Tanı aldığı yaş	0,121	0,453
Tanı anındaki boy persentili	0,070	0,665
Tanı anındaki kilo persentili	0,030	0,854
Tanı anındaki lökosit sayısı	0,272	0,085
Tanı anındaki hemoglobin	0,108	0,503
Tanı anındaki platelet sayısı	0,191	0,232
Tanı anındaki lenfosit sayısı	0,795	<0,001
Tanı anındaki albümin	0,753	<0,001
Tanı anındaki ALT	-0,054	0,738
Tanı anındaki AST	0,097	0,545
Tanı anındaki LDH	0,070	0,663
Tanı anındaki BUN	0,219	0,168
Tanı anındaki kreatinin	0,274	0,083

*Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olanlarda tanı anındaki PNI değerleriyle tanı anındaki lenfosit sayısı ve tanı anındaki albümin sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmektedir. Tanı anındaki lenfosit sayısı ve tanı anındaki albümin sayısı ile PNI değerleri arasında doğru yönlü ve iyi bir ilişki vardır (sırasıyla; $r=0,795$; $p<0,001$; $r=0,753$; $p<0,001$). Tanı anındaki PNI değeriyle diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 4).

Tablo 5. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analiziyle belirlenmesi

β için %95,0 Güven Sınırları					
	β	Alt Sınır	Üst Sınır	t	p
Sabit	-0,023	-0,066	0,021	-1,049	0,301
Tanı anındaki lenfosit sayısı	-0,005	0,004	0,005	5587,740	<0,001
Tanı anındaki albümin	10,006	9,995	10,017	1886,581	<0,001
Model İstatistikleri: $F=18660291,11$; $p<0,001$; Düzeltilmiş $R^2=1,000$, Etki Büyüklüğü=1,000, İstatistiksel Güç=%99,9					

Tablo 3 ve 4'teki tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ değerine sahip değişkenler Tablo 5'te çoklu doğrusal regresyon modeline dâhil edilmiştir. Nihai faktörlerin belirlenmesinde enter modeli kullanılmıştır. Sonuç olarak tedaviye yanıtı olanlarda tanı anında PNI değerleri üzerine tanı anındaki lenfosit sayısı ve albüminin etkili olduğu bulunmuştur. Düzeltilmiş R^2 değerine göre modeldeki değişkenler tanı anındaki PNI değerlerinin %100'ünü açıklamaktadır. Kurulan model için etki büyüklüğü 1,000; istatistiksel güç %99,9'dur. Lenfosit sayısı arttıkça PNI değeri 0,005 azalırken; albümin değeri arttıkça PNI değeri 10,006 artmaktadır (Tablo 5).

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 8. gününde PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 6'da ve PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 6. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI Ortalama±Ss	p
Cinsiyet		0,477*
Erkek	45,8±7,3	
Kadın	43,9±6	
Geliş şikayeti		0,361**
Ateş	42,5±5,1	
Halsizlik	47,1±7,9	
Kanama veya ciltte morarıklık	44,5±8,3	
Diğer	47,1±5,8	
Ek tutulum		0,387*
Yok	44,3±6,61	
Var	46,2±7,3	

*Bağımsız örneklem t testi, **Tek yönlü varyans analizi, Ss: standart sapma

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 8. günündeki PNI değerleriyle cinsiyet, geliş şikayeti ve ek tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (Tablo 6).

Tablo 7. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,219**	0,170
Tedavinin 8. günü boy persentili	0,205*	0,199
Tedavinin 8. günü kilo persentili	0,162**	0,313
Tedavinin 8. günü lökosit sayısı	0,579**	<0,001
Tedavinin 8. günü hemoglobin	0,314*	0,045
Tedavinin 8. günü platelet sayısı	0,161**	0,315
Tedavinin 8. günü lenfosit sayısı	0,790**	<0,001
Tedavinin 8. günü albümin	0,749*	<0,001
Tedavinin 8. günü ALT	0,139**	0,385
Tedavinin 8. günü AST	0,080**	0,618
Tedavinin 8. günü LDH	-0,119**	0,458
Tedavinin 8. günü BUN	0,225*	0,158
Tedavinin 8. günü kreatinin	0,032**	0,842

*Pearson korelasyon katsayısı, **Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 8. günündeki PNI değerleriyle tedavinin 8. günündeki lökosit sayısı, tedavinin 8. günündeki hemoglobin, tedavinin 8. günündeki lenfosit sayısı ve tedavinin 8. günündeki albümin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. Tedavinin 8. günündeki lökosit sayısı ile PNI arasında orta düzeyde doğru yönlü ilişki varken ($r=0,579$; $p<0,001$); tedavinin 8. günündeki hemoglobin değerleriyle PNI arasında zayıf ve doğru yönlü ilişki vardır ($r=0,314$; $p=0,045$). PNI değerleriyle tedavinin 8. günündeki lenfosit

sayısı ($r=0,790$; $p<0,001$) ve tedavinin 8. günündeki albümin değerleriyle ise iyi düzeyde doğru yönlü ilişki vardır ($r=0,749$; $p<0,001$). Diğer değişkenlerle tedavinin 8. günündeki PNI değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Tablo 7).

Tablo 8. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi

β için %95,0 Güven Sınırları					
	β	Alt Sınır	Üst Sınır	t	p
Sabit	-0,358	-1,370	0,654	-0,717	0,478
Tedavinin 8. günü lökosit sayısı	1,33E-4	1,565E-5	2,49E-4	2,300	0,027
Tedavinin 8. günü hemoglobin	0,008	-0,059	0,074	0,231	0,818
Tedavinin 8. günü lenfosit sayısı	0,004	0,004	0,005	46,988	<0,001
Tedavinin 8. günü albümin	10,151	9,907	10,395	84,339	<0,001
Model İstatistikleri: $F= 5158,915$; $p<0,001$; Düzeltilmiş $R^2=0,998$, Etki Büyüklüğü=0,998; İstatistiksel Güç=%99,9					

Tablo 6 ve 7'deki tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ değerine sahip değişkenler Tablo 8'de çoklu doğrusal regresyon modeline dâhil edilmiştir. Nihai faktörlerin belirlenmesinde enter modeli kullanılmıştır. Sonuç olarak tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 8. günündeki PNI değerleri üzerine tedavinin 8. günündeki lökosit sayısı, lenfosit sayısı ve albüminin etkili olduğu bulunmuştur. Düzeltilmiş R^2 değerine göre modeldeki değişkenler tedavinin 8. günündeki PNI

değerlerinin %99,8' ini açıklamaktadır. Kurulan model için etki büyüklüğü 0,998; istatistiksel güç %99,9'dur. Lökosit sayısı arttıkça PNI 0,000133 azalmaktadır. Lenfosit sayısı arttıkça PNI değeri 0,004 artarken; albümin değeri arttıkça 10,151 artmaktadır (Tablo 8).

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 15. günündeki PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 9'da ve PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 9. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 15. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI	p
Cinsiyet		0,530*
Erkek	43,1±6,5	
Kadın	44,6±6,2	
Geliş şikayeti		0,450**
Ateş	41 (13,9)	
Halsizlik	42,6 (6,9)	
Kanama veya ciltte morarıklık	42,3 (3,3)	
Diğer	48,5 (11,6)	
Ek tutulum		0,464*
Yok	42,6±7,9	
Var	44,2±4,7	

*Bağımsız örneklem t testi, Kruskal-Wallis testi

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 15. günündeki PNI değerleriyle cinsiyet, geliş şikayeti, ek tutulum bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (Tablo 9).

Tablo 10. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 15. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,365*	0,019
Tedavinin 15. günü boy persentili	-0,041**	0,800
Tedavinin 15. günü kilo persentili	0,134*	0,403
Tedavinin 15. günü lökosit sayısı	0,625*	<0,001
Tedavinin 15. günü hemoglobin	0,400*	0,010
Tedavinin 15. günü platelet sayısı	0,496*	0,001
Tedavinin 15. günü lenfosit sayısı	0,764*	<0,001
Tedavinin 15. günü albümin	0,885**	<0,001
Tedavinin 15. günü ALT	-0,080*	0,619
Tedavinin 15. günü AST	0,040*	0,804
Tedavinin 15. günü LDH	-0,010*	0,953
Tedavinin 15. günü BUN	-0,109**	0,497
Tedavinin 15. günü kreatinin	-0,162*	0,311

*Spearman sıra korelasyon katsayısı, **Pearson korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 15. günündeki PNI değerleriyle tanı aldığı yaş, tedavinin 15. günündeki lökosit sayısı, tedavinin 15. günündeki

hemoglobin değeri, tedavinin 15. günündeki platelet sayısı, tedavinin 15. günündeki lenfosit sayısı ve tedavinin 15. günündeki albümin değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Tanı konulan yaş ile tedavinin 15. günündeki PNI değerleri arasında zayıf ve ters yönlü bir ilişki vardır ($r=-0,365$; $p=0,019$). Tanı alınan yaş arttıkça tedavinin 15. günündeki PNI değerleri azalmaktadır. Tedavinin 15. günündeki hemoglobin değerleriyle ($r=0,400$; $p=0,010$) ve platelet sayılarıyla ($r=0,496$; $p=0,001$) PNI değerleri arasında orta düzeyde doğru yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Tedavinin 15. günündeki PNI değerleriyle lökosit sayıları arasında iyi ve doğru yönlü bir ilişki vardır ($r=0,625$; $p<0,001$). Lenfosit sayılarıyla ($r=0,764$; $p<0,001$) iyi düzeyde ve albümin değerleriyle ($r=0,885$; $p<0,001$) ise güçlü ve doğru yönlü ilişki vardır. Diğer değişkenlerle tedavinin 15. günündeki PNI değerleri arasında ilişki yoktur (Tablo 10).

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 33. günündeki PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 11’de ve PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 11. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 33. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI	p
Cinsiyet		0,275*
Erkek	41,2±8,3	
Kadın	44,6±8,3	
Geliş şikayeti		0,345**
Ateş	39,1 (13,9)	
Halsizlik	40,1 (8,6)	
Kanama veya ciltte morarıklık	48,6 (16)	
Diğer	40,3 (7,9)	
Ek tutulum		0,493*
Yok	43±8,6	
Var	41,2±8,2	

*Bağımsız örneklem t testi, **Kruskal-Wallis testi

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 33. günündeki PNI değerleriyle cinsiyet, ek tutulum, geliş şikayeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (Tablo 11).

Tablo 12. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 33. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,263**	0,096
Tedavinin 33. günü boy persentili	0,035*	0,826
Tedavinin 33. günü kilo persentili	0,060**	0,711
Tedavinin 33. günü lökosit sayısı	0,548**	<0,001
Tedavinin 33. günü hemoglobin	0,420**	0,006
Tedavinin 33. günü platelet sayısı	0,466**	0,002
Tedavinin 33. günü lenfosit sayısı	0,671**	<0,001
Tedavinin 33. günü albümin	0,881*	<0,001
Tedavinin 33. günü ALT	0,053**	0,742
Tedavinin 33. günü AST	0,149**	0,354
Tedavinin 33. günü LDH	0,478**	0,002
Tedavinin 33. günü BUN	0,232*	0,144
Tedavinin 33. günü kreatinin	-0,265**	0,094

*Spearman sıra korelasyon katsayısı, **Pearson korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 33. günündeki PNI değerleriyle tedavinin 33. günündeki lökosit sayısı, hemoglobin, platelet sayısı, lenfosit sayısı, albümin ve LDH değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Tedavinin 33. günündeki hemoglobin ($r=0,420$; $p=0,006$), platelet sayısı ($r=0,466$; $p=0,002$) ve LDH ($r=0,478$; $p=0,002$) değişkenleriyle PNI arasında orta düzeyde ve doğru yönlü bir ilişki vardır. Lökosit sayısı ile ($r=0,548$; $p<0,001$) orta düzeyde, doğru yönlü ve lenfosit sayısı ile ($r=0,671$; $p<0,001$) PNI

değerleri arasında iyi düzeyde, doğru yönlü bir ilişki olduğu görülmektedir. PNI değerleriyle albümin arasındaysa güçlü ve doğru yönlü bir ilişki vardır ($r=0,881$; $p<0,001$) (Tablo 12).

