

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ



**BFM-2000 PROTOKOLÜ ALMIŞ 8-14 YAŞ
GRUBU AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ
ÇOCUKLARDA DİKKAT EKSİKLİĞİ**

Dr. ÖMER AKÇAL
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Dr.M.Gönül AYDOĞAN

İSTANBUL 2014

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın ilk günlerinde bana hematoloji atlası hediye ederek hematolojiye olan ilgimi destekleyen, her konuda bilimsel ve manevi desteğini esirgemeyen aynı zamanda engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, asistanı olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim Klinik şefi Pediatrik Hematoloji Uzmanı Dr. M. Gönül AYDOĞAN' a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkısı olan hocalarımdan Dr. Sultan KAVUNCUOĞLU, Dr. Hüseyin ALDEMİR, Dr. Aysel KIYAK, Dr. Rengin ŞİRANECİ' ye;

Eğitim ve araştırma görevlisi uzmanlarımdan

Doç. Dr. Nuray AKTAY AYAZ, Doç. Dr. Merih ÇETİNKAYA, Doç. Dr. Müge GÖKÇE, Doç. Dr. Hasan ÖNAL , Dr. Zafer ŞALCIOĞLU, Dr. Deniz TUĞCU' ya;

Tez çalışmalarımda büyük emeği olan, her zaman büyük destek ve yardımlarını gördüğüm Dr. Arzu AKÇAY ve Dr. Hülya SAYILAN ŞEN' e;

Asistanlık döneminde her zaman yanımda olan asistan arkadaşlarımdan Dr. Ebru YÜCESOY, Dr. Pınar ARICAN, , Dr. Serdar ORAL, Dr. Selvinaz EDİZER, Dr. Seda BALKAYA 'ya;

Hayatımdaki tüm başarı ve mutluluklarda en çok emeği olan, her anımda yanımda olan, benim için dünyadaki en değerli insanlar olan sevgili Anneme, Babama ve Kardeşlerime kalbimin en derinliklerinden sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer AKÇAL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	vi
KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. AKUT LÖSEMİLER.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji.....	4
2.1.5. Patogenez.....	5
2.1.6. Sınıflandırma	5
2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ	6
2.2.1. Tanım.....	6
2.2.2. Klinik.....	6
2.2.3. Tanı.....	8
2.2.4. Sınıflandırma	8
2.2.4.1. Morfolojik sınıflandırma	8
2.2.4.2. Histobiyokimyasal boyama	9
2.2.4.3. İmmünofenotiplendirme.....	9
2.2.4.4. Sitogenetik inceleme	10
2.2.5. Prognostik Faktörler	11
2.2.5.1. Kemoterapiye duyarlılık	11

2.2.5.2. Yaş.....	11
2.2.5.3. İmmüfenotip	12
2.2.5.4. Lökosit sayısı.....	12
2.2.5.5. Lösemik hücrelerin genetiği.....	12
2.2.6. Minimal Rezidüel Hastalık.....	13
2.2.7. Tedavi	14
2.2.7.1. Supportif Bakım	14
2.2.7.2. Kemoterapi	15
2.2.7.2.1. İndüksiyon	17
2.2.7.2.2. Konsolidasyon	17
2.2.7.2.3. Reindüksiyon	17
2.2.7.2.4. İdame	17
2.2.7.2.5. Relaps Tedavisi.....	17
2.2.7.2.6. MSS relapsı.....	18
2.2.7.2.7. Testis Relapsı.....	18
2.2.7.3. Radyoterapi	18
2.2.7.4. Kemik İliği Transplantasyonu (KİT).....	18
2.3. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU	19
2.3.1. Tanım.....	19
2.3.2. Tarihçe.....	19
2.3.3. Epidemiyoloji	20
2.3.4. Sınıflandırma	20
2.3.4.1. DEHB-Bileşik Tip.....	20
2.3.4.2. DEHB- Dikkatsizliği Önde Olduğu Tip.....	21
2.3.4.3. DEHB- Aşırı Hareketliliğin Önde Olduğu Tip	21
2.3.5. Tanı.....	21

2.3.6. Etiyoloji.....	25
2.3.6.1. Beyinde Yapısal Değişiklikler	26
2.3.6.2. Genetik Etkenler.....	26
2.3.6.3. Psikososyal ve Çevresel Etkenler.....	27
2.3.6.4. Nörokimyasal Etkenler.....	27
2.3.7. Tedavi.....	28
2.3.7.1. İlaçla Tedavi.....	28
2.3.7.2. Anne-Baba Eğitimi.....	29
2.3.7.3. Sosyal Beceri Eğitimi.....	29
2.3.7.4. Bireysel Terapi	29
2.3.8. Dikkat ve Algı Testleri	30
2.3.8.1. Benton Görsel Bellek Testi	30
2.3.8.2. Bender Gestalt Görsel Motor Algılama Testi	30
2.3.8.3. Bender Gestalt II Görsel Motor Algılama Testi.....	30
2.3.8.4. Burdon Dikkat ve Algı Testi	30
2.3.8.5. Dikkat ve Konsantrasyon Testi	31
3. MATERYAL METOD.....	32
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ	43
7. ÖZET	44
8. ABSTRACT	45
9. KAYNAKLAR	46

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Lösemi sınıflandırılması.....	5
Tablo 2. ALL hastalarında klinik bulgular.	7
Tablo 3. Akut lenfoblastik lösemide FAB sınıflaması	8
Tablo 4. Akut lenfoblastik lösemilerde histobiyokimyasal boyanma özellikleri	9
Tablo 5. ALL'nin morfolojik, immünolojik ve sitogenetik sınıflaması	10
Tablo 6. Akut Lenfoblastik Lösemi hastalarında prognostik faktörler.....	13
Tablo 7. Çocukluk çağı ALL'sinde MRD saptama metodları.....	14
Tablo 8. Türk ALL-BFM 2000 kemoterapi protokolü	15
Tablo 9.....	36
Tablo 10.....	37

KISALTMALAR

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloblastik Lösemi
BFM	: Berlin-Frankurt-Munster
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
COG	: Children's Oncology Group
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DSM IV	: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Mental Bozuklukları Sınıflandırma Sistemi,4.Baskı)
FAB	: French American British
HRG	: Yüksek Risk Grubu
Ig	: İmmünoglobulin
JMML	: Juvenil Miyelomonositik Lösemi
KİA	: Kemik İliği Aspirasyonu
MRD	: Minimal Rezidüel Hastalık
MRG	: Orta Risk Grubu
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NCSS	: Number Cruncher Statistical System
PAS	: Periyodik-Asit-Schiff
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
POX	: Peroksidaz
sIg	: Yüzey İmmünoglobulin
SRG	: Standart Risk Grubu
TdT	: Terminal deoksinükleotidil Transferaz
SJCRH	: St. Jude Children's Research Hospital
SPECT	: Tek Foton Yayılım Bilgisayarlı Tomografi

1. GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağında görülen en sık malign hastalıktır. Amerika ve Avrupa’da 1-15 yaş arası çocuklarda, en sık ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alır (birinci sırada kazalar). Ülkemizde ise 1-15 yaş grubunda ölüm nedenleri sırasıyla enfeksiyöz hastalıklar, kardiyak hastalıklar, kazalardır. Akut lösemiler, 4. sırada yer almaktadır (1). Akut lenfoblastik lösemi’de tedaviye cevap ve şifa oranları 1960’lı yıllarda %10 seviyesine bile ulaşmazken, günümüzde çoklu kemoterapi ve radyoterapi ile ALL’li hastaların tedavileri neredeyse %80 tam şifa ile sonuçlanabilmektedir.

Çoklu kemoterapi kombinasyonlarına geçiş, merkezi sinir sistemi (MSS) profilaksisi, risk gruplarının belirlenip tedavi yoğunluğunun hastaya göre ayarlanması sonucu son yıllarda yaşam süresinde belirgin iyileşmeler sağlanmıştır (2,3). Lösemi tedavisinde sağlanan başarılar, uzun dönemde hastalarda ikincil maligniteler, kısırlık, büyüme gelişme geriliği, obezite gibi endokrinolojik sorunlar ve özellikle de psikososyal sorunları beraberinde getirmektedir.

Tanı ve tedavideki gelişmelerle, bazı klinik ve laboratuvar bulguların prognoz açısından önemli olduğu saptanmış, bu nedenle mevcut olan riske göre tedavi ön plana çıkmıştır. Risk gruplarının ve buna bağlı olarak tedavinin belirlenmesinde klinik, laboratuvar, sitogenetik ve immünofenotip gibi biyolojik özellikler dikkate alınmıştır (4,5). Böylece nüks riski düşük olan lösemi hastalarında daha hafif, dolayısı ile toksik etkileri daha az, nüks riski yüksek lösemi hastalarında ise daha yoğun tedavi verilmesi planlanmıştır (6).

Akut lenfoblastik lösemi hastalarında belirlenen risk grubuna göre tedavi uygulanması, farklı tedavi protokolü alan hastalar arasında farklı risk faktörlerini ön plana çıkartabilmektedir (7, 8).

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ise, gelişim düzeyine uygun olmayan aşırı hareketlilik, dikkati sürdürmede güçlük ve yetersiz dürtü kontrolü gibi temel belirtilerin gözlemlendiği bir bozukluktur (9). DEHB’nin okul çağı çocukları için genel toplumdaki yaygınlığı %3-5 arasında bildirilmektedir (10).

Ülkemizde de, kentsel kesimdeki çocuklarda yapılan bir çalışmada DEHB yaygınlığı %5 olarak bulunmuştur (11). DEHB’nin oluşumu başta nörobiyolojik,

psikolojik olmak üzere pek çok faktörle açıklanmaktadır (12, 13, 14). DEHB'li çocuklar için dikkatini, belli bir süre etkinliklere ya da okuldaki çalışmalara yönlendirmek oldukça güçtür. Bu çocuklar daha çok aceleci çalışma tarzları, dikkat dağınıklığı, plansızlık, aşırı motor aktivite ve risk içeren davranışlarla göze çarparlar (15, 16, 17).

Bu çalışmamızda, modifiye TRALL-BFM 2000 Protokolü ile tedavi edilen ve tedavisi tamamlanan ALL hastalarında, ilkokul döneminde okul başarısızlığında önemli bir faktör olan DEHB gelişimi, araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT LÖSEMİLER

2.1.1. Tanım

Lösemiler normal miyelositer veya lenfositler hematopoezin belli bir basamakta duraklaması ve serinin olgunlaşmamış hücrelerinin klonal artışı olarak tanımlanabilir (18). Lösemiler akut ve kronik olarak sınıflanır. Bu sınıflama etkin tedavilerin yapılamadığı yıllarda hastaların yaşam süreleri dikkate alınarak kullanılmıştı.

Güncel bilgiler doğrultusunda, “akut” olgunlaşmamış blastik hücrelerin hızlı çoğalması için kullanılırken, “kronik” ise, göreceli olgun hücrelerin daha yavaş artışını tanımlamaktadır (19).

Akut lösemi, normal lenfoid ve miyeloid öncü hücrelerin hematopoezin spesifik bir evresinde durması ve klonal ekspansiyonu sonucu oluşan kötü huylu bir hastalıktır (20). Bu olgunlaşmamış hücreler, hem kemik iliğini normal ilik hücre popülasyonunu baskılayarak ve yerini alarak hem de kemik iliği dışı bölgelere kan yoluyla yayılarak akut lösemilere özgü tabloyu oluşturur.

Yetişkinlerin aksine çocukluk çağı lösemilerinin %97’si akut lösemilerdir. En sık görülen tipi akut lenfoblastik (aynı zamanda lenfositik veya lenfoid olarak da adlandırılabilir) lösemidir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağı lösemilerin %75-80’ini oluşturur. Akut miyeloblastik lösemi (AML) 20% oranında görülür (18) ve akut miyelositik, miyelojenik veya non-lenfositik olarak da adlandırılabilir.