Tedaviye yanıtı olanlarda protokol M öncesi PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 13'te ve PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 13. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol M öncesinde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI Ortalama±Ss	p
Cinsiyet		0,406*
Erkek	49,4±6,5	
Kadın	47,4±6,4	
Geliş şikayeti		0,815**
Ateş	47,3±6,7	
Halsizlik	49,7±6,1	
Kanama veya ciltte morarıklık	49,2±7,5	
Diğer	49,5±6,1	
Ek tutulum		0,035*
Yok	46,6±6,6	
Var	50,9±5,7	

*Bağımsız örneklem t testi, **Tek yönlü varyans analizi, Ss: standart sapma

Tedaviye yanıtı olanlarda protokol M öncesindeki PNI değerleriyle ek tutulum durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir. Ek tutulum görülenlerde PNI değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Cinsiyet ve geliş şikayetiyle PNI değerleri arasındaysa istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 13).

Tablo 14. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol M öncesinde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,055*	0,734
Protokol M öncesi boy persentili	0,156**	0,329
Protokol M öncesi kilo persentili	0,203*	0,203
Protokol M öncesi lökosit sayısı	0,241*	0,130
Protokol M öncesi hemoglobin	0,097**	0,546
Protokol M öncesi platelet sayısı	0,416*	0,007
Protokol M öncesi lenfosit sayısı	0,577*	<0,001
Protokol M öncesi albümin	0,876**	<0,001
Protokol M öncesi ALT	0,111*	0,491
Protokol M öncesi AST	0,031*	0,847
Protokol M öncesi LDH	0,274*	0,083
Protokol M öncesi BUN	0,102*	0,526
Protokol M öncesi kreatinin	-0,235**	0,140

*Spearman sıra korelasyon katsayısı, **Pearson korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olanlarda protokol M öncesindeki PNI değerleriyle platelet sayısı, lenfosit sayısı ve albümin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. PNI değerleriyle; platelet ($r=0,416$; $p=0,007$) ve lenfosit ($r=0,577$; $p<0,001$) sayıları arasında orta düzeyde ve doğru yönlü, albümin arasında güçlü ve doğru yönlü ($r=0,876$; $p<0,001$) bir ilişki vardır (Tablo 14).

Tedaviye yanıtı olanlarda protokol II öncesi PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 15'te ve PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 15. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol II öncesinde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI Ortalama±Ss	p
Cinsiyet		0,135*
Erkek	52,3±6,4	
Kadın	48,8±5,6	
Geliş şikayeti		0,064**
Ateş	47,7±7,8	
Halsizlik	54,6±6,1	
Kanama veya ciltte morarıklık	50,9±5,3	
Diğer	52,4±3	
Ek tutulum		0,620*
Yok	50,9±6,6	
Var	51,9±6,2	

*Bağımsız örneklem t testi, **Tek yönlü varyans analizi, Ss: standart sapma

Tedaviye yanıtı olanlarda protokol II öncesindeki PNI değerleriyle geliş şikayeti, ek tutulum, cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (Tablo 15).

Tablo 16. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol II öncesinde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,180*	0,259
Protokol II öncesi boy persentili	0,142**	0,376
Protokol II öncesi kilo persentili	0,126*	0,432
Protokol II öncesi lökosit sayısı	0,643*	<0,001
Protokol II öncesi hemoglobin	0,412**	0,007
Protokol II öncesi platelet sayısı	0,530*	<0,001
Protokol II öncesi lenfosit sayısı	0,706*	<0,001
Protokol II öncesi albümin	0,767**	<0,001
Protokol II öncesi ALT	-0,093*	0,563
Protokol II öncesi AST	0,148*	0,356
Protokol II öncesi LDH	0,345*	0,027
Protokol II öncesi BUN	-0,070*	0,662
Protokol II öncesi kreatinin	-0,228**	0,152

*Spearman sıra korelasyon katsayısı, **Pearson korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olanlarda protokol II öncesindeki PNI değerleriyle lökosit sayısı, hemoglobin, platelet sayısı, lenfosit sayısı, albümin ve LDH değişkenleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Hemoglobinle ($r=0,412$; $p=0,007$) orta düzeyde, doğru yönlü ve LDH ($r=0,345$; $p=0,027$) değişkeniyle PNI değerleri arasında zayıf düzeyde, doğru yönlü bir ilişki vardır. PNI değerleriyle lökosit ($r=0,643$; $p<0,001$) arasında iyi düzeyde, doğru yönlü ve platelet sayısı ($r=0,530$; $p<0,001$) PNI arasında orta düzeyde, doğru yönlü bir ilişki olduğu görülmektedir. Lenfosit sayısı ($r=0,706$; $p<0,001$) ve albümin değerleriyle ($r=0,767$; $p<0,001$) de PNI arasında iyi ve doğru yönlü bir ilişki vardır. Diğer değişkenlerle PNI arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 16).

Tedaviye yanıtı olanlarda protokol II sonu PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 17’de ve PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 17. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol II sonunda prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI Ortalama±Ss	P
Cinsiyet		0,330*
Erkek	43,9±4,5	
Kadın	42,3±3,7	
Geliş şikayeti		0,293**
Ateş	41,3±4,9	
Halsizlik	44,5±4,4	
Kanama veya ciltte morarıklık	44,5±3,6	
Diğer	43,9±3,9	
Ek tutulum		0,954*
Yok	43,5±3,6	
Var	43,59±5	

*Bağımsız örneklem t testi, **Tek yönlü varyans analizi, Ss: standart sapma

Tedaviye yanıtı olanlarda protokol II sonundaki PNI değerleriyle geliş şikayeti, ek tutulum ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (Tablo 17).

Tablo 18. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol II sonunda prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	0,058*	0,721
Protokol II sonunda boy persentili	0,104*	0,517
Protokol II sonunda kilo persentili	-0,029*	0,856
Protokol II sonunda lökosit sayısı	0,582*	<0,001
Protokol II sonunda hemoglobin	0,198	0,214
Protokol II sonunda platelet sayısı	0,405*	0,009
Protokol II sonunda lenfosit sayısı	0,519*	0,001
Protokol II sonunda albümin	0,857	<0,001
Protokol II sonunda ALT	-0,062*	0,701
Protokol II sonunda AST	0,046*	0,776
Protokol II sonunda LDH	-0,020*	0,900
Protokol II sonunda BUN	0,449	0,003
Protokol II sonunda kreatinin	0,102**	0,525

*Spearman sıra korelasyon katsayısı, **Pearson korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olanlarda protokol II sonundaki PNI değerleriyle lökosit sayısı, platelet sayısı, lenfosit sayısı, albümin ve BUN değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. Platelet sayısı ($r=0,405$; $p=0,009$) ve BUN değerleriyle ($r=0,449$; $p=0,003$) PNI arasında orta düzeyde ve doğru yönlü bir ilişki olduğu görülmektedir. PNI değerleriyle lökosit sayısı ($r=0,582$; $p<0,001$) ve lenfosit sayısı ($r=0,519$; $p=0,001$) arasındaysa orta düzeyde ve doğru yönlü bir ilişki vardır. Albümin değerleriyle ($r=0,857$; $p<0,001$) PNI arasındaysa güçlü ve

doğru yönlü bir ilişki olduğu görülmektedir. Diğer değişkenlerle PNI değerleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur (Tablo 18).

4.1.2. Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Olup Tedaviye Yanıtsız Hastaların Analizleri

Tedaviye yanıtsız olan ALL tanılı hastalarda tanı anındaki PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 19’da ve PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 19. Tedaviye yanıtsız olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI Ortalama±Ss	p
Cinsiyet		0,693*
Erkek	50,1±15,8	
Kadın	46,9±6,6	
Geliş şikayeti		-
Ateş	48,8±17	
Halsizlik	57,7±20,8	
Kanama veya ciltte moranıklık	49,7±7,8	
Diğer	49,7±7,8	
Ek tutulum		-
Yok	40,7±9,7	
Var	51,6±12	

*Bağımsız örneklem t testi, Ss: Standart sapma

Tedaviye yanıtsız olanlarda tanı anındaki PNI değerleriyle cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir. Geliş şikayeti ve ek tutulum

ile PNI değerleri gruplarda yeterli birim olmaması nedeniyle karşılaştırılamamaktadır (Tablo 19).

Tablo 20. Tedaviye yanıtız olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	0,663*	0,026
Tanı anındaki boy persentili	0,043*	0,899
Tanı anındaki kilo persentili	-0,188*	0,730
Tanı anındaki lökosit sayısı	0,555	0,077
Tanı anındaki hemoglobin	-0,188*	0,581
Tanı anındaki platelet sayısı	-0,482	0,133
Tanı anındaki lenfosit sayısı	0,945	<0,001
Tanı anındaki albümin	0,201*	0,553
Tanı anındaki ALT	0,264	0,433
Tanı anındaki AST	0,045	0,894
Tanı anındaki LDH	-0,082	0,811
Tanı anındaki BUN	0,278*	0,408
Tanı anındaki kreatinin	0,627*	0,039

*Pearson korelasyon katsayısı, **Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtız olanlarda tanı anındaki PNI değerleriyle tanı aldığı yaş, lenfosit sayısı ve kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. Tanı alınan yaş ile PNI değerleri arasında ($r=0,663$; $p=0,026$) ve kreatinin ile PNI arasında ($r=0,627$; $p=0,039$) iyi düzeyde doğru yönlü ilişki varken lenfosit sayısı ile ($r=0,945$; $p<0,001$) PNI arasında güçlü ve doğru yönlü bir ilişki vardır.

Diğer değişkenlerle PNI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (Tablo 20).

Tablo 21. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi

β için %95,0 Güven Sınırları					
	β	Alt Sınır	Üst Sınır	t	p
Sabit	37,047	25,452	44,641	8,637	<0,001
Tanı anındaki yaş	0,037	-,729	,804	0,115	0,912
Tanı anındaki lenfosit sayısı	0,004	,002	,006	5,291	0,001
Tanı anındaki kreatinin	5,454	-12,001	22,909	0,739	0,484
Model İstatistikleri: $F=23,719$; $p<0,001$; Düzeltilmiş $R^2=0,872$, Etki Büyüklüğü=0,910, İstatistiksel Güç=%99,9					

Tablo 19 ve 20’deki tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ değerine sahip değişkenler Tablo 21’de çoklu doğrusal regresyon modeline dâhil edilmiştir. Nihai faktörlerin belirlenmesinde enter modeli kullanılmıştır. Sonuç olarak tedaviye yanıtı olmayanlarda tanı anındaki PNI değerleri üzerine tanı anındaki lenfosit sayısının etkili olduğu bulunmuştur. Düzeltilmiş R^2 değerine göre modeldeki değişkenler tanı anındaki PNI değerinin %87,2’sini açıklamaktadır. Kurulan model için etki büyüklüğü 0,903; istatistiksel güç %99,9’dur. Lenfosit sayısı arttıkça PNI değeri 0,004 artmaktadır (Tablo 21).

Tedaviye yanıtı olmayanlarda tedavinin 8. günündeki PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 22’de ve PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 23’te verilmiştir.

Tablo 22. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI Ortalama±Ss	P
Cinsiyet		0,786*
Erkek	43±11,2	
Kadın	44,5±5,2	
Geliş şikayeti		-
Ateş	38,2±4,8	
Halsizlik	37,3±4,2	
Kanama veya ciltte morarıklık	51,5±4,2	
Diğer	45,7±6,5	
Ek tutulum		-
Yok	40,3±6,4	
Var	45±9,4	

*Bağımsız örneklem t testi, Ss: standart sapma

Tedaviye yanıtı olmayanlarda tedavinin 8. günündeki PNI değerleriyle cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir. Geliş şikayeti ve ek tutulum ile PNI değerleri gruplarda yeterli birim olmaması nedeniyle karşılaştırılamamaktadır (Tablo 22).

Tablo 23. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,500*	0,117
Tedavinin 8. günü boy persentili	0,271*	0,421
Tedavinin 8. günü kilo persentili	0,520*	0,101
Tedavinin 8. günü lökosit sayısı	0,473**	0,142
Tedavinin 8. günü hemoglobin	0,028*	0,935
Tedavinin 8. günü platelet sayısı	0,592**	0,055
Tedavinin 8. günü lenfosit sayısı	0,891**	<0,001
Tedavinin 8. günü albümin	0,753*	0,007
Tedavinin 8. günü ALT	0,100**	0,770
Tedavinin 8. günü AST	0,032**	0,926
Tedavinin 8. günü LDH	0,573**	0,066
Tedavinin 8. günü BUN	0,009**	0,979
Tedavinin 8. günü kreatinin	0,068**	0,842

*Pearson korelasyon katsayısı, **Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olmayanlarda tedavinin 8. günündeki PNI değerleriyle lenfosit sayısı ve albümin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. Albümin değerleriyle ($r=0,753$; $p=0,007$) PNI değerleri arasında iyi düzeyde doğru yönlü ilişki varken lenfosit sayısı ile ($r=0,891$; $p<0,001$) PNI arasında güçlü düzeyde doğru yönlü bir ilişki vardır. Diğer değişkenlerle tedavinin 8. günündeki PNI değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Tablo 23).

Tablo 24. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi

β için %95,0 Güven Sınırları					
	β	Alt Sınır	Üst Sınır	<i>t</i>	<i>p</i>
Sabit	-0,058	-0,142	0,025	-0,142	0,144
Tedavinin 8. günündeki lenfosit sayısı	0,005	0,004	0,005	0,005	<0,001
Tedavinin 8. günündeki albümin	10,014	9,992	10,036	9,992	<0,001
Model İstatistikleri: $F=3199119,361$; $p<0,001$; Düzeltilmiş $R^2=1,000$, Etki Büyüklüğü=1,000, İstatistiksel Güç=%99,9					

Tablo 22 ve 23'teki tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ değerine sahip değişkenler Tablo 24'te çoklu doğrusal regresyon modeline dâhil edilmiştir. Nihai faktörlerin belirlenmesinde enter modeli kullanılmıştır. Sonuç olarak tedaviye yanıtı olmayanlarda tedavinin 8. günündeki PNI değerleri üzerine tedavinin 8. günündeki lenfosit sayısının ve albüminin etkili olduğu bulunmuştur. Düzeltilmiş R^2 değerine göre modeldeki değişkenler tedavinin 8. günündeki PNI değerlerinin %100'ünü açıklamaktadır. Kurulan model için etki büyüklüğü 1,000; istatistiksel güç %99,9'dur. Lenfosit sayısı arttıkça PNI değeri 0,005 artmaktadır. Benzer şekilde albümin değeri arttıkça PNI değeri 10,014 artmaktadır (Tablo 24).

Tedaviye yanıtı olmayanlarda tedavinin 15. günündeki PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 25'te ve PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 25. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 15. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI	p
Cinsiyet		0,247*
Erkek	39,5 (5,9)	
Kadın	40,2 (6,4)	
Geliş şikayeti		-
Ateş	44,4±8,1	
Halsizlik	37,8±3,2	
Kanama veya ciltte morarıklık	41,7±3,3	
Diğer	40,6±4,3	
Ek tutulum		-
Yok	43,8±8,7	
Var	40,6±3,4	

*Mann-Whitney U testi

Tedaviye yanıtı olmayanlarda tedavinin 15. günündeki PNI değerleriyle cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir. Geliş şikayeti ve ek tutulumla PNI değerleri gruplarda yeterli birim olmaması nedeniyle karşılaştırılamamaktadır (Tablo 25).

Tablo 26. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 15. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r*	p
Tanı aldığı yaş	-0,369	0,264
Tedavinin 15. günü boy persentili	0,288	0,391
Tedavinin 15. günü kilo persentili	0,109	0,749
Tedavinin 15. günü lökosit sayısı	0,483	0,132
Tedavinin 15. günü hemoglobin	0,565	0,070
Tedavinin 15. günü platelet sayısı	0,271	0,420
Tedavinin 15. günü lenfosit sayısı	0,550	0,079
Tedavinin 15. günü albümin	0,662	0,026
Tedavinin 15. günü ALT	-0,562	0,072
Tedavinin 15. günü AST	0,128	0,709
Tedavinin 15. günü LDH	-0,064	0,852
Tedavinin 15. günü BUN	0,306	0,360
Tedavinin 15. günü kreatinin	-0,237	0,482

*Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olmayanlarda tedavinin 15. günündeki PNI değerleriyle albümin değerleri arasında iyi düzeyde ve doğru yönlü bir ilişki vardır ($r=0,662$; $p=0,026$). Diğer değişkenlerle tedavinin 15. günü ölçülen PNI değerleri arasında ilişki yoktur (Tablo 26).

Tedaviye yanıtı olmayan hastalarda tedavinin 33. günündeki PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 27’de ve PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 28’de verilmiştir.

Tablo 27. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 33. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI Ortalama±Ss
Cinsiyet	
Erkek	37,3±8
Kadın	42,7±9,2
Geliş şikayeti	
Ateş	35,7±6,6
Halsizlik	37,4±1,3
Kanama veya ciltte morarıklık	-
Diğer	39,7±12,2
Ek tutulum	
Yok	30,2±1
Var	42,4±7,2

Ss: Standart sapma

Tedaviye yanıtı olmayan hastalarda tedavinin 33. günündeki PNI değerleriyle cinsiyet, geliş şikayeti ve ek tutulum, gruplarda yer alan birim sayısı azlığı nedeniyle karşılaştırılamamaktadır (Tablo 27).

Tablo 28. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 33. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,649*	0,082
Tedavinin 33. günü boy persentili	0,271*	0,517
Tedavinin 33. günü kilo persentili	0,614*	0,105
Tedavinin 33. günü lökosit sayısı	0,427*	0,292
Tedavinin 33. günü hemoglobin	0,220*	0,600
Tedavinin 33. günü platelet sayısı	0,286*	0,493
Tedavinin 33. günü lenfosit sayısı	0,765*	0,027
Tedavinin 33. günü albümin	0,975*	<0,001
Tedavinin 33. günü ALT	-0,430*	0,287
Tedavinin 33. günü AST	-0,276*	0,509
Tedavinin 33. günü LDH	0,325*	0,432
Tedavinin 33. günü BUN	0,487*	0,221
Tedavinin 33. günü kreatinin	-0,289**	0,487

*Pearson korelasyon katsayısı, **Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olmayanlarda tedavinin 33. günündeki PNI değerleriyle lenfosit sayısı ve albümin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. Lenfosit sayısı ile ($r=0,765$; $p=0,027$) PNI arasında iyi ve doğru yönlü bir ilişki varken albümin ($r=0,975$; $p<0,001$) ile PNI arasında güçlü ve doğru yönlü bir ilişki vardır. Diğer değişkenlerle tedavinin 33. günündeki PNI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (Tablo 28).

Tedaviye yanıtı olmayanlarda protokol M öncesi PNI değerleriyle cinsiyet, geliş şikayeti ve ek tutulum arasında gruplarda yer alan birim sayılarının yetersiz olması nedeniyle hem karşılaştırma yapılamamaktadır hem de betimleyici istatistikler verilememektedir. Tedaviye yanıtı olmayanlarda protokol M öncesi PNI değerleriyle ilişkili değişkenlerin korelasyon analizi ise Tablo 29’da verilmiştir.

Tablo 29. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol M öncesinde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,271*	0,659
Protokol M öncesi boy persentili	-0,826*	0,085
Protokol M öncesi kilo persentili	-0,051**	0,935
Protokol M öncesi lökosit sayısı	0,774*	0,124
Protokol M öncesi hemoglobin	0,338*	0,578
Protokol M öncesi platelet sayısı	0,409*	0,494
Protokol M öncesi lenfosit sayısı	0,729*	0,162
Protokol M öncesi albümin	0,854*	0,065
Protokol M öncesi ALT	0,204*	0,742
Protokol M öncesi AST	0,783*	0,117
Protokol M öncesi LDH	0,483*	0,410
Protokol M öncesi BUN	-0,084*	0,893
Protokol M öncesi kreatinin	-0,333*	0,584

* Pearson korelasyon katsayısı, **Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olmayanlarda protokol M öncesindeki PNI değerleriyle diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (Tablo 29).

Tedaviye yanıtı olmayanlarda protokol II öncesi PNI değerleriyle gelişimi, ek tutulum ve cinsiyet arasında gruplardaki birim sayılarının yetersiz olması sebebiyle hem karşılaştırma yapılamamakta hem de betimleyici istatistikler verilememektedir. Tedaviye yanıtı olmayanlarda protokol II öncesi PNI değerleriyle ilişkili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 30'da verilmiştir.

Tablo 30. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol II öncesinde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r*	p
Tanı aldığı yaş	-0,300	0,624
Protokol II öncesi boy persentili	-0,500	0,391
Protokol II öncesi kilo persentili	0,800	0,104
Protokol II öncesi lökosit sayısı	0,300	0,624
Protokol II öncesi hemoglobin	0,400	0,505
Protokol II öncesi platelet sayısı	-0,400	0,505
Protokol II öncesi lenfosit sayısı	0,100	0,873
Protokol II öncesi albümin	0,900	0,037
Protokol II öncesi ALT	0,900	0,037
Protokol II öncesi AST	0,051	0,935
Protokol II öncesi LDH	-0,154	0,805
Protokol II öncesi BUN	-0,900	0,037
Protokol II öncesi kreatinin	0,000	1,000

*Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olmayanlarda protokol II öncesindeki PNI değerleriyle albümin, ALT ve BUN değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır. Albümin ($r=0,900$; $p=0,037$) ve ALT ($r=0,900$; $p=0,037$) ile PNI arasında doğru yönlü ve güçlü bir ilişki bulunmaktadır. BUN ($r=-0,900$; $p=0,037$) ile PNI arasındaysa ters yönlü ve güçlü bir ilişki olduğu görülmektedir. Diğer değişkenlerle PNI arasındaysa istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemektedir (Tablo 30).

Tablo 31. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında protokol II öncesi prognostik nutrisyonel indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi

β için %95,0 Güven Sınırları					
	β	Alt Sınır	Üst Sınır	t	p
Sabit	83,178	60,412	105,945	11,627	0,001
Protokol II öncesi BUN	-3,292	-5,578	-1,005	-4,581	0,020
Model İstatistikleri: $F=20,987$; $p=0,020$; Düzeltilmiş $R^2=0,833$; Etki Büyüklüğü= $0,875$, İstatistiksel Güç= $84,9$					

Tablo 30'daki tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ değerine sahip değişkenler Tablo 31'de çoklu doğrusal regresyon modeline dâhil edilmiştir. Nihai faktörlerin belirlenmesinde geriye dönük Wald modeli kullanılmıştır. Sonuçta tedaviye yanıtı olmayanlarda protokol II öncesindeki PNI değerleri üzerine protokol II öncesindeki BUN değişkeninin etkili olduğu bulunmuştur. Düzeltilmiş R^2 değerine göre modeldeki değişkenler protokol II öncesi PNI değerlerinin %83,3'ünü açıklamaktadır. Kurulan model için etki büyüklüğü 0,875; istatistiksel güç %84,9'dur. BUN değeri arttıkça PNI değeri 3,292 azalmaktadır (Tablo 31).