2.1.2. Tarihçe

Literatürde ilk kez 1827’de lösemili bir olgu bildirilmiştir (21). Virchow 1845’te hastalığı “beyaz kan” olarak nitelendirmiş ve 2 yıl sonra da literatüre lösemi terimini kazandırmıştır (22).

2.1.3. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı kanser sıklığının en yüksek olduğu dönem yaşamın ilk 5 yılıdır. İlk 5 yıl 180/1.000.000, 5-15 yaş grubunda ise kanser riski 100/1.000.000’dür. Çocuklarda yıllık ortalama kanser gelişme riski 134/1.000.000’tür; ilk 15 yaşta kanser gelişme kümülatif riski ise 1/514’tür (23). Her yıl ülkemizde 0-14 yaş grubunda 2,500-3,000

aralığında kanser olgusu görülmesi tahmin edilmektedir. Tüm kanserlerin ancak %0.5'i 4-15 yaştan küçük çocuklarda görülmektedir. Ayrıca, çocukluk çağı kanserlerin tedavisinde tam iyileşme oranı yetişkinlerden çok daha yüksek olması ve çocuklarda beklenen yaşam süresinin daha uzun olması çocukluk çağı kanserlerini önemli hale getirmektedir (1).

2.1.4. Etiyoloji

Akut lösemi etiyolojisi hala kesin olarak bilinmemektedir. Ancak lösemi gelişiminde aşağıdaki faktörler önemlidir:

1. İyonize radyasyon
2. Kimyasal ajanlar (ör: benzen)
3. İlaçlar (ör: alkalleyici ajanların tek başına veya radyoterapi ile birlikte uygulanması AML riskini artırır).

4. Genetik faktörler:

a) Monozigot ikizlerde; hayatın ilk beş yılı içinde ikizlerden birinde lösemi gelişirse, ikinci ikizde de gelişme riski % 20'dir.

b) Lösemili bir hastanın kardeşlerinde de lösemi görülme insidansı genel popülasyona göre dört kat daha yüksektir.

c) Kromozomsal anomaliler:

- Trizomi 21'de 10 yaşından önce lösemi riski 1/95
- Bloom Sendromu'nda 30 yaşından önce lösemi riski 1/8
- Fankoni Anemisi'nde 16 yaşından önce lösemi riski 1/12 olarak saptanmıştır.

d) Aşağıdaki genetik durumlarda insidans yüksek saptanmıştır:

- Konjenital agamaglobulinemi
- Poland sendromu
- Shwachman-Diamond sendromu
- Ataksi telenjektazi
- Li-Fraumeni sendromu (p53 mutasyonu)
- Nörofibromatozis
- Diamond-Blackfan anemisi
- Kostmann hastalığı (20).

2.1.5. Patogenez

Bütün hematopoetik hücreler ortak bir multipotent ana hücrelerden kaynaklanır. Eritrositler, polimorfonükleer granülositler, monositler ve trombositler gibi periferik kandaki olgun hücreler kemik iliğindeki progenitor hücrelerden tek bir yolak üzerinde olgunlaşarak oluşur. Her kademedede farklı hematopoetik büyüme faktörleri, stimülasyon ve/veya kontrol görevi yapar. Lösemi, klonal bir hastalıktır ve kök hücre dahil herhangi bir farklılaşma aşamasında oluşabilir. Malin hücre kendi kendine çoğalabilme kapasitesine rağmen olgunlaşamayan bir hücredir (20, 24, 25).

2.1.6. Sınıflandırma

Yetişkinlerin aksine çocukluk çağı lösemilerinin %97'si akut lösemilerdir. En sık görülen tipi akut lenfoblastik lösemidir. Akut miyeloblastik lösemi, 20% oranında görülür. Akut indiferansiye lösemi çok nadirdir (<%0,5).

Akut karışık hücreli lösemi, iki veya daha fazla miyeloid antijen pozitifliği gösteren ALL (My+ALL; tüm ALL olguların %6'sı) ve iki veya daha fazla lenfoid antijen pozitifliği gösteren AML (Ly+AML; tüm AML olguların %17'si) olarak 2 grupta incelenebilir.

Kronik lösemiler ise çocukluk çağı lösemilerin % 3'ünü oluşturur; Philadelphia kromozomu pozitif miyeloid lösemi ve juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) olmak üzere 2 grupta toplanmıştır (18).

Tablo 1. Lösemi sınıflandırılması

AKUT LÖSEMİLER (%97)
1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)
<ul style="list-style-type: none">• % 75-80• Morfoloji: L1, L2, L3• İmmünfenotip: B hücre kökenli (Progenitor, erken PreB, PreB, B ALL); T hücreli
2. Akut Myeloid Lösemi (AML)
<ul style="list-style-type: none">• % 15-20• Morfoloji: M0-M7
3. Akut Undiferansiye Lösemi (< % 0.5)
4. Akut karışık lösemi
<ul style="list-style-type: none">• ALL + 2 miyeloid antijen (% 6)
KRONİK LÖSEMİLER (%3)
<ul style="list-style-type: none">• Philadelphia kromozomu pozitif miyeloid lösemi• Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML).

2.2. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ

2.2.1. Tanım

Akut lenfoblastik lösemi, lenfositler seri öncül hücrelerin pek çok farklı gelişim basamaklarının birinde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanan neoplastik bir hastalıktır.

Akut lenfoblastik lösemi, akut lösemilerin % 75'ini oluşturur. 3-4/100 000 sıklıkla görülmekle birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 2500-3000 çocuğa yeni tanı konulmaktadır (20).

2.2.2. Klinik

ALL'nin klinik bulguları oldukça farklılık gösterebilmektedir. Hastalığın başlangıcı, hastaların yaklaşık 2/3'ünde hızlıdır, tüm belirtiler 4 haftadan daha kısa bir sürede ortaya çıkar. Bir grup hastada ise şikâyet ve bulgular sinsice ilerleyip, tanıdan önce aylarca devam edebilir. En sık şikâyetler genellikle kemik iliği yetmezliği veya kemik iliği dışı yayılıma bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. İlk şikâyetler genellikle özgül olmayıp iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, ateş ve kemik ağrısıdır. Ateş hastaların yaklaşık %55-60'ında olup, en sık bulgudur. Olguların en az 2/3'ünde ateşin kaynağı lösemidir ve indüksiyon tedavisinin başlamasından sonra ilk 72 saatte geriler (26). Bununla birlikte hastalar genelde nötropenik olduğundan ve var olan nötrofiller de fonksiyonel olarak anormal olabileceğinden tüm febril hastalar, enfeksiyon dışlanıncaya kadar geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Yorgunluk ve halsizlik hastaların üçte birinde saptanır (27). Özellikle küçük çocuklarda kemik ağrıları ve eklem ağrıları sıktır. En sık alt ekstremiteler etkilenir ve tanı sırasında %20-30 olguda tespit edilir.

Kemik ağrısı, lösemik hücrelerin kemik periostunu tutmasından, kemiğin enfarkta uğramasından ya da kemik iliği mesafesinin artan blast yükü ile genişlemesinden kaynaklanır. Belirgin kemik ağrıları olan çocukların çoğunda hematolojik parametrelerin normal değerde olması ve bazı hastalarda periferik kanda lösemik hücre bulunmayışı tanıyı geciktirebilmektedir (18).

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumu özellikle matür B hücreli ALL (B-ALL) ve T hücreli ALL (T-ALL)'de daha sık görülür. Tanı için, BOS sitosantrifüj sonrası May-Grunwald ve Giemsa boyası ile boyanarak dikkatli bir şekilde incelenmelidir.

Tanı anında MSS tutulumu olan çocuklarda yaygın veya fokal nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Artmış kafa içi basınç bulguları, sabah kusmaları, halsizlik, baş ağrısı, papilla ödemi görülebilir. Genellikle ense sertliği eşlik etmez. Hipotalamus tutulumuna bağlı olarak davranış değişiklikleri, polifaji, hirsutizm görülebilir. Serebral parenkim tutulumuna bağlı bulgular, ataksi, dismetri, fokal nörolojik bulgular, hemiparezi, kafa çift felçleri, hipotoni, hiperrefleksi iken arka hipofiz tutulumunda diabetes insipidus ortaya çıkabilir.

Omurilik tutulumu ALL'de nadirdir, ancak bölgesel epidural lösemik infiltrasyonu spinal kord basısına neden olabilir. Sırt ve bacak ağrısı, hissizlik, uyuşukluk, idrar ve dışkılama problemleri görülebilir (18).

Tablo 2. ALL hastalarında klinik bulgular (18).

Klinik bulgular	Hasta yüzdesi %
Ateş	61
Kanama (peteşi, purpura gibi)	48
Kemik ağrısı	23
Lenfadenopati	50
Splenomegali	63
Hepatosplenomegali	68
Laboratuvar bulguları	
Lökosit sayısı (mm ³)	
• <10,000	53
• 10,000–49,000	30
• ≥50,000	17
Hemoglobin (g/dL)	
• <7.0	43
• 7.0–11.0	45
• >11.0	12
Trombosit sayımı (mm ³)	
• <20,000	28
• 20,000–99,000	47
• ≥100,000	25

2.2.3. Tanı

Kemik iliği aspirasyonu, ALL tanısı için tercih edilen yöntemdir. Hastaların %10'unda tanı sırasında dolaşımda blast görülemeyebileceğinden ve kemik iliği hücrelerinin genetik çalışmalar için periferik kan hücrelerinden daha iyi olmasından ötürü kemik iliği değerlendirilmesi tercih edilen yöntemdir (28).

2.2.4. Sınıflandırma

Morfolojik, sitokimyasal, immünojenik, sitogenetik ve moleküler sınıflama yapılabilir.

2.2.4.1. Morfolojik sınıflandırma

French American British (FAB) çalışma grubunun oluşturduğu sınıflandırma genel kabul görmektedir. Bu sınıflandırma ile ışık mikroskopik olarak lenfoblastlar 3 gruba ayrılmaktadır.

Bu sınıflamaya göre çocukluk çağı ALL'lerinin % 85'i L1, % 14'ü L2 ve % 1'i L3 morfolojisine uymaktadır. Yapılan çalışmalar FAB sınıflamasının prognostik öneminin olduğunu göstermiştir. ALL-L1 alt tipi daha yüksek remisyon ve daha uzun süreli hastalısız yaşam oranına sahiptir.(29,28)

Tablo 3. Akut lenfoblastik lösemide FAB sınıflaması (30)

SİTOLOJİ	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük, homojen	Büyük, heterojen	Büyük, homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı, homojen
Nükleus şekli	Düzgün konturlu, bazen çentikli	İrregüler, sıklıkla Çentikli	Düzgün konturlu, oval-yuvarlak
Nükleolus	Görülmez veya silik, küçük	≥1, sıklıkla belirgin	Belirgin, ≥1, vakuoler
Sitoplazma	Dar	Değişken, sıklıkla Büyük	Orta derecede büyük
Bazofilik Sitoplazma	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen Koyu	Çok koyu
Sitoplazmik Vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

2.2.4.2. Histobiyokimyasal boyama

Blastların bazı boyaları alıp almama veya az ya da çok almaları da lösemi tipini belirlemek için faydalı bir özelliktir. Histobiyokimyasal boyamada, miyeloperoksidaz, sudan siyahı boyası, periyodik-asit-schiff, asid fosfataz, nonspesifik esteraz, terminal deoksinükleotil transferaz, demir boyaları kullanılmaktadır. Bunların farklı kombinasyonlarda pozitif olması FAB sınıflamasını desteklemektedir (28).