Tedaviye yanıtı olmayan ALL tanılı hastalarda protokol II sonunda PNI değerleri hesaplanabilen sadece üç hasta olması nedeniyle cinsiyet, geliş şikayeti ve ek tutulum ile PNI değerleri arasında hem karşılaştırma yapılamamaktadır hem de betimleyici istatistikler verilememektedir. Benzer nedenle tedaviye yanıtı olmayan olgularda protokol II sonundaki PNI değerleriyle ilişkili değişkenlerin korelasyon analizi de yapılamamaktadır.

4.2. AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARINA AİT ANALİZLER



Tablo 32. Akut miyeloid lösemi hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	
Cinsiyet, n(%)	
Erkek	10 (55,6)
Kadın	8 (44,4)
Tanı yaşı, M (IQR)	3,4 (9,7)
Tanı anındaki kilo persentili, M (IQR)	34,2 (66,1)
Tanı anındaki boy persentili, Ortalama±Ss	40,2±31,5
Konjenital hastalık, n(%)	
Yok	12 (66,7)
Var	6 (33,3)
Ek tutulum, n(%)	
Yok	10 (55,6)
Var	8 (44,4)
Tedaviye yanıt, n(%)	
Yanıtsız	7 (38,9)
Yanıtlı	11 (61,1)

M: Medyan, IQR: Çeyreklikler arası uzaklık, Ss: Standart sapma

Akut miyeloid lösemi hastalarının demografik ve tanı anındaki klinik özellikleri Tablo 32’de verilmiştir. 18 AML hastasının 10’u (%55,6’sı) erkek, 8’i (%44,4’ü) kadındır. Hastaların tanı yaşı medyanı 3,4 (9,7), kilosu 34,2 (66,1) ve boy ortalaması 40,2±31,5’tir. Hastaların 6’sında (%33,3’ünde) konjenital hastalık olduğu ve 8’inde (%44,4’ünde) ek tutulum olduğu gözlenmiştir. 11 (%61,1) hasta tedaviye yanıtlıyken 7 (%38,9) hasta tedaviye yanıtsız olmuştur (Tablo 32).

Tablo 33. Akut miyeloid lösemi tanılı hastaların tanı anındaki prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle tedavi yanıtları arasındaki ilişki

	Tedaviye Yanıt		
	Yanıtsız, M (IQR)	Yanıtlı, M (IQR)	p
PNI	45,2 (21,5)	48,6 (18)	0,179*

M: Medyan, IQR: Çeyreklikler arası uzaklık

*Mann-Whitney U testi

Tanı anındaki PNI değerleriyle tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir ($p=0,179$). Tedaviye yanıtı alan hastaların tanı anındaki PNI değeri 48,6 (18), yanıtsız olanlarınsa 45,2 (21,5) olarak saptanmıştır (Tablo 33).

4.2.1. Akut Miyeloid Lösemi Tanılı Olup Tedaviye Yanıtlı

Hastaların Analizleri

Tedaviye yanıtı alanlarda tanı anındaki PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 34'te ve PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 35'te verilmiştir.

Tablo 34. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI	p
Cinsiyet		0,788*
Erkek	40,7 (22,6)	
Kadın	51,4 (20,9)	
Konjenital hastalık		0,164*
Yok	54,5 (22,6)	
Var	39,9 (15,5)	
Ek tutulum		-
Yok	43,2±10,9	
Var	100,8±78,3	

*Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi

Tedaviye yanıtı olanlarda tanı anındaki PNI değerleriyle cinsiyet ve konjenital hastalık bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir. Gruplarda yer alan birimlerin azlığı nedeniyle ek tutulum ve tanı anındaki PNI değerleri ise karşılaştırılamamaktadır (Tablo 34).

Tablo 35. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r*	p
Tanı aldığı yaş	0,055	0,873
Tanı anındaki boy persentili	0,518	0,102
Tanı anındaki kilo persentili	0,569	0,067
Tanı anındaki lökosit sayısı	0,255	0,450
Tanı anındaki hemoglobin	0,018	0,958
Tanı anındaki platelet sayısı	0,246	0,466
Tanı anındaki lenfosit sayısı	0,555	0,077
Tanı anındaki albümin	0,555	0,077
Tanı anındaki ALT	-0,283	0,399
Tanı anındaki AST	-0,055	0,873
Tanı anındaki LDH	-0,018	0,958
Tanı anındaki BUN	0,169	0,620
Tanı anındaki kreatinin	-0,105	0,759

*Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olanlarda tanıdaki PNI değerleriyle ilgili diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 35).

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 28. günündeki PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 36’da, PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 37’de verilmiştir.

Tablo 36. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 28. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI Ortalama±Ss	p
Cinsiyet		0,345*
Erkek	41,6±6,4	
Kadın	38,2±1,2	
Konjenital hastalık		0,647*
Yok	39,8±5,6	
Var	41,4±5,2	
Ek tutulum		-
Yok	39,2±5,1	
Var	43,3±5,5	

*Bağımsız örneklem t testi, Ss: Standart sapma

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 28. günündeki PNI değerleriyle konjenital hastalık ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir. Gruplarda yer alan birimlerin azlığı sebebiyle ek tutulumla tanı anındaki PNI değerleriyle karşılaştırılamamaktadır (Tablo 36).

Tablo 37. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 28. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,691*	0,019
Tedavinin 28. gününde boy persentili	-0,018*	0,959
Tedavinin 28. gününde kilo persentili	-0,031*	0,928
Tedavinin 28. gününde lökosit sayısı	0,355*	0,284
Tedavinin 28. gününde hemoglobin	0,200*	0,555
Tedavinin 28. gününde platelet sayısı	0,118**	0,729
Tedavinin 28. gününde lenfosit sayısı	0,795*	0,003
Tedavinin 28. gününde albümin	0,533*	0,091
Tedavinin 28. gününde ALT	-0,146**	0,668
Tedavinin 28. gününde AST	0,101**	0,768
Tedavinin 28. gününde LDH	-0,288*	0,390
Tedavinin 28. gününde BUN	0,053*	0,876
Tedavinin 28. gününde kreatinin	-0,771**	0,006

*Pearson korelasyon katsayısı, **Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 28. günündeki PNI değerleriyle tanı aldığı yaş arasında ($r=-0,691$; $p=0,019$) ve PNI değeriyle kreatinin değerleri arasında ($r=-0,771$; $p=0,006$) iyi düzeyde, ters yönlü ilişki olduğu görülmektedir. Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 28. günündeki PNI değerleriyle ilgili diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 37).

Tablo 38. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 28. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analiziyle belirlenmesi

β için %95,0 Güven Sınırları					
	β	Alt Sınır	Üst Sınır	t	p
Sabit	45,136	40,481	19,790	21,936	<0,001
Tanı anındaki yaş	-0,695	-1,244	-0,147	-2,867	0,019
Model İstatistikleri: $F=8,221$; $p=0,019$; Düzeltilmiş $R^2=0,419$; Etki Büyüklüğü=0,477; İstatistiksel Güç=%72,3					

Tablo 37'deki tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ değerine sahip değişkenler Tablo 38'de çoklu doğrusal regresyon modeline dâhil edilmiştir. Nihai faktörlerin belirlenmesinde geriye dönük Wald modeli kullanılmıştır. Sonuç olarak tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 28. günündeki PNI değerleri üzerine tanı anındaki yaşın etkili olduğu bulunmuştur. Düzeltilmiş R^2 değerine göre modeldeki değişkenler tedavinin 28. günündeki PNI değerlerinin %72,3'ünü açıklamaktadır. Kurulan model için etki büyüklüğü 0,477; istatistiksel güç %72,3'tür. Tanı yaşı arttıkça tedavinin 28. günündeki PNI değeri 0,695 azalmaktadır.

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 42. günündeki PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 39'da, PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 40'ta verilmiştir.

Tablo 39. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 42. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI Ortalama±Ss	p
Cinsiyet		0,269*
Erkek	39,3±5,3	
Kadın	43,4±5,9	
Konjenital hastalık		0,051*
Yok	38,4±5	
Var	45,1±4,1	
Ek tutulum		-
Yok	41,2±6,1	
Var	39,7±5	

*Bağımsız örneklem t testi, Ss: Standart sapma

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 42. günündeki PNI değerleriyle konjenital hastalık ve cinsiyet bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Gruplardaki birimlerin azlığı sebebiyle ek tutulum ve tedavinin 42. günündeki PNI değerleri ise karşılaştırılamamaktadır (Tablo 39).

Tablo 40. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 42. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,268*	0,425
Tedavinin 42. gününde boy persentili	-0,453*	0,161
Tedavinin 42. gününde kilo persentili	-0,395*	0,229
Tedavinin 42. gününde lökosit sayısı	0,236**	0,484
Tedavinin 42. gününde hemoglobin	0,543*	0,084
Tedavinin 42. gününde platelet sayısı	0,355**	0,284
Tedavinin 42. gününde lenfosit sayısı	0,427**	0,190
Tedavinin 42. gününde albümin	0,704*	0,016
Tedavinin 42. gününde ALT	-0,309**	0,355
Tedavinin 42. gününde AST	0,404*	0,217
Tedavinin 42. gününde LDH	0,591*	0,056
Tedavinin 42. gününde BUN	-0,204*	0,547
Tedavinin 42. gününde kreatinin	0,017*	0,960

*Pearson korelasyon katsayısı, **Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 42. günündeki PNI değerleriyle albümin değerleri arasında doğru yönlü, iyi ilişki ($r=0,704$; $p=0,016$) olduğu görülmektedirken PNI değerleri ile ilgili diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 40).

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin sonundaki PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 41’de, PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 42’de verilmiştir.

Tablo 41. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin sonunda prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI Ortalama±Ss	p
Cinsiyet		0,116*
Erkek	41±5,8	
Kadın	35,7±1,7	
Konjenital hastalık		0,727*
Yok	39,5±5,7	
Var	38,3±5,2	
Ek tutulum		-
Yok	39,7±6,1	
Var	37,2±2	

*Bağımsız örneklem t testi, Ss: Standart sapma

Tedaviye yanıtı olan olgularda tedavi sonundaki PNI değerleriyle cinsiyet ve konjenital hastalık bakımından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemektedir. Gruplarda bulunan birimlerin azlığı nedeniyle ek tutulumla tedavi sonundaki PNI değerleri ise karşılaştırılamamaktadır (Tablo 41).

Tablo 42. Tedaviye yanıtı olan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavi sonunda prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r*	p
Tanı aldığı yaş	0,150	0,659
Tedavi sonunda boy persentili	0,178	0,601
Tedavi sonunda kilo persentili	0,219	0,518
Tedavi sonunda lökosit sayısı	0,369	0,264
Tedavi sonunda hemoglobin	0,039	0,910
Tedavi sonunda platelet sayısı	-0,244	0,469
Tedavi sonunda lenfosit sayısı	0,291	0,384
Tedavi sonunda albümin	-0,724	0,012
Tedavi sonunda ALT	0,137	0,689
Tedavi sonunda AST	-0,492	0,124
Tedavi sonunda LDH	-0,369	0,264
Tedavi sonunda BUN	0,167	0,624
Tedavi sonunda kreatinin	0,247	0,465

*Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olanlarda tedavi sonundaki PNI değerleriyle albümin ($r=-0,724$; $p=0,012$) arasında ters yönlü, iyi ilişki olduğu görülmektedir. Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin sonundaki PNI değerleriyle ilgili diğer değişkenler arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Tablo 42).