Tablo 4. Akut lenfoblastik lösemilerde histobiyokimyasal boyanma özellikleri

FAB	MPO	SB	AP	CAE	A-EST	B-EST	PAS	MGP	Fe	TdT
L1	-	-/np	+*	-	+/z	-/z	+/-	+	-	+
L2	-	-/np	+*	-	-/z	-/z	+/-	+	-	+
L3	-	-	-	-	-	-	+/-	+	-	+

np: nadir pozitif, *:T-ALL'de unipolar pozitif, z: zayıf, SB: Sudan Black, AP: Acide Phosphatase, CAE: Choloroacetate Esterase, A-NAE: Alpha Naphthyl Acetate Esterase, B-EST: Alpha Naphthyl Butyrate Esterase, MGP: Methyl Green Pyronine, MPO: Miyeloperoksidaz, PAS: Periodic Acide Schiff, TdT: Terminal Deoxynucleotidyl Transferas

2.2.4.3. İmmünofenotiplendirme

Her ne kadar morfolojik bulguları ve sitokimyasal boyanma özellikleri tanıda çok değerli ise de kesin tanı için immünofenotipik özellikler de mutlaka değerlendirilmelidir (Tablo 4).

İmmünofenotipleme için Avrupa lösemi immünolojik sınıflama grubunun (EGIL) kriterlerine dayanılarak pro-B ALL tanısı için TdT ve CD19'un pozitif CD10, sitoplazmik IgM (cyIgM) ve yüzey İmmüoglobulin (sIg) negatif olması, Common ALL tanısı için TdT, CD19, CD10 pozitif ve cyIgM, sIg negatif; pre-B ALL tanısı için TdT, CD19 pozitif, CD10 pozitif veya negatif, cyIgM pozitif, sIg negatif olması kriter alındı. T-ALL tanısı için ise TdT, cyCD3, CD7 pozitifliği arandı.

Miyeloid ekspresyonu gösteren ALL tanısı için, lenfoblastlarda miyeloid antijenlerin (CD13, CD33, CD65s) bir veya daha fazlasının %20'den yüksek oranda pozitifliği arandı (31).

ALL'nin immünofenotip dağılımında B öncül ALL, tüm ALL olguların %80'ini oluşturur ve sitoplazmik İmmüoglobulin pozitif pre-B ve CALLA pozitif common ALL olarak ikiye ayrılır. Olgun B ALL, tüm ALL olgularının %1-2'sini oluşturur, erkeklerde daha sıktır, biraz daha büyük çocuklarda görülür, L3 tip blastlar vardır.

LDH düzeyi yüksektir ve MSS tutulumu sıktır. Yüzey İmmüoglobulin taşırlar ve Burkitt lenfoma gibi tedavi edilirler.

Tablo 5. ALL'nin morfolojik, immünolojik ve sitogenetik sınıflaması (27)

	FAB	CD2	CD7	CD10	CD19	TdT	cIg	Karyotip
ProB-ALL	L1,L2		-	+	+	+	-	t(4;11), t(9;22)
C ALL	L1,L2		-	+	+	+	-	6q-,del(12) veya t(9;22)
PreB- ALL	L1		-	+	+	+	+	t(1;19), t(9;22)
B-ALL	L3		-	-/+	+	-	-	t(8;14), t(2;8), t(8;22)
Erken T-ALL	L1,L2	+	+		-	+		t/del(9p)
T-ALL	L1,L2	+	+		-	+		6q-

- CD 10 genellikle t(4;11) olgularında negatif, t(9;22)olgularında pozitifdir
- +, pozitif; -, negatif; sembol olmaması herhangi bir tanımlama yapılmadığını belirtir
- FAB, French–American–British sınıflaması; TdT, terminal deoksinükleotidil transferaz

2.2.4.4. Sitogenetik inceleme

Tümör hücresindeki mitotik düzensizlikler 19. yüzyılda patologlar tarafından tanımlanmış, Von Hanseman ise bu düzensizliklerin neoplazinin orijini ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. Nowell ve Hungelford 1960'ta kronik miyeloid lösemide

Philadelphia kromozomunu bulmuşlardır (32).

Günümüzde genetik alanındaki yeni gelişmelerin kullanılması ile ALL'de %90'ın üzerinde hastada kromozomal anomaliler tespit edilebilmektedir. Özellikle akım sitometrisi kullanımı ile hücrelerin DNA miktarı tespit edilebilmekte ve hücrenin hangi fazda olduğu belirlenebilmektedir. Bu yöntemle belirlenen hiperdiploidili (50 den fazla kromozom bulundurma) ALL vakalarında prognozun daha iyi olduğu bazı merkezlerce kabul edilmektedir. Hipodiploidi yani 46'dan az kromozoma sahip ALL vakalarında ise

prognoz kötüdür. Yapısal kromozom anomalileri ALL’de sık olarak bulunmakta ve vakaların yaklaşık %40’ında translokasyon tespit edilmektedir. Bu translokasyonların lösemi patogenezinde rol oynadığı ve bazılarının kötü prognozla birlikte olduğu bilinmektedir (33, 34).

2.2.5. Prognostik Faktörler

Prognoz ile ilişkili olduğu düşünülen birçok faktörün modern tedavi yöntemleri ile prognostik değerinin olmadığı görülmüştür. Örneğin matür B ALL veya T ALL bir zamanlar çok kötü prognoza sahip olduğu düşünülürken tedavi protokollerindeki değişikliklerle tam iyileşme oranları %75-80 dolaylarına çıkmıştır (35, 36). Benzer şekilde erkek çocuklarda prognoz daha kötü olduğunda dair öngörü de modern tedavilerle erkek çocuklarda da tam iyileşme şansının %80’lerin üzerine çıkması ile yıkılmıştır (Tablo 5) (37).

2.2.5.1. Kemoterapiye duyarlık

Tedaviye yanıt lösemik hücrelerin genetiğini, hastanın farmakodinamik ve farmakogenetik özelliklerini yansıttığından hastanın prognozunu gösteren diğer tüm klinik veya biyolojik faktörlerden daha önemli bir prognostik faktördür. ALL’nin değişik alt gruplarında prognoz farklı olması primer olarak lösemik hücrelerin kemoterapiye dirençli olmaları ile ilişkilidir. Hiperdiploidi karyotipteki hücrelerin kemoterapiye duyarlılığı buna örnektir. Hiperdiploidi olan blastik hücrelerin %97’den fazlasında 21. kromozomun 3 veya 4 kopyası vardır. Metotreksatın hücre içine taşınmasında etkin olan gen bu kromozom üzerinde yer almaktadır. Bu yüzden hiperdiploidi gösteren hücrelerin kemoterapiye yanıtları çok iyidir (38).

2.2.5.2. Yaş

Tanı anında, hasta yaşı önemli bir prognostik faktördür. Bir yaşın altındaki hastalarda immatür proB-ALL immünofenotipi ve MLL pozitifliği sık olduğundan prognoz oldukça kötüdür. Bir ila 6 yaş arasındaki hastalar BFM çalışma grubunun değerlendirilmesine göre en düşük risk grubunu oluşturmaktadır. Children Cancer Group (COG) 2-9 yaş, Pediatric Oncology Group 3-5 yaş, SJCRH ise 1-10 yaş aralığını düşük risk olarak almıştır (5). Adolesanlarda T-ALL sıklığının daha yüksek olması ve hiperdiploidi, TEL-AML1 gibi iyi prognostik faktörlerin daha az görülmesinden dolayı prognoz kötüdür (39). T-ALL’de lösemik hücreler metotreksat ve sitarabin gibi

kemoterapötiklere dirençlidir. Ancak risk gruplarına göre kemoterapi yoğunluğun düzenlenmesinden sonra B öncül hücreli ALL'lere yakın kür şansı elde edilmektedir (40).

2.2.5.3. İmmüfenotip

T-ALL'de lösemik hücreler metotreksat ve sitarabin gibi kemoterapötiklere dirençli olduğundan prognoz kötüdür. Ancak risk gruplarına göre kemoterapi yoğunluğun düzenlenmesinden sonra (5 gr/m² dozunda metotreksat) B öncül hücreli ALL'lere yakın kür şansı elde edilmektedir (18, 40). C-ALL prognostik açıdan en iyi immünolojik gruptur. CD10 negatif, immatür öncül B hücreli ALL olan ProB ALL'de ise MLL gen mutasyonları daha sık olduğundan prognoz göreceli kötüdür.

2.2.5.4. Lökosit sayısı

Tanıda, lökosit sayısı yıllardır yapılan çalışmaların tümünde prognostik önemini korumaktadır. Ancak düşük risk grubu için belirlenmiş tek bir değer yoktur. BFM grubu çalışmalarında tanıda lökosit sayısının 20.000/mm³'ün altında olması standart risk olarak kabul edilir (39). Ancak düşük risk grubu için lökosit sayısının üst sınırı 50000/mm³ olarak belirleyen çalışmalar da vardır.

2.2.5.5. Lösemik hücrelerin genetiği

B öncül hücreli ALL, hiperdiploidi gösteren (lösemik hücrelerde kromozom sayısının 50'den fazla olması), TEL-AML1 füzyon geni olan t(12;21) translokasyonu pozitif hastalar düşük riskli hastalardır (2, 41, 39). Hipodiploidi (kromozom sayısı <45) çocukluk çağı lösemilerin %2'den azında pozitifdir, kötü prognozla ilişkilidir (Tablo 6). t(4;11) translokasyonu 1 yaş altı lösemilerde %50, daha büyük çocuklarda %2 oranında pozitifdir ve kötü prognozla ilişkilidir. MLL gen anomalisi gösteren ALL hücreleri steroid ve asparaginaza oldukça dirençli iken sitarabin ve kladribin gibi nükleozid analoglarına duyarlılık gösterir. Bu duyarlılık membran nükleozid taşıyıcısı olan ENT1'in artmış üretimi ile ilişkilidir (42).

Tablo 6. Akut Lenfoblastik Lösemi hastalarında prognostik faktörler.(27)

Faktör	İyi prognoz	Kötü prognoz
Lökosit sayısı	<20.000	>100.000
Steroid tedavisi 8.gün yanıtı	İyi yanıt	Yavaş yanıt
İndüksiyon tedavisine Yanıt	M1	M2,M3
Kromozom sayısı	>1.16	<1.16
Genetik	t(12;21)	T(9;22),t(4;11)
Yaş	1-6yaş	<1yaş

M1:kemik iliğinde <%5blast ve hematopoez tam regülasyonu

M2: Kİ de %5-25blast ve/veya hematopoezin tam sağlanamaması

M3: Kİ de >%25 blast

2.2.6. Minimal Rezidüel Hastalık

Lösemi hücrelerine spesifik DNA, RNA ya da antijenlerin taranması ile morfolojik olarak saptanamayan blastların belirlenişi ile minimal rezidüel hastalık (MRD) kavramı doğmuştur (Tablo 7). MRD için en sık kullanılan iki metoddan ilki anormal immüfenotiplerin akım sitometrisi ile tespiti, diğeri ise lösemi ile ilişkili moleküler hedefler taranmasıdır (ör. BCR-ABL, TEL/AML1, klona spesifik immunglobulin ve TCR gen düzenlemeleri) (43). Bu iki metodun duyarlılıkları farklıdır: flow sitometri ile %0.01 lösemi hücresi saptanabilirken PCR bazlı analizlerde ise lösemi hücresi saptama duyarlılığı 10^{-4} ila 10^{-6} oranındadır. Bundan dolayı uygulanması daha zor ve daha pahalı olmasına rağmen araştırmacıların büyük çoğunluğu PCR bazlı metodları kullanmaktadır (44, 45). Özellikle kantitatif MRD analizleri ile risk sınıflaması yapılabilmektedir. Tedavi süresince MRD düzeylerinde düzenli düşüş iyi prognozla ilişkili olduğu gibi yüksek seyreden MRD düzeyleri de klinik nüksün habercisidir (27).