4.2.2. Akut Miyeloid Lösemi Tanılı Olup Tedaviye Yanıtsız

Hastaların Analizleri

Tedaviye yanıtsız olanlarda tanı anındaki PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 43'te, PNI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 44'te verilmiştir.

Tablo 43. Tedaviye yanıtsız olan akut miyeloid lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değerleri

Değişkenler	PNI Ortalama±Ss
Cinsiyet	
Erkek	39,7±13,5
Kadın	37,8±10
Konjenital hastalık	
Yok	40,2±10,1
Var	34,7±14,8
Ek tutulum	
Yok	47,6±1,6
Var	35±10,5

Ss: Standart sapma

Tedaviye yanıtsız olanlarda tanı anında PNI değerleriyle cinsiyet, konjenital hastalık, ek tutulum değişkenleri gruplarda mevcut olan birimlerin azlığından dolayı karşılaştırılamamaktadır (Tablo 43).

Tablo 44. Tedaviye yanıtız olan akut miyeloid lösemi hastalarında tanı anında prognostik nutrisyonel indeks değeriyle ilişkili değışkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,107*	0,819
Tanı anındaki boy persentili	-0,181**	0,697
Tanı anındaki kilo persentili	0,370**	0,414
Tanı anındaki lökosit sayısı	0,107*	0,819
Tanı anındaki hemoglobin	0,547**	0,204
Tanı anındaki platelet sayısı	-0,396*	0,379
Tanı anındaki lenfosit sayısı	0,743**	0,056
Tanı anındaki albümin	0,966**	<0,001
Tanı anındaki ALT	0,483**	0,272
Tanı anındaki AST	0,265**	0,566
Tanı anındaki LDH	0,246**	0,595
Tanı anındaki BUN	0,071*	0,879
Tanı anındaki kreatinin	-0,252*	0,585

*Spearman sıra korelasyon katsayısı, **Pearson korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtız olan olgularda tanıdaki PNI değeriyle albümin değeri arasında doğru yönlü, güçlü bir ilişki ($r=0,966$; $p<0,001$) varken ilgili diğer değışkenlerle arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 44).

Tedaviye yanıtız olanlarda tedavinin 28. günündeki PNI değeriyle ilgili değışkenler Tablo 45'te, PNI değeriyle ilgili değışkenlerin korelasyon analizi Tablo 46'da verilmiştir.

Tablo 45. Tedaviye yanıtı olmayan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 28. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PNI Ortalama±Ss
Cinsiyet	
Erkek	48,5±0,2
Kadın	37±1,8
Konjenital hastalık	
Yok	44,2±7,3
Var	-
Ek tutulum	
Yok	-
Var	40,9±6,8

Ss: Standart sapma

Tedaviye yanıtı olmayanlarda tedavinin 28. gününde PNI değerleriyle cinsiyet, konjenital hastalık ve ek tutulum değişkenleri gruplarda yer alan birimlerin azlığı nedeniyle karşılaştırılamamaktadır (Tablo 45).

Tablo 46. Tedaviye yanıtı olmayan akut miyeloid lösemi hastalarında tedavinin 28. gününde prognostik nutrisyonel indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,800*	0,200
Tedavinin 28. gününde boy persentili	-0,984**	0,016
Tedavinin 28. gününde kilo persentili	0,048**	0,952
Tedavinin 28. gününde lökosit sayısı	0,946**	0,054
Tedavinin 28. gününde hemoglobin	0,139**	0,861
Tedavinin 28. gününde platelet sayısı	-0,400*	0,600
Tedavinin 28. gününde lenfosit sayısı	0,716**	0,283
Tedavinin 28. gününde albümin	0,606**	0,393
Tedavinin 28. gününde ALT	0,898**	0,102
Tedavinin 28. gününde AST	-0,400*	0,600
Tedavinin 28. gününde LDH	0,793**	0,207
Tedavinin 28. gününde BUN	0,611**	0,389
Tedavinin 28. gününde kreatinin	-0,089**	0,911

* Spearman sıra korelasyon katsayısı, ** Pearson korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olmayan AML tanılı vakalarda tedavinin 28. günündeki PNI değerleri ile boy persentilleri arasında ters yönlü, güçlü ilişki olduğu görülmektedir ($r=-0,984$; $p=0,016$). Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 28. günündeki PNI değerleriyle ilgili diğer değişkenler arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (Tablo 46).

Tedaviye yanıtı olmayan AML tanılı olgularda tedavinin 42. gününde ve tedavinin sonunda sadece üç hastada PNI değerleri ölçüldüğü için bu ölçümlere ait ilgili değişkenlerin betimleyici istatistikleri verilememekte ve korelasyon analizi yapılamamaktadır.

4.3. PROGNOTİK LENFOBLASTİK İNDEKS ANALİZLERİ

4.3.1. Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Olup Tedaviye Yanıtlı Hastaların Prognostik Lenfoblastik İndeks Analizleri

Tablo 47. Akut lenfoblastik lösemi hastalarının tanı anındaki prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle tedavi yanıtları arasındaki ilişki

	Tedaviye Yanıt		p
	Yanıtı, M (IQR)	Yanıtı, M (IQR)	
PLI	128,1 (176,1)	98,2 (182)	0,831*

M: Medyan, IQR: Çeyreklikler arası uzaklık

*Mann-Whitney U testi

Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anındaki PLI değerleriyle tedavi yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (p=0,831). Tedaviye yanıtlı olan ALL tanılı hastaların tanı anındaki PLI değeri 98,2 (182), tedaviye yanıtı olmayanların ise 128,1 (176,1) olarak tespit edilmiştir (Tablo 47).

Tedaviye yanıtlı olanlarda tanı anındaki PLI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 48’de, PLI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 49’da verilmiştir.

Tablo 48. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anında prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PLI Medyan (IQR)	P
Cinsiyet		0,520*
Erkek	115,3 (243,4)	
Kadın	80,1 (151,8)	
Geliş şikayeti		0,014**
Ateş	61,4 (55,9) ^a	
Halsizlik	66,8 (429,4) ^{a,b}	
Kanama veya ciltte morarıklık	246,3 (615,2) ^b	
Diğer	115,3 (83,6) ^{a,b}	
Ek tutulum		0,308*
Yok	91,1 (144,2)	
Var	132,3 (505,6)	

*Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testi. a ve b simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir.

Tedaviye yanıtı olanlarda tanı anında PLI değerleriyle geliş şikayeti arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Bu farklılık ateş ve kanama veya ciltte morarıklık grupları arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. Kanama veya ciltte morarıklık şikayetleriyle gelen hastaların PLI değeri ateş şikayetiyle gelen hastalardan daha yüksektir. Cinsiyet ve ek tutulumla PLI arasındaysa istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Tablo 48).

Tablo 49. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anında prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r*	p
Tanı aldığı yaş	0,350	0,025
Tanı anındaki boyu	0,041	0,800
Tanı anındaki kilosu	0,097	0,548
Tanı anındaki lökosit sayısı	0,985	<0,001
Tanı anındaki hemoglobin	0,056	0,728
Tanı anındaki platelet sayısı	-0,077	0,634
Tanı anındaki lenfosit sayısı	0,293	0,062
Tanı anındaki albümin	0,299	0,057
Tanı anındaki ALT	0,041	0,798
Tanı anındaki AST	0,176	0,272
Tanı anındaki LDH	0,494	0,001
Tanı anındaki BUN	-0,056	0,727
Tanı anındaki kreatinin	0,331	0,035

*Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı ALL tanılı hastalarda tanıdaki PLI değerleriyle tanı yaşı, lökosit sayısı, LDH ve kreatinin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu görülmektedir. Tanı yaşıyla PLI değerleri arasında ($r=0,350$; $p=0,025$) ve kreatininle PLI değerleri arasında ($r=0,331$; $p=0,035$) doğru yönlü ve zayıf ilişki vardır. PLI ile lökosit sayısı arasında doğru yönlü, güçlü bir ilişki olduğu görülmektedir ($r=0,985$; $p<0,001$). PLI ile LDH değerleri arasındaysa doğru yönlü ve orta düzeyde ilişki vardır ($r=0,494$; $p=0,001$). Tanı anındaki PLI

değerleriyle diğer değişkenler arasındaysa anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 49).

Tablo 50. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anında prognostik lenfoblastik indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi

β için %95,0 Güven Sınırları					
	β	Alt Sınır	Üst Sınır	t	p
Sabit	22,141	8,272	36,009	3,229	0,003
Tanı anındaki lökosit sayısı	0,005	0,004	0,005	49,568	<0,001
Model İstatistikleri: $F=2456,939$; $p<0,001$; Düzeltilmiş $R^2=0,984$; Etki Büyüklüğü=0,984; İstatistiksel Güç=%99,9					

Tablo 48 ve 49'daki tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ değerine sahip değişkenler Tablo 50'de çoklu doğrusal regresyon modeline dâhil edilmiştir. Nihai faktörlerin belirlenmesinde geriye dönük Wald modeli kullanılmıştır. Sonuçta tedaviye yanıtı olanlarda tanı anındaki PLI değerleri üzerine tanı anındaki lökosit sayısının etkili olduğu bulunmuştur. Düzeltilmiş R^2 değerine göre modeldeki değişkenler tanı anındaki PLI değerlerinin %98,4'ünü açıklamaktadır. Kurulan model için etki büyüklüğü 0,984; istatistiksel güç %99,9'dur. Lökosit sayısı arttıkça PLI değeri 0,005 artmaktadır (Tablo 50).

Tedaviye yanıtı olan ALL tanılı vakalarda tedavinin 8. günündeki PLI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 51'de, PLI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 52'de verilmiştir.

Tablo 51. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tedavinin 8. günündeki prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PLI	p
Cinsiyet		0,546*
Erkek	40,9±4,7	
Kadın	39,9±4,5	
Geliş şikayeti		0,474**
Ateş	39,3±4,2	
Halsizlik	41,9±4,6	
Kanama veya ciltte morarıklık	39,7±5,4	
Diğer	41,7±4,4	
Ek tutulum		0,480***
Yok	40,2 (5)	
Var	39,7 (10)	

*Bağımsız örneklem t testi, **tek yönlü varyans analizi, ***Mann-Whitney U testi

Tedaviye yanıtı, ALL tanılı olgularda tedavinin 8. günündeki PLI değerleriyle geliş şikayeti, cinsiyet, ek tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemektedir (Tablo 51).

Tablo 52. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tedavinin 8. günündeki prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,182*	0,254
Tedavinin 8. günündeki boy persentili	0,196**	0,220
Tedavinin 8. günündeki kilo persentili	0,168*	0,292
Tedavinin 8. günündeki lökosit sayısı	0,494*	0,001
Tedavinin 8. günündeki hemoglobin	0,275**	0,082
Tedavinin 8. günündeki platelet sayısı	0,102*	0,524
Tedavinin 8. günündeki lenfosit sayısı	0,539*	<0,001
Tedavinin 8. günündeki albümin	0,894**	<0,001
Tedavinin 8. günündeki ALT	0,095*	0,554
Tedavinin 8. günündeki AST	0,036*	0,823
Tedavinin 8. günündeki LDH	-0,043*	0,790
Tedavinin 8. günündeki BUN	0,168**	0,294
Tedavinin 8. günündeki kreatinin	-0,041	0,801

*Spearman sıra korelasyon katsayısı, **Pearson korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı, ALL tanılı hastaların tedavilerinin 8. günlerindeki PLI değerleriyle lökosit sayısı, lenfosit sayısı ve albümin değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmektedir. Lökosit ($r=0,494$; $p=0,001$) ve lenfosit sayısı ($r=0,539$; $p<0,001$) PLI arasında doğru yönlü ve orta düzeyde ilişki vardır. PLI değerleriyle albümin arasındaysa doğru yönlü, güçlü bir ilişki vardır ($r=0,894$; $p<0,001$). Tedavinin 8. günündeki PLI değerleriyle diğer değişkenler arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Tablo 52).

Tablo 53. Tedaviye yanıtı olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tedavinin 8. günündeki prognostik lenfoblastik indeks değerleri üzerine etkili olan faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analizi ile belirlenmesi

β için %95,0 Güven Sınırları					
	β	Alt Sınır	Üst Sınır	t	p
Sabit	2,648	-2,928	8,225	0,962	0,342
Tedavinin 8. günü lökosit sayısı	0,001	4,06E-4	0,002	3,219	0,003
Tedavinin 8. günü lenfosit sayısı	-0,001	-0,002	1,78E-4	-1,711	0,095
Tedavinin 8. günü albümin	9,316	7,884	10,748	13,180	<0,001
Model İstatistikleri: $F=72,905$; $p<0,001$; Düzeltilmiş $R^2=0,844$; Etki Büyüklüğü=0,855; İstatistiksel Güç=%99,9					

Tablo 51 ve 52'deki tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ değerine sahip değişkenler Tablo 53'te çoklu doğrusal regresyon modeline dâhil edilmiştir. Nihai faktörlerin belirlenmesinde enter modeli kullanılmıştır. Neticede tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 8. günündeki PLI değerleri üzerine tedavinin 8. günündeki lökosit sayısı ve albümin değerlerinin etkili olduğu bulunmuştur. Düzeltilmiş R^2 değerine göre modeldeki değişkenler tedavinin 8. günü PLI değerlerinin %84,4'ünü açıklamaktadır. Kurulan model için etki büyüklüğü 0,855; istatistiksel güç %99,9'dur. Lökosit sayısı arttıkça PLI değeri 0,001 artmaktadır. Albümin değeri arttıkça da PLI değeri 9,316 artmaktadır (Tablo 53).

4.3.2. Akut Lenfoblastik Lösemi Tanılı Olup Tedaviye Yanıtsız Hastaların Prognostik Lenfoblastik İndeks Analizleri

Tedaviye yanıtsız, ALL tanılı hastaların tanı anındaki PLI değerleriyle ilgili değişkenlerin karşılaştırılması Tablo 54'te ve PLI değerleriyle ilgili değişkenlerin korelasyon analizi Tablo 55'te verilmiştir.

Tablo 54. Tedaviye yanıtsız olan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anında prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PLI	p
Cinsiyet		1,000*
Erkek	108,9 (232,7)	
Kadın	128,1 (417,7)	
Geliş şikayeti		-
Ateş	120,3±71	
Halsizlik	672,5±42,5	
Kanama veya ciltte morarıklık	77,4±44,1	
Diğer	106,6±100,9	
Ek tutulum		-
Yok	84,7±67,7	
Var	250,5±268,2	

*Mann-Whitney U testi

Tedaviye yanıtsız olan vakalarda tanı anındaki PLI değerleriyle cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Geliş şikayeti ve ek tutulum, gruplarda yeterli sayıda birimin olmaması nedeniyle karşılaştırılamamaktadır (Tablo 54).

Tablo 55. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda tanı anında prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r*	p
Tanı aldığı yaş	0,300	0,370
Tanı anındaki boy persentili	0,127	0,709
Tanı anındaki kilo persentili	-0,018	0,958
Tanı anındaki lökosit sayısı	0,964	0,000
Tanı anındaki hemoglobin	-0,059	0,863
Tanı anındaki platelet sayısı	-0,391	0,235
Tanı anındaki lenfosit sayısı	0,309	0,355
Tanı anındaki albümin	0,442	0,174
Tanı anındaki ALT	0,545	0,083
Tanı anındaki AST	0,691	0,019
Tanı anındaki LDH	0,318	0,340
Tanı anındaki BUN	0,291	0,385
Tanı anındaki kreatinin	0,382	0,247

*Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olmayan ALL tanılı hastalarda tanı anındaki PLI değerleriyle tanı anındaki lökosit sayıları arasında doğru yönlü ve güçlü bir ilişki vardır ($r=0,964$; $p=0,000$); diğer değişkenlerle arasında anlamlı bir ilişki yoktur (Tablo 55).

Tedaviye yanıtıız olanlarda tedavinin 8. gününde PLI değeriyle ilgili değışkenlerin karşılaştırılması Tablo 56’da, PLI değeriyle ilgili değışkenlerin korelasyon analizi Tablo 57’de verilmiştir.



Tablo 56. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle yapılan karşılaştırmalar

Değişkenler	PLI Ortalama±Ss	p
Cinsiyet		0,648*
Erkek	38,6±4,1	
Kadın	39,5±1,9	
Geliş şikayeti		-
Ateş	37±3,2	
Halsizlik	36,6±2,8	
Kanama veya ciltte morarıklık	41,8±1,6	
Diğer	40±3	
Ek tutulum		-
Yok	39,1±4,8	
Var	39±2,8	

*Bağımsız örneklem t testi, Ss: Standart sapma

Akut lenfoblastik lösemi tanılı olup tedaviye yanıtı olmayanlarda tanı anında PLI değerleriyle cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Geliş şikayeti ve ek tutulum gruplarında yeterli birim olmadığından karşılaştırılamamaktadır (Tablo 56).

Tablo 57. Tedaviye yanıtı olmayan akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. gününde prognostik lenfoblastik indeks değerleriyle ilişkili değişkenlerin belirlenmesi

Değişkenler	r	p
Tanı aldığı yaş	-0,097	0,776*
Tedavinin 8. günündeki boy persentili	0,384	0,244*
Tedavinin 8. günündeki kilo persentili	0,644	0,032*
Tedavinin 8. günündeki lökosit sayısı	0,291	0,385**
Tedavinin 8. günündeki hemoglobin	-0,404	0,218*
Tedavinin 8. günündeki platelet sayısı	0,337	0,311**
Tedavinin 8. günündeki lenfosit sayısı	0,755	0,007**
Tedavinin 8. günündeki albümin	0,979	<0,001*
Tedavinin 8. günündeki ALT	0,018	0,958**
Tedavinin 8. günündeki AST	-0,118	0,729**
Tedavinin 8. günündeki LDH	0,745	0,008**
Tedavinin 8. günündeki BUN	0,036	0,915**
Tedavinin 8. günündeki kreatinin	0,251	0,457**

*Pearson korelasyon katsayısı, **Spearman sıra korelasyon katsayısı

Tedaviye yanıtı olmayan ALL tanılı olguların tedavilerinin 8. günlerindeki PLI değerleriyle lenfosit sayıları, albümin ve LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmaktadır. Lenfosit sayısı ($r=0,755$; $p=0,007$) ve LDH ($r=0,745$; $p=0,008$) ile PLI arasında iyi düzeyde, doğru yönlü ilişki vardır. PLI değerleriyle albümin arasındaysa doğru yönlü, güçlü bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,979$; $p<0,001$) (Tablo 57).

Tablo 58. Tedaviye yanıtız akut lenfoblastik lösemi hastalarında tedavinin 8. günü prognostik lenfoblastik indeks üzerine etkili faktörlerin çoklu doğrusal regresyon analiziyle belirlenmesi

β için %95,0 Güven Sınırları					
	β	Alt Sınır	Üst Sınır	t	p
Sabit	8,048	3,113	12,983	3,689	0,005
Tedavinin 8. günü albümin	8,100	6,819	9,382	14,298	<0,001
Model İstatistikleri: $F=204,438$; $p<0,001$; Düzeltilmiş $R^2=0,953$; Etki Büyüklüğü=0,958; İstatistiksel Güç=%99,9					

Tablo 56 ve 57'deki tek değişkenli analizlerde $p<0,05$ değerine sahip değişkenler Tablo 58'de çoklu doğrusal regresyon modeline dâhil edilmiştir. Nihai faktörlerin belirlenmesinde geriye dönük Wald modeli kullanılmıştır. Bu durumda tedaviye yanıtız olanlarda tedavinin 8. günündeki PLI değerleri üzerine tedavinin 8. günündeki albümin değişkeninin etkili olduğu bulunmuştur. Düzeltilmiş R^2 değerine göre modeldeki değişkenler tedavinin 8. günü PLI değerlerinin %95,3'ünü açıklamaktadır. Kurulan model için etki büyüklüğü 0,958; istatistiksel güç %99,9'dur. Albümin değeri arttıkça da PLI değeri 8,100 artmaktadır (Tablo 58).

5. TARTIŞMA

Çocuk yaş grubunda akut lösemiler en sık görülen malignite grubu olup yıllar içerisinde geliştirilen tedavi yöntemleri sayesinde prognoz her geçen gün iyiye gitmektedir. Özellikle hastaya özgü tedavi modellemeleri prognoz üzerindeki olumlu etkiyi artırmaktadır. Hastaların yaşına, risk faktörlerine, tedavinin belirli dönemlerinde bakılan kemik iliği ve periferik yaymalarındaki düzelme ya da kötüleşmelere göre tedavi şeklinde ve verilen kemoterapötik dozlarında ayarlamalar yapılmaktadır. Hasta bazlı bu düzenlemeler sağkalımı artıran önemli bir faktör olmuştur.

Hastaların sağkalım sürelerinin uzatılması, tedavide tam remisyonun sağlanması ve relaps oranlarının düşürülmesi amacıyla tedavi kalitesinin artırılması gerekmektedir. Bu amaçla uygulanan tedavinin hangi noktalarda yetersiz kaldığının belirlenmesi önem arz etmektedir. Tedavideki eksik kalan kısımların belirlenmesi ya da sürecin önceden bilinip gerektiği yerlerde tedavi aşamaları ilerlemeden gerekli önlemlerin alınması amacıyla bir belirtiye göre tahmin yapma gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Akut lösemili çocuklarda tedavi kalitesinin artırılması amacıyla bu çalışmada, yıllar içerisinde çeşitli kronik hastalıkların ve önemli cerrahi girişimlerin prognozunu belirlemede kullanılagelmiş bir indeks olan PNI'dan faydalanılabileceği düşünüldü.

İlk olarak PNI, 1980 yılında Buzby ve ark. tarafından gastrointestinal cerrahi planlanan erişkin hastalar üzerinde prospektif olarak yapılan çalışmada kullanılmıştır. Bu çalışmada ameliyat öncesi PNI değerlerine göre hastalar düşük risk, orta risk ve yüksek risk olarak sınıflandırılıp preoperatif dönemde verilmesi gereken beslenme desteği üzerinde durulmuştur. Ancak burada kullanılan PNI formülü farklı olup triceps deri kalınlığı, serum transferrin değeri gibi kavramları

da içermektedir (20). PNI'nın günümüzdeki formülüyle kullanımı ilk olarak 1984 yılında Onodera ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Erişkin yaş grubundaki ameliyat öncesi dönemde kanser tanılı olup yetersiz beslenen ve total parenteral nutrisyon (TPN) desteği uygulanan 189 gastrointestinal cerrahi hastası prospektif olarak incelenmiştir. Ameliyat öncesi dönemde PNI değeri 45'in üzerindeyse gastrointestinal sistem cerrahisinin güvenle yapılabileceği, 40-45 aralığındaysa bu cerrahinin tehlikeli olabileceği, 40'ın altındaysa kontrendike olması gerektiği saptanmıştır (21). Bizim çalışmamız retrospektif olduğundan hastaların tanı öncesi ve tedavi süreçlerindeki beslenme durumlarıyla ilgili net verilere ulaşılamadı.