Remisyon indüksiyon tedavisinden sonra tam remisyon sağlanan hastalarda rezidüel hastalık %0.01 'den daha düşük ise prognozun çok iyi olacağı öngörülebilir. Ancak remisyon indüksiyon sonunda %1'den daha yüksek veya tedavinin sonraki her hangi bir döneminde %0,1'den daha yüksek MRD'de relaps riski oldukça yüksektir. Pui ve arkadaşları, remisyon indüksiyon tedavisinden 6 hafta sonraki herhangi bir dönemde

blast oranı %0.01'den yüksek ise yoğun kemoterapi önermekte ve bu tedavi değişiminin tedavi başarısını artırdığını bildirmektedir.

Tablo 7. Çocukluk çağı ALL'sinde MRD saptama metodları (27)

Teknik	Duyarlılık	Uygulanabildiği alanlar
Morfoloji ve sitokimyasal boyamalar	$10^{-1} - 10^{-2}$	Tüm lösemiler
Sitogenetik	$10^{-1} - 10^{-2}$	Mikroskopik olarak saptanabilen sayısal veya yapısal değişiklik gösteren lösemiler
FISH (Floresan insitu hibridizasyon)	$10^{-1} - 10^{-2}$	Yapısal veya sayısal bozukluğu bilinen Lösemiler
Akım sitometrisi (DNA içeriği için)	$10^{-1} - 10^{-2}$	B öncül hücreli ALL'lerin %30'u ve TALL'lerin < %5'i
Akım sitometrisi (lösemi ilişkili immünofenotip için)	$10^{-3} - 10^{-4}$	ALL'lerin %50-90'ı
PCR teknikleri DNA düzeyi • Immüoglobulin ve T hücre reseptör gen düzenlenmesi • Kırılıma bölgeleri bilinen	$10^{-3} - 10^{-6}$ $10^{-4} - 10^{-6}$	ALL'lerin %90'ı T-ALL'lerin %10-20'si, B-ALL'lerin > %5'i
RNA düzeyi • Lösemi spesifik füzyon gen ve füzyon mRNA'ya neden olan kromozom bozuklukları	$10^{-3} - 10^{-5}$	B prekürsör ALL'lerin %10-15

2.2.7. Tedavi

Akut lenfoblastik lösemilerde tedavi esas olarak supportif bakım, kemoterapi, kemik iliği nakli ve diğer (immünoterapi, biyoterapi) tedavi yaklaşımlarından oluşmaktadır.

2.2.7.1. Supportif Bakım

Lösemilerde supportif bakım genel olarak santral venöz kateter konulması, sitopenilerin replasmanı (trombosit ve eritrosit süspansiyonları), DIC profilaksisi ve tedavisi, tümör lizis sendromuna uygun medikal yaklaşım, hiperlökositozis halinde lökoferez ve/veya uygun tıbbi müdahale, enfeksiyona karşı profilaksi ve tedavi, hastaya ve ailesine psikososyal destek, erken ve geç yan etkilerin engellenmesi veya azaltılmasına yönelik yaklaşımlar şeklinde özetlenebilir (20, 34, 47).

2.2.7.2. Kemoterapi

ALL için birden fazla kemoterapi protokolü mevcut olup, bizim hastanemizde uygulanan protokol BFM_2000 Protokolüdür. ALL tanısı ile tedavisini tamamlamış olan hastalara uygulanmış olan TRALL-BFM 2000 protokolü Tablo 8’da gösterilmiştir.

Tablo 8. Türk ALL-BFM 2000 kemoterapi protokolü

İlaç	Doz	Veriliş günü
İndüksiyon (Protokol I)		
Prednizon p.o.	60 mg/m²	1-28
Vinkristin i.v.	1.5 mg/m²	8, 15, 22, 29
Daunorübisin 1-s inf L-Asparaginaz 1-s inf	30 mg/m²	8, 15, 22, 29
Siklofosfamid 1-s inf	10,000 IU/m²	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
Sitarabin i.v. 6-Merkaptopurin p.o.	1,000 mg/m²	36, 64
Metotreksat i.t.*	75 mg/m²	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
	60 mg/m²	36-63
	12 mg	1, 45, 59
Konsolidasyon (Protokol M; sadece SRG veMRG’de)		
6-Merkaptopürin	25 mg/m²	1-56
Metotreksat 36-s inf	† 1 g/m²	8, 22, 36, 50
Metotreksat 24-s inf	† 5 g/m²	8, 22, 36, 50
Metotreksat i.t.*	12 mg	8, 22, 36, 50
Reindüksiyon (Protokol II)		
Deksametazon p.o.	10 mg/m²	1-21
Vinkristin i.v.	1.5 mg/m²	8, 15, 22, 29
Adriamisin	30 mg/m²	8, 15, 22, 29
L-Asparaginaz 1-s inf	10,000 IU/m²	8, 11, 15, 18
Siklofosfamid 1-s inf	1,000 mg/m²	36
Sitarabin i.v.		

6-Thioguanin p.o. Methotreksat i.t.*	75 mg/m2 60 mg/m2 12 mg	38-41, 45-48 36-49 38, 45
Yoğun konsolidasyon (sadece HRG'de) (HR1/HR2/HR3)x2		
HR1		
Deksametazon p.o. 6-Merkaptopürin p.o. Vinkristin i.v. Metotreksat 36-s inf Sitarabin 3-s inf, q 12 s L-Asparaginaz i.m. M/C/P i.t. **	20 mg/m2 100 mg/m2 1.5 mg/m2 1 g/m2 2 g/m2 25,000 IU/m2 yaşa göre	1-5 1-5 1, 6 1 5 6 1
HR2		
Deksametazon p.o. 6- Thioguanin p.o. Vindesin i.v. Metotreksat 36-s inf* Ifosfamid 1-s inf Daunorübisin 24-s inf L-Asparaginaz i.m	20 mg/m2 100 mg/m2 3 mg/m2 1 g/m2 400 mg/m2 50 mg/m2 . 25,000 IU/m2	1-5 1-5 1 1 1-5 5 6
HR3		
Deksametazon p.o. Sitarabin 3-s inf, q 12 s Etoposid 1-s inf L-Asparaginaz i.m. M/C/P i.t. **	20 mg/m2 2 g/m2 150 mg/m2 25,000 IU/m2 yaşa göre	1-5 1-2 3-5 6 6

M/C/P i.t. ** yaşa göre 6

* it: intratekal

**M/C/P: Metotreksat/Sitarabin/Prednizon

†: T-ALL'de 5g/m2 doz metotreksat 24 saatte infüzyon, prekursor B ALL'de 1g/m2 doz

36 saatte infüzyon

2.2.7.2.1. İndüksiyon

Amaç, tedavi aşamasındaki hedef lösemik blastların kemik iliğindeki oranının %5'in altına indirilmesidir. ALL'de kemoterapi ile, 1950-1960 yıllarında; önce tek ajanla (prednizolon) %60 remisyon sağlanmış (47), daha sonra vinkristin prednizolon içeren indüksiyon protokolleri ile %85 tam remisyona ulaşılmıştır. Günümüzde yaygın olarak uygulanan dört ilaçlı indüksiyon (vinkristin, prednizolon, daunorubicin, L-asparaginaz) protokolleri ile tam remisyon oranı %95 civarındadır. İndüksiyon ile birlikte MSS lösemisine yönelik profilaktik veya terapötik intratekal (İT) ilaç uygulanması da kullanılmaktadır.

2.2.7.2.2. Konsolidasyon

Tam remisyonu takiben uygulamaya başlanır. Rezidü blastların ortadan kaldırılması amaçlanır. İndüksiyondaki ilaçlarla çapraz direnç oluşturmeyen ilaçlar kullanılarak yapılır (24). Genellikle bu dönemde MSS tutulumuna yönelik profilaktik veya terapötik radyoterapi uygulanır.

2.2.7.2.3. Reindüksiyon

Bazı protokollerde kısa bir ara idame periyodunu takiben indüksiyon ve konsolidasyon karışımından ibaret olan reindüksiyon fazı uygulanmaktadır.

2.2.7.2.4. İdame

Konsolidasyonu takiben rezidü blastların öldürülmesi, normal kemik iliği hematopoetik progenitörlerin korunması amacı ile uygulanır. Tedavi genellikle günlük 6-merkaptopürin ve haftalık metotreksat dozlarından oluşur. Bunlara son yıllarda aylık VCR ve kısa süreli metilprednizolon uygulanması eklenmektedir. İdame süresi 2-3 yıl olarak uygulanmaktadır. Bazı protokollarda idame tedavisi erkeklerde daha uzun tutulmaktadır (48).

2.2.7.2.5. Relaps Tedavisi

En sık kemik iliği sonra sırayla MSS ve testis relapsları görülür. Nadiren tonsil, göz ve cilt gibi organ tutulumlarıyla da relaps gelişebilir. Kombine relapslardan en sık kemik iliği ve MSS relapsı sonra kemik iliği ve testis relapsı görülür. Ancak her türlü relaps sistemik bir hastalığın lokal bulgusu olarak düşünülmesi, diğer tutulumlar çok dikkatli bir şekilde incelenmesi ve tedavi planlarken çoklu kemoterapötiklerle sistemik

tedavi planlanmalı ve MSS profilaksisi gibi gerekli lokal tedaviler uygulanmalıdır. Relaps olgularında immüfenotipik değişiklikler olabilir. Yine benzer şekilde kromozomal bozukluklar ve translokasyonlar ilk tanıdan farklı olabilir (18).

Tanıdan sonraki ilk 18 ay içinde gelişen relapslar (erken relaps) ve T-ALL relapslarında, prognoz oldukça kötüdür. Çoklu kemoterapi ile tam remisyona sağlandıktan sonra akraba veya akraba dışı donörden allojenik KİT, bu hastalarda tercih edilmesi gereken tedavi yöntemidir.

2.2.7.2.6. MSS relapsı

BOS'ta $5 \times 10^6/L$ veya daha fazla blast görülmesi MSS relapsı olarak değerlendirilir. Nadiren MSS relapsını, reaktif pleositozdan ayırmak güç olabilir.

İmmünolojik, sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar gerekebilir. Sadece intratekal tedavi uygulanması ile geçici remisyona sağlanabilir. Erken MSS relapsı, (ilk remisyondan <18 ay sonra) kemoterapi ve sonrasında allojenik KİT ile tedavi edilmelidir. Yeni kemoterapi protokollerinde, IQ düzeyinde düşüklük ve lökoensefalopati gibi MSS toksisitelerini azaltmak için radyoterapi, yoğun kemoterapiden sonra uygulanmakta ve radyoterapi dozu 1800cGy ile sınırlandırılmaya çalışılmaktadır. Erken MSS relapsı olan hastalarda 4 yıllık olaysız sağkalım % 46 iken; geç MSS relapslarında bu oran % 83'tür.

2.2.7.2.7. Testis Relapsı

Testis relapsında biyopsi veya ince iğne aspirasyonu ile tanı konulur. Ancak ince iğne aspirasyonunda, kandaki lösemik hücreler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. İzole testis relapsında her iki testise lokal radyoterapi uygulanır. Sistemik kemoterapi ile reindüksiyon, idame ve MSS profilaksisi de uygulanmalıdır. Testislere radyoterapi yerine yüksek doz metotreksat kullanımının etkinliğini incelemek üzere çalışmalar yapılmaktadır.

2.2.7.3. Radyoterapi

2.2.7.4. Kemik İliği Transplantasyonu (KİT)

ALL'de önceleri multipl relaps yapmış veya tedaviye dirençli hastalar KİT kapsamına alınmış ve bazılarında relaps halinde iken KİT yapılmıştır. Bu vakaların ancak %10'unda 5 yıllık sürvi elde edilebilmiştir. Daha sonra, remisyonda nakil tercih

edilmiş, genellikle ikinci remisyonda KİT yapılmış ve 5 yıllık sürvi oranı %27-40 olarak rapor edilmiştir. ALL’de KİT ile ikinci remisyonda sağlanan kür oranı genel olarak %30-50 oranındadır. Ph+ ve t(4;11) tespit edilen vakalarda ilk remisyonda KİT endikasyonu vardır.

2.3. DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

2.3.1. Tanım

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), 7 yaşından önce başlayan, en az 6 ay görülmesi gereken, akademik ve sosyal işlevlerde bozulmaya yol açan, gelişime uygun olmayan yetersiz dikkat süresi, yaşa uygun olmayan aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ya da her ikisiyle tanımlanan bir bozukluktur. Okul, ev ve iş gibi iki ve ya daha fazla ortamda semptomların görülmesi gerekir. DSM IV’e göre, dikkatsizlik, aşırı hareketlilik-dürtüsellik ya da her ikisiyle ilgili bir çok semptom belirlenerek tanı konmaktadır. DSM IV’de DEHB’in üç alt tipinden söz edilmektedir: Dikkatsizliğin ön planda olduğu tip, aşırı hareketlilik ve dürtüsellikğin ön planda olduğu tip, her üçünün bir arada olduğu bileşik tip (49).

2.3.2. Tarihçe

DEHB’in tarihçesine bakıldığında, bu grubun 18. Yüzyılda İngiltere’de “kötü çocuklar” (Bad children), 19.Yüzyıl tıbbi literatüründe “çılgın budalalar” (Mad, Idiots), “fevri delilik” (İmpulsive Ensanity), “yetersiz inhibisyon” (Defective İnhibition) olarak isimlendirildikleri görülmektedir. 1854 Heinrich Hoffman’ın yaklaşımı, 1902 yılında Stil ve Tredgold tarafından benimsenmiştir. Bu araştırmacılar görülen tabloyu organik olarak gelişen “ahlaki kurallara uymakta güçlük çekme” diye adlandırmışlardır. 1947 yılında Strauss, görülen tablonun adını “Minimal Beyin Hasarı Sendromu” olarak değiştirerek, mental retardasyonu olan çocuklarda hiperaktivite, dikkatsizlik ve bilişsel bozuklukların organik zeminde geliştiğini vurgulamıştır. 1962 yılında ise Clement ve Peters bu sorunları gösteren bütün çocuklarda beyin hasarından söz edilemeyeceğini ileri sürerek “Minimal Beyin Disfonksiyonu” terimini kullanmışlardır.

1970’ li yıllara gelindiğinde Rutter’in Wight adası çalışmasıyla görülen bu belirtiler ile organik zemin arasında bağlantı olmadığı vurgulanarak “Hiperaktivite” terimi kullanılmaya başlanmıştır.1980’de DSM III’te bu bozukluk Douglas’ın görüşleri temelinde iki boyuta ayrılmıştır: hiperaktivitenin eşlik ettiği dikkat eksikliği bozukluğu

ve hiperaktivitenin eşlik etmediği dikkat eksikliği bozukluğu. 1987 DSM III R’de bu bozukluk tek boyutlu olarak ele alınmış, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu terimi kullanılmış ve üç ana belirtisinden (dikkat eksikliği, hiperaktivite, fevrilik) söz edilmiştir. 1994 yılında DSM IV’te hala kullandığımız Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu terimi kullanılmış ve üç alt gruptan söz edilmiştir (50).

2.3.3. Epidemiyoloji

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun görülme sıklığı, yapılan araştırmaların sonuçlarına göre farklılıklar göstermektedir. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada DEHB yaygınlığının %5-10, erkek-kız oranının 2-4/1 olduğu bildirilmektedir (51,52,53)

Amerika’da yapılan çalışmalarda 6-12 yaş popülasyonunda yaygınlığın %4-12 olduğu ortaya konmaktadır (54). Günümüzde çocuk psikiyatri polikliniğine başvuruların yarısı DEHB nedeniyle olmaktadır. Cinsiyet açısından bakıldığında erkeklerde daha fazla oranda görüldüğü saptanmaktadır. Ülkemizde yapılan araştırmalarda çocuk psikiyatrisine başvuru sıralamasında DEHB 7. ya da 15. sırada yer almıştır. Okul dönemi çocuklarının %3-6’sının DEHB olduğu düşünülmektedir (55).

DSM kitapçıklarında erişkinlere ilişkin son derece sınırlı bilgilere sahip olduğu belirtilse de, erişkin DEHB 20 yaşında %0.08, 40 yaşında %0.05 oranlarında bulunmuştur (10,56) ABD’de yaşayan yaklaşık 1.46-2.46 milyon arasında DEHB oldukları düşünülen çocuk bulunmaktadır. Bu çocuklar öğrenci popülasyonunun %3-5’ini oluşturmaktadır(57,58).

2.3.4. Sınıflandırma

2.3.4.1. DEHB-Bileşik Tip

DEHB-bileşik tipte temel bulguların üçü de aynı anda bulunur. Bileşik tipte, yaş göz önüne alındığında, yaşadığı gelişim döneminin özelliklerine göre aşırı sayılabilecek şekilde hareketlilik vardır. Düşünmeden davranma, sırasını bekleyememe, her şeyi elleyip kurcalama, çok konuşma, artmış cinsel uğraşlar gibi dürtüsellik belirtileri nedeni ile sık sık sosyal ortamlarda sorunlar yaşarlar. Dikkatlerini bir konuya vermekte ve sürdürmekte güçlük çekerler, küçük iç ya da dış uyaranlarla dikkat çabucak dağılır ve bu nedenle özellikle eğitim hayatında güçlükler yaşarlar. Bileşik tip, sıklıkla erişkin yaşamda da sürer. Her iki cinsiyette en sık görülen alt tiptir.

2.3.4.2. DEHB- Dikkatsizliği Önde Olduğu Tip

DEHB-dikkat eksikliğinin önde olduğu tipte, DSM-IV'ün dikkat eksikliği tanı ölçütleri vardır, ancak hiperaktivite ve dürtüsellik ölçütleri tam olarak karşılanmaz. Bu çocuklarda dikkatin sağlanması ve sürdürülmesi ile ilgili sorunlar vardır. Aile ilişkileri ve sosyal ilişkilerde bazı sorunlar olabilir ancak temel sorun okulda yaşanır. Öğretmenleri, bu çocukları geç kalma alışkanlıkları olan, sistemli olamayan, ödevlerini tamamlamakta zorluk çeken, rüyada gibi olan ve unutkan olarak tanımlamaktadırlar. Dikkat sorunu farklı derecelerde performans kaybı, motivasyon eksikliği ve anlama güçlüğüne neden olabilir. Sonuç, kendi zekalarının altında olan başarıdır. Kızlarda erkeklere göre daha sık görülür.

2.3.4.3. DEHB- Aşırı Hareketliliğin Önde Olduğu Tip

DEHB-aşırı hareketliliğin önde olduğu tip olan çocuklar dikkat eksikliği tanı ölçütlerini karşılamazlar. Genellikle, dikkat eksikliği alt tipinden daha erken yaşta tanı konur. DEHB'i olan bir çocuğun, tanı koymak için yapılan ilk muayenesi sırasında hareketlilik gözlenmeyebilir; sadece okul ve evdeki durum sorgulanarak durum ortaya konur.

Okul öncesi çocuklarda ilk muayene sırasında hiperaktivite daha sık gözlenir. Yaş arttıkça motor aktivite azalabilir ve erişkinlikte, yerini duygusal huzursuzluğa bırakır.

Engellenme eşikleri diğer tiplerden daha düşüktür. Erkeklerde kızlara göre daha sıktır (59).

2.3.5. Tanı

Günümüzde bir çok ebeveyn veya öğretmen olağandan biraz fazla hareketli gördükleri çocuklar için hiperaktif tanımlaması yapmaktadırlar. Oysa tanı koymak klinik temelli olmaktadır. Klinik değerlendirmelere ek olarak anne-baba ve öğretmen değerlendirme ölçekleri kullanılmaktadır. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun tanısı bir çok kaynaktan edinilen bilgilerle konulmakla birlikte, en yaygın olarak kullanılmakta olan DSM- IV tanı ölçütleridir. DSM IV-R'ye göre (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2001) Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanı Ölçütleri aşığıdaki gibidir:

A. Aşağıdakilerden (1) ya da (2) vardır.

(1) Aşağıdaki dikkatsizlik semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en az altı ay süreyle, uyumsuzluk doğuracak ve gelişim düzeyine uymayacak derecede sürmüştür:

Dikkatsizlik:

(a) Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hata yapar

(b) Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağınık

(c) Doğrudan kendisine konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür

(d) Çoğu zaman yönergeleri izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevlerini tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir)

(e) Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker

(f) Çoğu zaman sürekli mental çabayı gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.

(g) Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örn. oyuncaklar, okul ödevleri, kalemler, kitaplar ya da araç-gereçler).

(h) Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağınık.

(i) Günlük etkinliklerde çoğu zaman unutkanlıktır.

(2) Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite semptomlarından altısı (ya da daha fazlası) en fazla 6 ay süreyle uyumsuzluk doğuracak ve gelişim düzeyine uymayacak derecede sürmüştür:

Hiperaktivite:

(a) Çoğu zaman elleri, ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.

(b) Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar

(c) Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir)

(d) Çoğu zaman sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır

(e) Çoğu zaman hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi davranır

(f) Çoğu zaman çok konuşur

İmpulsivite (Dürtüsellik):

(g) Çoğu zaman sorulan soru tamamlanmadan önce cevabını yapıştirir

(h) Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır

(i) çoğu zaman başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer (örn. başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar)

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif- impulsif semptomlar ya da dikkatsizlik semptomları 7 yaşından öncede vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır (örn. okulda [ya da işte] ve evde)

D. Toplumsal, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

E. Bu semptomlar sadece bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk, Şizofreni ya da diğer bir Psikotik Bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. Duygu Durum Bozukluğu, Anksiyete Bozukluğu, Dissosiyatif Bozukluk ya da Kişilik Bozukluğu).

Tipine göre kodlama:

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Bileşik Tip: Son 6 ay boyunca hem A1, hem de A2 Tanı ölçütünü karşılanmışsa

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Dikkatsizliğin Önde Geldiği Tip: Son 6 ay boyunca A1 Tanı ölçütü karşılanmış, ancak A2 Tanı ölçütü karşılanmamışsa

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, Hiperaktivite-İmpulsivitenin Önde Geldiği Tip: Son 6 ay boyunca A2 Tanı Ölçütü karşılanmış, ancak A1 Tanı Ölçütü karşılanmamışsa

Kodlama Notu: O sırada artık tanı ölçütlerini tam karşılamayan bireyler (özellikle ergenler ve erişkinler) “ Kısmi Remisyonda” olarak belirtilmelidir.

Okul öncesi dönemde olan çocuklara tanı koymak, bu yaş çocuklarının genelde hareketli olması ve öz denetimlerinin yetersiz olması nedeniyle oldukça zordur. DEHB tanısı koymakta aceleci davranmadan aile danışmanlığı, davranışsal öneriler ve düzenli takiplerle bu yaş çocuklarının okula başlama yaşına kadar izlenmesi gerekmektedir. DEHB olan pek çok çocuk bebekliklerinde de huzursuz, hareketli, az uyuyan, çok ağlayan ve beslenme problemleri yaşayan çocuklardır. Bu çocuklar aşırı hareketli, yerinde durmayan, huzursuz, kontrol edilemeyen, uzun süre oyun faaliyetlerini sürdürmeyen, çabuk sıkılan, çok soru soran ancak sorunun cevabını beklemekte zorluk çeken, yorulmak nedir bilmeyen, kıpır kıpır olan çocuklardır. Bozukluk okul öncesi dönemde sinyallerini verirken tanı koyma ve tedaviye başlama okul yıllarına denk gelir (55).