Erişkin yaş grubunda yıllardır kullanılagelen PNI'nın pediatrik yaş grubunda da çeşitli hastalıkların prognozunu öngörmeye kullanımı denenmiştir. 2020 yılında Chu ve ark. tarafından kawasaki hastalığı tanısı almış 275 çocukta koroner arter anevrizması gelişme olasılığı retrospektif olarak incelenmiş. Hastalıktan sonraki 6 ay içerisinde koroner arter anevrizması görülme olasılığının düşük PNI değerine sahip çocuklarda daha yüksek olduğu görülmüştür (29). Nergiz ve Ozturk'un 2023 yılında yaptıkları çalışmada pediatrik yaş grubundaki 63 ventriküloperitoneal şant enfeksiyonu hastası çalışmaya dâhil edilmiş ve düşük PNI değerinin yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu görülmüştür (30). 2022 yılında Silva ve ark. tarafından yapılan çalışmada 0-14 yaş grubundaki toplam 98 olgunun kardiyovasküler cerrahi sonrası mortalitelerinin değerlendirilmesi amacıyla operasyon öncesi PNI değerleri ve hastaların beslenme durumları ile PNI ilişkisi incelenmiştir. Yapılan bu çalışmada yetersiz beslenmenin mortaliteyle ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak preoperatif dönemdeki PNI değerleriyle postoperatif dönemdeki mortalite arasında bir ilişki saptanmamıştır (31). Burada da görüldüğü gibi PNI her zaman prognozu belirlemede fikir vermeyebilir.

Prognostik nutrisyonel indeks COVID-19 pandemisiyle birlikte COVID-19 tanılı vakalarda da kullanılmaya başlanmıştır. 2020 yılında Wang ve ark. tarafından Ocak 2020-Mart 2020 tarihleri arasında COVID-19 tanılı toplam 101 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar solunum yetmezliği, organ yetmezliği, şok,

yoğun bakım ihtiyacı gibi belirlenen kriterler çerçevesinde kritik olanlar ve kritik olmayanlar şeklinde iki gruba ayrılmış. PNI değeri, kritik hastalarda kritik olmayanlara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (32). Yapılan başka bir çalışmada Aktan ve ark. tarafından 2022 yılında COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan toplam 2760 hastanın hastane içi mortaliteleri ile PNI arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda PNI değeri düşük olanlarda ölüm oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (27).

Chen ve ark. 2014 yılında yaptıkları, toplam 3414 katılımcının dâhil edildiği 14 çalışmadan oluşan meta-analizlerinde PNI'nın özellikle sindirim sistemi karsinomlarında kanserin prognozu hakkında çıkarım sağlamada etkili bir gösterge olabileceği sonucuna varmışlardır (19). 2017 yılında Periša ve ark. tarafından yapılan 103 diffüz büyük B hücreli lenfoma tanılı vakanın dâhil edildiği çalışmada tedavi uygulanmadan önce PNI değerleri hesaplanmış ve tedavi sonrası genel sağkalım, olaysız sağkalım değerlendirmeleri yapılmıştır. PNI için 44,55 değerinin tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir değer olduğu gösterilmiştir. Daha düşük PNI değerine sahip hastaların daha kötü prognozlu seyrettiği görülmüştür (25). Mirili ve ark.'nın 2019 yılında 101 malign melanom tanılı hasta üzerinde retrospektif olarak yaptıkları çalışmada PNI için 40,1 değerini kırılma noktası olarak tespit etmişler. Daha yüksek PNI değerinin daha uzun sağkalımla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (33). Bizim çalışmamızda ise PNI için herhangi bir kırılma noktası belirlenememiştir. Bunun sebebinin değerlendirmeye alınan vaka sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. 2017 yılında Dogan ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada 22-78 yaş arası toplam 146 metastatik pankreas kanserli olguda proinflatuar belirteçler (nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, nötrofil-trombosit skoru) ve aynı zamanda PNI'nın prognostik önemi retrospektif olarak incelenmiştir. Fakat bu çalışmada PNI'nın metastatik pankreas kanserli olgularda prognozu belirlemede etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (26). Çalışmamızda da hem ALL tanılı hem de AML tanılı vakalarda tanı anındaki PNI değeriyle tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir. Ancak bizim çalışmamızda tedavi aşamaları ayrı ayrı ele alınıp bireysel farklılık oluşturabilecek

faktörlerin de bir kısmı değerlendirmeye dâhil edilerek (örneğin; cinsiyetin tanı anındaki PNI'ya etkisi ya da tanı yaşının tedavi sonundaki PNI'ya etkisi gibi) daha detaylı bir inceleme yapılmıştır.

Prognostik nutrisyonel indeksle ilgili yapılan çalışmaların çoğu tedavi başlanmadan önce ve uygulanan tedavi sonrası morbidite ve mortalite durumlarını değerlendirmeye yönelik yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise vakaların sadece tedavi öncesi değil, tedavi aşamalarında da PNI değerleri hesaplandı. Bu sayede tedavi sürecinin önemli noktalarındaki değişimler belirlenip uygun yerde beslenme desteği, tedavide uygulama farklılıkları gibi gerekli müdahalelerin yapılması amaçlandı.

6. SONUÇLAR

1. ALL ve AML tanılı hastaların tanı anındaki PNI değerleriyle tedavi yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (sırasıyla $p=0,712$ ve $p=0,179$).

2. ALL tanılı hastalarda tanı anındaki PLI değerleriyle tedavi yanıtları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,831$).

3. ALL tanılı olgulardan tedaviye yanıtı olanlarda tanı anındaki PNI değerleri üzerine hem tanı anındaki lenfosit sayılarının hem de tanı anındaki albümin değerlerinin etkili olduğu bulunmuştur. Tedaviye yanıtı olmayan olgularda tanı anındaki PNI değerleri üzerine sadece tanı anındaki lenfosit sayılarının etkili olduğu görülmüştür.

4. ALL tanılı olgularda tedavinin 15. günü, protokol M öncesi ve protokol II öncesinde bakılan lenfosit sayılarıyla aynı döneme ait PNI değerleri arasında tedaviye yanıtı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken tedaviye yanıtı olmayan grupta anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tedaviye yanıtı olanlarda tedavinin 15. günündeki lenfosit sayılarıyla PNI değerleri arasında iyi düzeyde ($r=0,746$; $p<0,001$), protokol M öncesindeki lenfosit sayılarıyla PNI değerleri arasında orta düzeyde ($r=0,577$; $p<0,001$) ve protokol II öncesindeki lenfosit sayılarıyla PNI değerleri arasında orta düzeyde, doğru yönlü ($r=0,519$; $p=0,001$) bir ilişki vardır.

5. ALL tanılı hastalarda tedaviye yanıtı olanların tedaviye yanıtı olmayanlardan farklı olarak tedavinin 15, 33. günlerinde ve protokol II öncesinde bakılan hemoglobin değerleri ile aynı zamanlara ait PNI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır. Bu ilişkiler orta düzeyde ve doğru yönlüdür (tedavinin 15. gününde $r=0,400$; $p=0,010$, tedavinin 33. gününde $r=0,420$; $p=0,006$, protokol II öncesinde $r=0,412$; $p=0,007$).

6. ALL tanılı vakalarda lökosit sayısı – PNI ilişkisine bakıldığında tedaviye yanıtı olanların yanıtı olmayanlardan farklı olarak tedavinin 8. günündeki PNI değerleri üzerine tedavinin 8. günündeki lökosit sayılarının etkili olduğu

görülmüştür. Tedavinin 15. ve 33. günleri ile protokol II öncesinde bakılan lökosit sayılarıyla aynı döneme ait PNI değerleri arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır. Tedavinin 33. gününde bu ilişki orta düzeyde ve doğru yönlü ($r=0,548$; $p<0,001$), tedavinin 15. günü ile protokol II öncesinde iyi ve doğru yönlüdür (sırasıyla $r=0,625$; $p<0,001$ ve $r=0,643$; $p<0,001$). Protokol II sonunda tedaviye yanıtı olan grupta yine orta düzeyde ve doğru yönlü ilişki vardır ($r=0,582$; $p<0,001$), ancak tedaviye yanıtı olmayan grupta yeterli vaka bulunmadığından kıyaslama yapılamamaktadır.

7. ALL tanılı hastalarda tedaviye yanıtı olanların yanıtı olmayanlardan farklı olarak tanı anındaki ve protokol M öncesindeki aynı döneme ait albüminle PNI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür.

8. ALL tanılı olguların tedavinin 33. gününde ve protokol II öncesinde tedaviye yanıtı olan grupta yanıtı olmayan gruptan farklı olarak LDH ve aynı döneme ait PNI değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Buna göre tedaviye yanıtı olan grupta tedavinin 33. gününde bakılan LDH ile PNI değerleri arasında orta düzeyde ve doğru yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,478$; $p=0,002$). Tedaviye yanıtı olan grupta protokol II öncesinde ise LDH ile PNI arasında zayıf ve doğru yönlü bir ilişki saptanmıştır ($r=0,345$; $p=0,027$).

9. ALL tanılı hastalarda tedaviye yanıtı olmayanların yanıtı olanlardan farklı olarak protokol II öncesindeki PNI değerleri üzerine protokol II öncesindeki BUN değerlerinin etkili olduğu bulunmuştur.

10. ALL tanılı olan hastalardan tedaviye yanıtı olmayanların tedavilerinin 15 günündeki, 33. günündeki, protokol M öncesindeki ve protokol II öncesindeki PNI değerleriyle eş zamanlı bakılan platelet değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Oysa tedaviye yanıtı olan grupta belirtilen dönemlere ait PNI değerleriyle eş zamanlı bakılan platelet değerleri arasında orta düzeyde, doğru yönlü ilişkiler saptanmıştır (tedavinin 15. gününde $r=0,496$; $p=0,001$, tedavinin 33. gününde $r=0,466$; $p=0,002$, protokol M öncesinde $r=0,416$; $p=0,007$, protokol II öncesinde $r=0,530$; $p<0,001$). Protokol II sonundaysa tedaviye yanıtı olan grupta yine orta düzeyde, doğru yönlü ilişki saptanmıştır ($r=0,415$; $p=0,009$). Tedaviye

yanıtsız olan grupta protokol II sonundaki vaka sayısı yetersiz olduğundan analiz yapılamamıştır.

11. ALL tanılı olup tedaviye yanıtı olan gruptaki vakalardan ek tutulumu olanların protokol M öncesindeki PNI değerlerinin, yine tedaviye yanıtı olan ancak ek tutulumu olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Tedaviye yanıtsız olanlarda gruplarda yer alan vaka sayıları yetersiz olduğundan böyle bir karşılaştırma yapılamamaktadır.

12. ALL tanılı vakalardan tedaviye yanıtı olanlarda tanı konulan yaş büyüdükçe tedavinin 15. günündeki PNI değeri azalmaktadır, tedaviye yanıtsız olan grupta böyle bir ilişki gösterilmemiştir.

13. AML tanılı olgularda PNI ile albümin ilişkisi incelendiğinde tedaviye yanıtsız olanlarda tanı anındaki albümin ve PNI değerleri arasında, tedaviye yanıtı olanlardan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişkinin doğru yönlü ve güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür ($r=0,966$; $p<0,001$). Ayrıca tedaviye yanıtı olan olgularda tedavinin 42. gününde ve tedavi sonunda bakılan albümin değerleriyle aynı dönemlere ait PNI değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu ilişki tedavinin 42. gününde doğru yönlü, iyi bir ilişkidir ($r=0,704$; $p=0,016$); tedavi sonundaysa ters yönlü, iyi bir ilişkidir ($r=-0,724$; $p=0,012$). Tedaviye yanıtsız olan grupta tedavinin 42. günü ve tedavi sonuna ait yeterli vaka bulunmadığından o dönemlere ait çıkarım yapılamamıştır.

14. AML tanılı olup tedaviye yanıtı olan olguların, yanıtsız olanlardan farklı olarak tedavilerinin 28. günlerindeki PNI değerleri üzerine tanı anındaki yaşın etkili olduğu bulunmuştur.