DEHB tanısı koyma sürecinde uygulanan işlemlere çocuğa en yakın kişilerin katılması oldukça önemlidir. Anne-baba, öğretmen, rehberlik servisi, yakın akrabalar bu kişilerin basında gelir. Çocuğa ilişkin ne kadar büyük bir davranış örnekleme ulaşılırsa doğru tanıyı koymakta o ölçüde kolaylaşmaktadır (60).

İlköğretimin başlangıç yılları aile ve öğretmen açısından tanı koymada önemlidir.

Çünkü bu yıllar zihinsel çaba gerektiren ve uyulması gereken kuralların olduğu yıllardır ve çocuklar için oldukça zorlayıcıdır. Öğretmenlerden ve rehberlik servisinden, bilgi alınırken bu çocukların ödev yapmayı sevmediği, ödev başında geçirdikleri sürenin 10 dakikayı geçmediği görülür. Herhangi bir dış uyaranda dikkatleri kolayca dağılır, sıralarında oturamaz, ayağa kalkma gereksinimi duyar ve ders sırasında konuşur veya dersten başka şeylerle ilgilenirler. Dağınık ve düzensizdirler, el yazıları ve defterlerinin düzeni bozuktur, okul araç-gereçlerini unuturlar ya da kaybederler. Aşırı hareketlilik, dikkatsizlik ve dürtüsellik sonucu düşünmeden hareketle istemeden arkadaşlarına zarar verebilirler. Sınavlarda dikkatsiz oldukları için hatalar yaparlar, sabırsızlıkları nedeniyle de çabuk ve yanlış; hatta okuyarak bildikleri soruları bile yanlış yanıtlayabilirler. Zeka seviyeleri normal olsa bile, tüm bu sebeplerden dolayı sınıfın gerisinde kalabilirler.

Aynı dersten bazen düşük, bazen de yüksek notlar alabilirler. Okul performansları bu nedenle farklılıklar gösterebilir. DEHB tanısı koyarken, öğretmenlerden bilgi almak bu açıdan oldukça önemlidir (55).

Anne-baba ile görüşme de, çocukların psikiyatrik değerlendirmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Görüşmenin ilk aşamasında çocuk ve aileye yönelik genel bilgiler alınır. Bunlar: adres, telefon numarası, anne-babanın eğitimi, mesleği, gelir durumu, psikiyatrik ve tıbbi hastalık öyküsü ve çocuğun doğumundan itibaren geçirdiği gelişim basamaklarıdır. Daha sonra anne-babayı psikiyatri kliniğine başvurmaya yönelten temel şikayetler ve yaşanan bozukluğun öyküsü alınır. Bu temel şikayetleri daha iyi anlamak içinde ayrıntılı sorular sorularak var olan durum anlaşılmaya çalışılır (61).

Çocukla görüşme, tanı koyma sürecinin en önemli bölümüdür. Çocuklar psikiyatriste gitmek istemeyebilir ya da korkarak gidebilirler. Ülkemizde yanlış yetiştirme sonucu doktordan korkarak büyütülen çocuklar, hastane ortamında kontrollü davranabilirler. Bu durum, çocuklarda DEHB belirtileri olmadığını düşündürmemelidir. Çocuğun davranışlarının gözlenmesi, bazı kurallı oyunlar oynayarak yapılabilir. Gözlem farklı ortamlarda ve kurallara uygun olarak yapılmalıdır. Gözlemin evde, okulda ve uzman yanında gözlem ilke ve tekniklerine uygun olarak, ayrı ayrı yapılması gerekmektedir. Çocuk gözlem yapıldığının farkına varırsa, davranışlarını değiştirebilir ve yanlış sonuçlara ulaşılır.

Kurallara uygun yapılan bilimsel gözlemler, psikiyatristin tanı koyma sürecini kolaylaştırmaktadır (62).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu tanısı koyarken, çocukların kişilik özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılan bazı testler vardır. İnsan Çizme Testi,

4-18 Yaş Çocuk ve Gençler İçin Davranış Değerlendirme Ölçeği, Öğretmen Bilgi Formu, Connors Öğretmen Değerlendirme Ölçeği, Cümle Tamamlama Testi bunlardan birkaçıdır. Çocukların gelişim ya da zihinsel yönden değerlendirilmesinde ise Ankara Gelişim Tarama Envanteri, Stanford Binet ve Wechsler Çocuklar İçin Zeka Testleri(WISC-R) kullanılmaktadır (63).

2.3.6. Etiyoloji

DEHB'in kesin nedenlerini saptamak, henüz pek çok araştırmaya rağmen mümkün değildir. Bozukluğun, belki tek bir nedeni bulunmamaktadır, ancak bireylerde

bozukluğun ortaya çıkmasına neden olan ya da bozukluğa yatkınlık göstermesine neden olacak etkenler saptanabilir (64).

2.3.6.1. Beyinde Yapısal Değişiklikler

Uzun yıllar süresince DEHB'in beyin hasarından, beyindeki gelişim kusurundan ileri geldiği düşünülmüştür. Daha sonra beyinde ciddi hasar olmayan, görüntüleme incelemeleri normal olanlarda da DEHB olabileceğini göstermiştir. DEHB'li kişilerle normal kişilerin beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRI) incelemeleri karşılaştırıldığında, bazı farklılıkların olduğu görülmektedir (65). DEHB'lilerle yapılan beyin görüntüleme çalışmaları, DEHB'in nedenlerinden biri olarak prefrontal-striatal-talamo-kortikal döngünün rolü üzerinde görüş birliğine varma sürecindedir (66).

Bugüne kadar yapılan beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçlarından birisi, DEHB olan kişilerin frontal bölge glukoz kullanımında düşüklük olduğunun belirlenmesidir. Buna ek olarak SPECT (Tek Foton Yayılım Bilgisayarlı Tomografi) çalışmaları frontal bölgede kanlanma azlığının olduğunu göstermiştir (66,67,68).

2.3.6.2. Genetik Etkenler

DEHB ile ilgili yapılan pek çok araştırma, DEHB olan çocukların ailelerinde psikopatoloji oranının yüksek olduğunu göstermektedir (69,70,71). DEHB olan çocukta davranım bozukluğu da mevcutsa yetişkin akrabalarında alkolizm, antisosyal kişilik bozukluğu ve histeri riski normal popülasyona göre yüksektir (72).

DEHB olan babaların çocuklarının üçte birinin DEHB olabileceği bulunmuştur (73,74,75). Bu çocukların birinci dereceden akrabalarında da, bozukluğun sık olduğu bulunmuştur. DEHB tanılı çocukların yakın akrabalarında bozukluğun görülme riski %10 ile %35 arasında değişmektedir (76). Yapılan ikiz çalışmalarında, DEHB'in kalıtsal olarak görülme olasılığı ortalaması. 80 yada daha fazla olarak bulunmuştur (71,75,77,78,79).

DEHB belirtileri ve tanısı göstermektedir ki, eş hastalanma görülme oranı tek yumurta ikizlerinde yaklaşık %65'tir, diğer kardeşlerde ise yaklaşık iki kat fazladır (75,80,81).

2.3.6.3. Psikososyal ve Çevresel Etkenler

1975 yılında Finegold, çocuklarda hiperaktivite nedeni olarak yiyecek allerjisini ileri sürmüştür. Yiyeceklerdeki salisilat, kimyasal maddeler ve renklendiricilere maruz kalma hiperaktivite, dürtüsellik ve öğrenme güçlüğüne neden olabilir iddiası araştırmalarla doğrulanamamıştır. Diyetten katkı maddelerinin çıkarılması DEHB belirtilerini etkilememiştir (72). Bazı araştırmacılar, DEHB semptomlarının oluşumunda toksinlere maruz kalma, hamilelik sırasındaki komplikasyonlar (fetusün oksijensiz kalması gibi), düşük doğum ağırlığı, Omega- 3 temel yağ asitlerinin düşüklüğünü ileri sürmüşlerdir. Hamilelik döneminde annelerin sigara içmesinin de DEHB'in oluşumunda rol oynadığı ileri sürülmüştür (82).

Bilimselliği kanıtlanmamış bir çok olası neden çocuklar için: çok televizyon seyretmek, seker alımı, kafein alımı, renkli yiyecekler yeme, fakir ev yaşantısı, fakir okul ortamı sayılabilir. Dünya Sağlık Enstitüsüne göre bunlar genellikle DEHB'in nedeni değildir (82).

DEHB'in oluşmasında psikososyal çevrenin önemi uzunlamasına yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Erken yasta kayıplar, ailelerin dağılması, bağlarda kopma yaşayan çocuklarda DEHB'e benzer belirtilerin ortaya çıktığı görülmüştür. Bu durumu açıklamak güçtür. Bu çevresel faktör aileden kalan bir hastalığı izleyen sosyal anormallik olabilir. Ailelerde kaotik ilişkiler bozukluk için risktir. Ancak son zamanlarda, psikiyatrik bozuklukları dışlamak için yapılan çalışmalarda bu durumun

DEHB belirtilerinden daha çok davranım bozukluğu ve karşı olma, karşı gelme, antisosyal kişilik bozukluğu belirtilerinin gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (72).

2.3.6.4. Nörokimyasal Etkenler

Birçok nörotransmitterin DEHB semptomları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu sonuca, kısmen, bozuklukta olumlu etkilere neden olan birçok ilacın kullanımından sonra ulaşılmıştır. DEHB tedavisinde en sık olarak araştırılan ilaçlardan semptomimetikler, dopamin ve norepinefrin üzerinde etkili olduklarından dolayı, adrenerjik ve dopaminerjik sistemlerde olası bir işlev bozukluğu olduğu şeklinde nörotransmitter varsayımına neden olmuştur (49). Ancak, genelde bozukluktan sorumlu

tek bir nörotransmitter belirlenememiştir. Süreçte birçok nörotransmitter yer alabilir (83,84).

2.3.7. Tedavi

DEHB'in tedavisi aile danışmanlığı, bireysel danışmanlık, eğitimsel yaklaşımlar ve ilaçla tedaviyi de içine alan bir kombinasyondan oluşmaktadır (85).

2.3.7.1. İlaçla Tedavi

DEHB'li çocuk ve gençlerin potansiyel fonksiyonlarının sağlanması için farmakolojik tedavi yüksek oranda etkilidir. DEHB'in tedavisinde uzun zamandır metilfenidat ve amfetamin içeren çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır (86).

DEHB'in tedavisine aday yeni bir ilaç ise Atomoxetine'dir (87). Günümüzde DEHB'in ilaçla tedavisi dört grup altında incelenebilir: Merkezi Sinir Sistemi Stimulanları; antidepresanlar; antihistaminikler, nöroleptikler, sedatifler ve diğer ilaçlar; araştırılmakta olan yeni ilaçlar ve yaklaşımlar. Bu ilaç gruplarından hangisinin, ne zaman ve ne kadar süre kullanılacağına karar verirken ise dikkat edilmesi gereken noktalar: bireyin boyu ve kilosu, diğer ruhsal bozukluklar, bireyde ilaç seçimini etkileyecek diğer bozuklukların var olup olmaması (epilepsi ve enürezis gibi), bireyin diğer ilaçlara tepkisi ve gösterilen yan etkilerdir (88). Metilfenidatın (Ritalin) cinsiyet ayrımı gözetmeden okul çağındaki çocuklarda dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik üzerinde etkili olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu maddenin etkileri üç alanda incelenmiştir.

Motor Etkinlikler Düzeyi: Çocuk yaşlıları gibi hareket etmeye baslar, sakinleşmeye başlamıştır, daha az konuşma eğilimindedir ve sınıf düzenini eskisi gibi bozmaz. Yazısında düzelme olur ve davranışlarını kontrol etme eğilimindedir.

Toplumsal Düzey: İlişkileri daha ılımlıdır. Oyunlara daha çok katılır, öfkesi azalma göstermeye baslar, ders çalışabilir. Bu durum, arkadaşları ile olduğu kadar öğretmenleri ve aileleri ile ilişkisinin düzelmesine neden olur. Ailelerinde sıkıntıları azalır, çocuğu eskisi kadar azarlamaz ve cezalandırmazlar.

Bilişsel Düzey: Çocuk dikkatini daha kolay toplar. Eskisi gibi dürtüsel değildir, is yapmadan önce daha çok düşünmeye baslar, dalgınlığı azalır ve okul başarısında iyileşme gözlenir. Unutmamak gerekir ki her çocuğun tedaviye yanıt verme oranı aynı değildir (89).

İlaç tedavisine terapi ve eğitim tekniklerinin eklenmesi tedavi sonuçlarını ve tedaviye uyumu olumlu etkiler. Tek başına ilaç kullanmak DEHB'in tedavisinde yeterli değildir.

2.3.7.2. Anne-Baba Eğitimi

DEHB'de ebeveynler için geliştirilmiş geniş kapsamlı bir eğitim programına ihtiyaç vardır. Bu programda çocuğun davranışlarını nasıl kontrol edebilecekleri, nasıl etkili bir ebeveyn olabilecekleri öğretilirse, o kadar çocuğun ve ebeveynin stresi azalır ve olumsuz stres döngüsü kırılarak daha olumlu bir döngüye çevrilir (90).

Anne-baba eğitimi ile çocuğun uyumunun sağlanması ve sosyal ilişkilerinin iyileşmesi sağlanabilir. Kullanılan teknikler tek başına uygulanacağı gibi, ilaç tedavisi ile birlikte daha etkin olabilmektedir (61).

2.3.7.3. Sosyal Beceri Eğitimi

Akademik problemler ve davranış problemleri DEHB'li çocuğun ailesiyle, çevresiyle ve sınıfıyla olan kişiler arası ilişkilerinde sorun yaşamasına neden olur. DEHB'li bireylere sosyal becerileri öğretmek de çok güç olabilmektedir (72). Sosyal Beceri Eğitim programları çocuğun bir gruba girmesini, karşılıklı etkileşim becerilerini geliştirmesini, sorun çözme ve öfke kontrolü becerilerini kazanmasını sağlamaya yardımcı olur (88). Bir gruba ait olmak, grupta kurallar ve sınırların olması çocuğa dış dünyaya ait davranışları öğretebilir. Bu gruplar çocuğun sportif faaliyetlerde bulunabileceği gruplar da olabilir. Çünkü, DEHB'li çocuğun zaman zaman enerjisini boşaltmaya ihtiyacı vardır. Ancak, DEHB yaşayan çocuğun bu kuralları öğrenmesi zaman alabilir. Yine de çocukların sevdikleri yapabilecekleri bir sporla ilgilenmeleri yararlı olacaktır (91).

DEHB olan çocukların kendilerini daha iyi hissetmeleri, becerilerini daha uygun yollarla geliştirebilmeleri için sosyal faaliyetler, oyunlar, hobiler ve diğer etkinlikler spor gibi önemlidir. DEHB olan çocuklar için en uygun etkinlik ya da spor türü onların ilgi alanı, becerileri ve kişilik özelliklerine göre belirlenmelidir (92).

2.3.7.4. Bireysel Terapi

Diğer tedavilerin yanı sıra DEHB'in tedavisinde bireysel terapilerde kullanılmaktadır. Lehmkuhl (2005), ilaç tedavilerine ek olarak DEHB'li çocukların tedavisinde DEHB'e eşlik eden agresyon, anksiyete, depresyon, toplumdan uzaklaşma,

öğrenme sorunları ile baş etmede çoklu terapi yöntemlerinin de kullanılması gerektiğini belirtmiştir.

2.3.8. Dikkat ve Algı Testleri

2.3.8.1. Benton Görsel Bellek Testi

8 yaş ve üzeri bireylere uygulanabilir. Şekillerin farklı sürelerde sunumunu, Şeklin bakarak çizilmesini, Çizimin gecikmeli olarak akıldan yapılmasını veya Başka şekiller arasından tanınmasını içermektedir. Benton Görsel Bellek Testi, şekil belleğini anlık ve gecikmeli olarak değerlendirebilmekte; bunun da ötesinde, görsel belleği, görsel algılama ve motor yeteneklerden ayırt edebilmektedir.

2.3.8.2. Bender Gestalt Görsel Motor Algılama Testi

Bender Visual Gestalt Testi, çocukların görsel alandaki bozulmalarını belirlemek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle sağ hemisfer parietal bölge bozukluklarına duyarlıdır. 5 yıl 6 ay ile 10 yıl 11 ay arasındaki çocuklara uygulanabilir. Görsel motor algılama, performans testidir. Çocuklarda hem görsel hem de elleriyle ilgili geriliklerin ortaya çıkarılmasında kullanılmaktadır.

2.3.8.3. Bender Gestalt II Görsel Motor Algılama Testi

4-85 yaş arası bireylere uygulanmakta ve organizenin yanı sıra kişinin fizyolojik sorunları konusunda da bize ipuçları vermektedir. Fonksiyon kaybını ve organik beyin hasarlarını saptamaya ve özellikle regresyon vak'alarında da kişilik sapmalarını bulmaya ışık tutmaktadır. (zekâ geriliği, afazi, çeşitli organik beyin hasarları, psikozlar, gerçek olmayan hastalanmalar gibi).

2.3.8.4. Burdon Dikkat ve Algı Testi

Burdon testi “10–20” yaşlarındakilere uygulanır. Bu test çocuğun, dikkat gücünü ölçer. Çocuklara bir sayfa üzerine gelişigüzel dizilmiş harfler verilir. Bu harfler belli ve düzenli aralıklarla dizilmiştir. Her sayfada (30) satır vardır. Sayfadaki her harfin sayısı bilinir. Eğitim- Öğretim yılı boyunca sınıf içinde dikkat eksikliği yaşayan öğrencileri belirlemek amacıyla bütün sınıfa yada dikkat toplamada güçlük yaşadığı düşünülen öğrencin dikkat gücünü belirlemek amacıyla bireysel olarak da uygulanabilir.

2.3.8.5. Dikkat ve Konsantrasyon Testi

Testin uygulandığı grubun yaşı 5;0 – 6;0 (60-72 aylık çocuklar) Testi uygulayanı çocuklar daha önce tanımış olmalıdırlar. Test odasını da çocuklar daha önce görmelidirler. Çünkü çocukların daha önce görmedikleri bir odada dikkatleri dağılabilir. Testin uygulamadan önce keçeli kalemle çocuklara resim yaptırılmalı ve çizgiler çizdirilmelidir



3. MATERYAL METOD

İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Hematoloji Servisinde, TRALL-BFM 2000 protokolü (Bakınız: Tablo 8) ile tedavisi tamamlanan ve pediatrik hematoloji polikliniğinden takip edilen, 8-14 yaş grubunda toplam 64 akut lenfoblastik lösemi hastası çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu olarak da yine, aynı yaş grubunda olan toplam 30 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır.

TRALL-BFM 2000 protokolü tedavisini tamamlamış olan ve çalışmaya alınma koşullarına uyan hastalarımızın aileleri ile birebir görüşülerek, çalışmamızın amacı anlatıldı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, risk grubu, FAB sınıflaması, BOS tutulumu, aldığı kemoterapi ve radyoterapi tedavileri kaydedildi. Hastalarımıza çocuk psikologu gözetiminde Benton Görsel Dikkat Algı Testi uygulandı ve sonuçları kaydedildi. Aynı test kontrol grubunu oluşturan aynı yaş grubu aralığındaki, aktif şikayeti olmayan, fizik muayenesi normal olan toplam 30 sağlam çocuğa da uygulandı.

Uygulanan test sonucunda tedavisi tamamlanmış olan ALL hastaları ile sağlam çocuklar arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışma grubu içerisinde de dikkat algı eksikliğinin ALL risk grubu, FAB sınıflaması, BOS tutulumu, radyoterapi, yüksek doz methotrexat tedavisi ilişkisi araştırıldı.

Hasta grubu için çalışmaya alınma kriterleri:

- 8-14 yaş arasında olma
- Tedavi başlangıcında bilinen nörolojik bir patoloji olmaması
- Hastaların değerlendirmelerinin yapılacağı gün aktif şikayetinin olmaması
- Hastaların değerlendirmelerinin yapılacağı gün fizik muayene ve laboratuvar bulgularının normal olması
- Ailenin testi kabul etmesi

Hasta grubu için çalışmaya alınmama kriterleri:

- Testin yapılacağı gün intratekal kemoterapi ve kemik iliği aspirasyonu gibi ağırlı girişim yapılacak olan hastalar,
- Tedavi bitiminde nüks olan hastalar,

- Tedavi bitiminde bakılan kontrol kemik iliği aspirasyonu remisyonda olmayan hastalar,
- Tedavi öncesi veya tedavi sürecinde nörolojik sorun yaşayan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Risk Sınıflaması

Standart Risk Grubu (SR)

Hastalar aşağıdaki 6 kriterin tümüne birden uymalıdır:

1. 7 günlük prednizolon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $<1000/\text{mm}^3$ (=PRED-GR)
2. lökosit sayısı $< 20.000/\text{mm}^3$ ve $1 < \text{yaş} < 6$
3. 33. günde tam remisyon
4. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
5. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok
6. T- immünolojisi göstermeyecek

Orta Risk Grubu (MR)

Hastalar aşağıdaki 5 kriterin tümüne birden uymalıdır:

1. 7 günlük prednizolon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $< 1000/\text{mm}^3$ (=PRED-GR)
2. 33. günde tam remisyon
3. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok
4. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok
5. Ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmalı:
 - Lökosit sayısı $> 20.000/\text{mm}^3$
 - Yaş < 1
 - Yaş > 6
 - T-ALL

Yüksek Risk Grubu (HR)

Aşağıdaki kriterlerden biri olması yeterli:

1. Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı $>1000/mm^3$
2. 33. günde tam remisyona elde edilmemiş (Kİ, kemik, mediasten)
3. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) mevcut
4. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) mevcut

Bu çalışmamızda da ALL tanısı ile tedavisi tamamlanmış hastalar kullandığımız Trall-BFM 2000 protokolüne göre standart, orta ve yüksek risk grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

• **Grup I = Standart Risk Grubu (SRG):** Başlangıç lökosit sayısı $20.000/mm^3$ altında, 7 günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $1000/mm^3$ 'ün altına inen, T- immunolojisi göstermeyen, 33. günde tam remisyona sağlanan, t(9;22) ve t(4;11) olmayan, 1 ila 6 yaş arasındaki hastalar

SRG grubunu oluşturur.

• **Grup II = Orta Risk Grubu (MRG):** 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $1000/mm^3$ altında, 33. günde remisyona sağlanan ve translokasyonları negatif hastalarda SRG için belirtilen diğer şartlardan herhangi birinin pozitif olması durumunda hasta MRG olarak kabul edilir.

• **Grup III = Yüksek Risk Grubu (HRG):** Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı $> 1000/mm^3$ veya 33. günde tam remisyona edilememiş veya t(9;22), t(4;11) translokasyonlarından birinin pozitif olması durumunda HRG olarak değerlendirilir.