15. AML tanılı hastalardan tedaviye yanıtsız olanların, yanıtı olanlardan farklı olarak tedavilerinin 28. günlerindeki boy persentilleriyle aynı zamana ait PNI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişki ters yönlü ve güçlü bir ilişkidir ($r=-0,984$; $p=0,016$).

16. ALL tanılı olup tedaviye yanıtı ve yanıtsız olan grupların her ikisinde de tanı anındaki, tedavilerinin 8. günündeki ve tedavilerinin 15. günündeki PNI değerleriyle hastaların cinsiyetleri arasında bir ilişki görülmemiştir.

17. ALL tanılı olup tedaviye yanıtı olan grupta tanı anındaki, tedavilerinin 8, 15, 33. günlerindeki, protokol M öncesi, protokol II öncesi ve protokol II sonundaki PNI değerleriyle hastaların ilk geliş şikayetleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

18. ALL tanılı hastalardan tedaviye yanıtı olanların tanı anı, tedavilerinin 8, 15, 33. günleri, protokol II öncesi ve protokol II sonundaki PNI değerleriyle hastalardaki ek tutulum varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

19. ALL tanılı vakaların tanı aldıkları yaşlarla tanı anındaki, tedavilerinin 8. günündeki, 33. günündeki, protokol M öncesindeki, protokol II öncesindeki PNI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. Bu durum hem tedaviye yanıtı olan grupta hem de tedaviye yanıtı olmayan grupta geçerlidir. ALL tanılı, tedaviye yanıtı olan vakalarda tanı yaşı ile protokol II sonundaki PNI değerleri arasında da anlamlı bir ilişki yoktur; fakat tedaviye yanıtı olmayan grupta protokol II sonundaki olgu sayısı yetersiz olduğundan gerekli analizler yapılamamıştır.

20. ALL tanılı olgulardan tedaviye yanıtı olanlarda tanı konulan yaşla tedavinin 15. günündeki PNI değerleri arasında zayıf ve ters yönlü bir ilişki vardır ($r=-0,365$; $p=0,019$), tedaviye yanıtı olmayan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.

21. ALL tanısı almış hastaların tedavi yanıtından bağımsız olarak tanı anındaki ve çalışmada incelenen tüm tedavi aşamalarındaki PNI değerleriyle aynı tedavi aşamasında bakılan boy ve kilo persentilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

22. ALL tanısı alan vakaların tanı anı ve tedavilerinin 8. günündeki PNI değerleriyle eş zamanlı bakılan platelet değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

23. ALL tanılı vakalarda tedavinin herhangi bir aşamasında AST ve kreatinin değerleriyle aynı döneme ait PNI değerleri arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

24. ALL tanılı olup tedaviye yanıtı olan hastaların geliş şikayetleriyle tanı anındaki PLI değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Buna göre kanama ya da ciltte morarıklık şikayetleriyle gelen hastaların PLI değeri ateş şikayetiyle gelenlerden daha yüksektir.

25. ALL tanılı hastalardan tedaviye yanıtı olanların yanıtı olmayanlardan farklı olarak tanı yaşı ile tanı anındaki PLI değerleri arasında ilişki olduğu görülmüştür. Bu ilişki doğru yönlü ve zayıf bir ilişkidir ($r=0,350$; $p=0,025$).

26. ALL tanılı olgularda tedaviye yanıtı olanların yanıtı olmayanlardan farklı olarak tedavinin 8. günündeki PLI değerleri üzerine tedavinin 8. günündeki lökosit sayılarının etkili olduğu bulunmuştur.

27. ALL tanılı vakalarda albümin ile PLI değeri arasındaki ilişkinin tedavi yanıtıyla ilişkisi incelendiğinde tanı anındaki albümin değerleriyle PLI değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Tedavinin 8. gününde ise hem tedaviye yanıtı olan grupta hem de yanıtı olmayan grupta doğru yönlü ve güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür (tedaviye yanıtı olan grupta $r=0,894$; $p<0,001$ olup tedaviye yanıtı olmayan grupta $r=0,979$; $p<0,001$).

28. ALL tanılı olup tedaviye yanıtı olan olgularda tanı anındaki LDH değerleriyle PLI değerleri arasında doğru yönlü ve orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır ($r=0,494$; $p=0,001$). Tedaviye yanıtı olmayan grupta ise anlamlı bir ilişki yoktur.

29. ALL tanılı hastalarda hem tanı anına hem tedavinin 8. gününe ait PLI değerleri ile cinsiyet, boy persentili, kilo persentili, hemoglobin, platelet, lenfosit, ALT, AST, BUN ve kreatinin değerlerinin her biriyle olan aralarındaki ilişkinin tedavi yanıtı üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Fuchs HE, Jemal A, Miller KD, Siegel RL. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
2. Dündar S, Ergün A, Öztürk M, Sevinç A, Seymen E, Türkyılmaz M. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2017. Keskinlik B, Kara F, editörler. Ank 2021 [İnternet]. Erişim adresi: https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017_OZETLI.pdf
3. Bayram İ, Yöntem A. Çocukluk Çağında Akut Lenfoblastik Lösemi. Arşiv Kaynak Tarama Derg. 2018;27(4):483-99.
4. Beard ME, Bradstock K, Cabrera ME, Chen PM, Colman SM, Greaves MF, vd. Geographical Distribution of Acute Lymphoblastic Leukaemia Subtypes: Second Report of the Collaborative Group Study. Leukemia. Ocak 1993;7(1):27-34.
5. Aşut Ç. Lösemi Tedavisi Almış Çocuklarda Yaşam Kalitesi Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin Değerlendirilmesi. [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [Bursa]: Uludağ Üniversitesi; 2014.
6. Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG, Rabin KR. Acute Lymphoblastic Leukemia. İçinde: Pizzo PA, Poplack DG, editörler. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. s. 463-97.
7. Aydemir G, Karaböcüoğlu M, Sarımurat MN, Tutak E, Yıldız İ. Lösemili Çocuğa Yaklaşım. İçinde: Memorial Pediatri Uygulamaları. İstanbul; 2017. s. 514-22.
8. Craddock JA, Foreman NK, Giller RH, Graham DK, Greffe BS, Keating AK, vd. Neoplastic Disorders. İçinde: Hay WW, Deterding RR, Levin MJ, Abzug MJ, editörler. Current Diagnosis and Treatment Pediatrics. 23th edition. McGraw- Hill Education; 2018. s. 945-76.
9. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 01 Ağustos 2009;23(4):655-74.

10. Yümlü K. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. Kocatepe Tıp Derg. 2015;16(1).
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton D a. G, Gralnick HR, vd. The Morphological Classification of Acute Lymphoblastic Leukaemia: Concordance among Observers and Clinical Correlations. Br J Haematol. 1981;47(4):553-61.
12. Downing JR, Pui CH, Relling MV. Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2004;350(15):1535-48.
13. Flagg A. Sık Karşılaşılan Pediatrik Kanserlerde Klinik ve Prognostik Özellikler. İçinde: Pediatri Ayrıntılı Değerlendirme ve Yoğun İnceleme. 5. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; s. 533-46.
14. Evans WE, Pui CH. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2006;354(2):166-78.
15. Özer S. Çocukluk Çağı Yüksek Riskli Akut Lösemi Vakalarının Retrospektif Değerlendirilmesi. [İstanbul]: İstanbul Tıp Fakültesi; 2011.
16. Çocuk ve Gençlerde Akut Miyeloid Lösemide Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Hematol Derneği [İnternet]. [a.yer 18 Ekim 2023]; Erişim adresi: <https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Cocuk%20ve%20Genclerde%20Akut%20Miyeloid%20Losemide%20Tani%20ve%20Tedavi%20Rehberi.pdf>
17. AML-BFM Study Group. Recommendations for diagnostics, therapy and follow-up care of children and adolescents with Acute Myeloid Leukemia (AML) 2019. 2019.
18. Ertürk M, Kahraman S, Kalkan AK, Kalkan ME, Uzun F, Yıldız M, vd. Prognostic Nutritional Index Predicts Mortality in Infective Endocarditis. Arch Turk Soc Cardiol. 2020;48(4):392-402.
19. Chen S, He Y, Li G, Sun K, Xu J. The Prognostic Significance of the Prognostic Nutritional Index in Cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 01 Eylül 2014;140(9):1537-49.

20. Buzby GP, Hobbs CL, Matthews DC, Mullen JL, Rosato EF. Prognostic Nutritional Index in Gastrointestinal Surgery. *Am J Surg*. 01 Ocak 1980;139(1):160-7.
21. Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic Nutritional Index in Gastrointestinal Surgery of Malnourished Cancer Patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 01 Eylül 1984;85(9):1001-5.
22. Arimoto T, Funayama A, Kadowaki S, Kubota I, Miyamoto T, Miyashita T, vd. The Prognostic Importance of Objective Nutritional Indexes in Patients with Chronic Heart Failure. *J Cardiol*. 01 Kasım 2013;62(5):307-13.
23. Inaba M, Ishimura E, Kato Y, Kobayashi I, Mori K, Nishizawa Y, vd. Geriatric Nutritional Risk Index, A Simplified Nutritional Screening Index, Is A Significant Predictor Of Mortality In Chronic Dialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant*. 01 Ekim 2010;25(10):3361-5.
24. Chen C, Cheng H, Cheng Y, Guo C, Hsu P, Sung S, vd. Prognostic Nutritional Index and the Risk of Mortality in Patients with Acute Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 6(6).
25. Periša V, Zibar L, Knezović A, Periša I, Sinčić-Petričević J, Aurer I. Prognostic Nutritional Index as a Predictor of Prognosis in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Wien Klin Wochenschr*. Haziran 2017;129(11-12):411-9.
26. Dogan M, Algin E, Guven ZT, Baykara M, Kos TF, Bal O, vd. Neutrophil–Lymphocyte Ratio, Platelet–Lymphocyte Ratio, Neutrophil–Platelet Score and Prognostic Nutritional Index: Do They Have Prognostic Significance in Metastatic Pancreas Cancer? *Curr Med Res Opin*. 2017;34(5):857-63.
27. Aktan A, Güzel T, Demir M, Özbek M. The Effect of Nutritional Scores on Mortality in COVID-19 Patients. *Rev Assoc Médica Bras*. 19 Eylül 2022;68:1096-102.
28. Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik [İnternet]. Resmî Gazete; 2023 [a.yer 18 Kasım 2023]. Erişim adresi: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2023/05/20230527-5.htm>

29. Chu CH, Guo MMH, Hsieh KS, Kuo HC, Lee J, Tai IH, vd. Prognostic Nutrition Index as a Predictor of Coronary Artery Aneurysm in Kawasaki Disease. BMC Pediatr. 11 Mayıs 2020;20(1):203.
30. Nergiz S, Ozturk PA. The Prognostic Nutritional Index and Mortality in Patients With Ventriculoperitoneal Shunt Infection. Clin Pediatr (Phila). 08 Kasım 2023;
31. Silva B de M, Batista CLC, Pires BRF, Oliveira EC, Barros TA, Lima Júnior J de RM, vd. Prognostic Nutritional Index and Mortality in Children and Adolescents Underwent Cardiac Surgery. Rev Bras Saude Mater Infant. 2022;22:699-706.
32. Wang Z hua, Lin YW, Wei X biao, Li F, Liao XL, Yuan H qing, vd. Predictive Value of Prognostic Nutritional Index on COVID-19 Severity. Front Nutr. 2021;7.
33. Mirili C, Yılmaz A, Demirkan S, Bilici M, Basol Tekin S. Clinical Significance of Prognostic Nutritional Index (PNI) in Malignant Melanoma. Int J Clin Oncol. 2019;24(10):1301-10.