BENTON GÖRSEL DİKKAT ALGI TESTİ

8 yaş ve üzeri bireylere uygulanabilir. Şekillerin farklı sürelerde sunumunu, şeklin bakarak çizilmesini, çizimin gecikmeli olarak akıldan yapılmasını veya başka şekiller arasından tanınmasını içermektedir. Benton Görsel Dikkat Algı Testi, şekil belleğini anlık ve gecikmeli olarak değerlendirebilmekte; bunun da ötesinde, görsel belleği, görsel algılama ve motor yeteneklerden ayırt edebilmektedir.

Ölçtüğü davranış/nitelik: Görsel Bellek

Ölçek türü: Performans testi. Bireysel olarak uygulanır.

Kimlere uygulanabildiği: 8 yaş ve üstü bireylere.

Uygulama Süresi: 5 dakika

Değerlendirme: Hastanın verdiği cevaplar Cevap Anahtarı ile karşılaştırılır. Aldığı doğru sayısına göre yorum yapılır.

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında, bağımsız t testi; nitel verilerin karşılaştırmalarında, ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır.

Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 64 hastanın 36'sı (%56,25) kız, 28'i (%43,75) erkekti. Kontrol grubunu oluşturan 30 çocuğun ise 21'i (%70) kız, 9'u (%30) erkekti(Tablo 9).

Kontrol ve çalışma gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,203$).

Çalışma grubunun yaş ortalaması, $10,63\pm 2,06$ iken; kontrol grubu yaş ortalaması, $10,80\pm 1,95$ olarak bulundu.

Kontrol ve çalışma gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,710$).

Tablo 9.

		Kontrol Grubu		Çalışma Grubu		P
Yaş		10,80±1,95		10,63±2,06		0,710
Cinsiyet	Erkek	9	30,00%	28	43,75%	0,203
	Kız	21	70,00%	36	56,25%	
Benton Testi	Negatif	26	86,70%	43	67,20%	0,046
	Pozitif	4	13,30%	21	32,80%	

Çalışma grubunda Benton Testi 64 hastanın 21'i (%32,80) pozitif; 43'ü (%67,2) negatif olarak sonuçlanmıştır. Kontrol grubunda ise, 30 çocuğun 4'ü (%13,30) pozitif; 26'sı (%86,7) negatif sonuçlanmıştır.

Benton Görsel Dikkat Algı Testi pozitifliği, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,046$).

Tablo 10.

		Benton Testi (-)		Benton Testi (+)		p
FAB L	1	30	69,77%	10	47,62%	0,086
	2	13	30,23%	11	52,38%	
RİSK	HRG	5	11,63%	7	33,33%	0,110
	MRG	23	53,49%	9	42,86%	
	SRG	15	34,88%	5	23,81%	
FENOTİP	COMMON B	35	81,40%	13	61,90%	0,001
	PRE B	6	13,95%	0	0,00%	
	T ALL	2	4,65%	8	38,10%	
BOS Tutulumu	Negatif	43	100,00%	17	80,95%	0,003
	Pozitif	0	0,00%	4	19,05%	
Yüksek Doz Mtx	Negatif	42	97,67%	14	66,67%	0,0001
	Pozitif	1	2,33%	7	33,33%	
Radyoterapi	Negatif	15	34,88%	5	23,81%	0,369
	Pozitif	28	65,12%	16	76,19%	

FAB sınıflamasına göre, çalışma grubundan Benton Testi negatif olan hastaların 30'u (%69,77) L1; 13'ü (%30,23) ise, L2 idi. Benton Testi pozitif olan hastaların 10'u (%47,62) L1; 11'i (%52,38) L2 idi. Çalışma grubunun FAB L dağılımları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,086).

Risk gruplarına göre değerlendirildiğinde, çalışma grubundan Benton testi negatif olan hastaların 5'i (%11,63) HRG; 23'ü (%53,49) MRG; 15'i (%34,88) SRG idi. Benton testi pozitif olan hastaların ise, 7'si (%33,33) HRG; 9'u (%42,86) MRG; 5'i (%23,81) SRG idi.

Benton testi (-) ve Benton Testi (+) gruplarının risk dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,110).

Fenotipe göre değerlendirildiğinde, çalışma grubundan Benton testi negatif olan hastaların, 2'si (%4,65) T ALL; 6'sı (%13,95) Pre B ALL; 35'i (% 81,40) Common B ALL idi. Benton testi pozitif olan hastaların ise, 8'i (%38,10) T ALL; 0'ı (%0) Pre B ALL; 13'ü (%61,90) Common B ALL idi.

Çalışma grubunda T ALL varlığı; çalışma grubundaki Benton (+) olan hastalarda, Benton (-) olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001).

BOS tutulumuna göre değerlendirildiğinde, Benton Testi negatif olan hastaların 0'ında (%0) BOS tutulumu pozitif; 43'ünde (%100) BOS tutulumu negatif idi. Benton testi pozitif olan hastaların ise, 4'ünde (%19,05) BOS tutulumu pozitif iken; 17'sinde (%80,95) BOS tutulumu negatif idi.

BOS tutulumu; çalışma grubundaki Benton (+) olan hastalarda, Benton (-) olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,003).

Yüksek doz MTX varlığı değerlendirildiğinde, Benton testi negatif olan hastaların, 1'i (%2,33) yüksek doz metotrexat almış olup; 42'si (% 97,67) normal dozda metotrexat almıştı. Benton testi pozitif olan hastaların ise, 7'si (%33,33) yüksek doz metotrexat almış olup; 14'ü (%66,67) normal dozda metotrexat almıştı.

Yüksek doz metotrexat varlığı; çalışma grubundaki Benton (+) olan hastalarda, benton (-) olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,001).

Radyoterapi varlığı değerlendirildiğinde, Benton testi negatif olan hastaların, 28'i (%65,12) radyoterapi almış olup; 15'i (%34,88) radyoterapi almamıştı.

Benton testi pozitif olan hastaların, 16'sı (%76,19) radyoterapi almıştı; 5'i (%23,81) ise radyoterapi almamıştı. Benton testi (-) ve Benton testi (+) olan hasta gruplarındaki radyoterapi alan hastalar arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,369).

5. TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk çağının en sık görülen onkolojik hastalığı olup, tedavisinde çoklu kemoterapi ve radyoterapi kullanımı ile tam şifa sağlanabilen bir hastalıktır. Bu hastalık ve hastalığın tedavi süresi boyunca, hastalar gerek hastalığın komplikasyonlarıyla, gerekse de tedavisinin getirmiş olduğu problemlerle sıklıkla karşı karşıya kalmaktadır. Bu nedenledir ki, ister istemez psikolojik problemler, bu hastalarda daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ülkemizde çocukluk çağında psikolojik sorunların başında gelen dikkat eksikliği, sıklıkla ilkokul çağında ortaya çıkmaktadır. Etkilenen çocuklarda öğrenme güçlüğü görülmektedir. Bu çocuklar okuma ve yazmayı, diğer çocuklara göre gecikmeli de olsa öğrenebilmektedir. Ancak, bu sorun tedavi edilmezse, hayatları boyunca akademik kariyerlerini mevcut zeka seviyelerinde sürdürememektedirler. Okul başarıları, zeka seviyelerine oranla hep daha düşük seviyede kalmaktadır. Ağır hastalık süreci şeklinde olmasa da, dikkat algı eksikliği çocukluk çağından başlayarak tüm yaşam sürecini etkileyebilmektedir.

Bu çalışmada, tedavisi tam kür ile sonuçlanan çocuklardaki dikkat eksikliği; tamamen sağlıklı çocuklarda görülen dikkat eksikliği ve görülme sıklığı açısından karşılaştırıldı. Aynı zamanda akut lenfoblastik lösemili hastalarda, dikkat eksikliğinde etiyolojik role sahip olabilecek etkenler kıyaslandı.

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi tamamlanan hastalarda psikolojik sorunlara ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılmış olan çalışmaların çoğu, diğer çocukluk çağı maligniteleri ile (Santral Sinir Sistemi tümörleri, Nörofibromatozis tip 1) ilişkili olup; ülkemizde henüz birebir pediatrik ALL hasta grubuyla yapılmış psikiyatrik veya psikososyal bir çalışma bulunmamaktadır.

Krull ve arkadaşları tarafından yaş ortalaması 16,8 olan, toplam 161 ALL hastasının değerlendirildiği çalışmada, ALL hastalarındaki dikkat eksikliği sıklığı %10,5 iken ; kontrol grubundaki dikkat eksikliği sıklığı %7 saptanmıştır (93). Bizim çalışmamızda ise, yaş ortalaması 10,63 olan, 64 ALL hastasında dikkat eksikliği % 32,8 iken; kontrol grubunda % 13,3 saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda, hem hasta hem de kontrol grubunda sıklık oranının yüksek olarak görülmesinin nedeni , ülkemizdeki dikkat eksikliği sıklığının giderek artmasıdır.

Günümüzde, dikkat eksikliğinin kesin nedeni bilinmemesine rağmen, sağlıklı çocuklardaki görölme sıklığının artış nedeni, tanı oranının artması olarak değerlendirilebilir. Özellikle ülkemizde, çocuk sahibi olan ailelerin eğitim bilincinin ve sosyokültürel seviyelerinin artmasına paralel olarak; bu ailelerin çocukları için beklenti düzeyinin de arttığını söyleyebiliriz. Henüz dikkat eksikliği tanısı almamış hasta oranı yüksek olmakla birlikte; ailelerin beklenti düzeyinin artması tanı olasılığını da arttırmaktadır. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde, çocuklardaki dikkat eksikliği, algı kusuru gibi öğrenme güçlüğüyle sonuçlanan psikolojik problemleri olan çocuklar, ancak okul başarısızlığı geliştikten sonra bu tür sorunlar açısından değerlendirilmek üzere yönlendirildiği için; henüz tanı almamış çok sayıda dikkat eksikliği sorunundan söz edebiliriz.

Susan Parsay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 16'sı ALL, 14'ü diğer malign hastalıklardan (4'ü MSS tm, 3'ü lenfoma, 2'si retinoblastom, 2'si PNET, 3'ü sarkoma) oluşan çocukluk çağı kanser hastalığı nedeniyle tedavisini tamamlamış toplam 30 hastayı değerlendirmeye almışlardır. Hasta grubunda dikkat eksikliği sıklığını, radyoterapi ile birlikte kemoterapi alanlar ve sadece kemoterapi alanlar olarak gruplandırmışlardır. Çalışma grubunun 16'sı kız, 14'ü erkekti. Hastaların 15'i (%50) sadece kemoterapi almışken; 15'i (%50) de radyoterapi ile birlikte kemoterapi almıştır. Yaptıkları çalışmada dikkat eksikliği; radyoterapi alan ve almayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,26) (94).

Bizim çalışmamızda ise, 36'sı kız 28'i erkek toplam 64 ALL hastası değerlendirilmiştir. Radyoterapi tedavisi de etken olarak değerlendirildiğinde, dikkat eksikliği olmayan hastaların, 28'i (%65,12) radyoterapi almış olup; 15'i (%34,88) radyoterapi almamıştı. Dikkat eksikliği olan hastaların, 16'sı (%76,19) radyoterapi ile birlikte kemoterapi almıştı; 5'i (%23,81) ise radyoterapi almayıp sadece kemoterapi almıştı. Dikkat eksikliği saptanan hastalarda; kemoterapi ve radyoterapi birlikte alan grup ile sadece kemoterapi alan grup arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,36).

Yapılan çalışma sonucuna göre, radyoterapinin dikkat, görsel bellek ve algı gibi kognitif fonksiyonlara etkisinin minimal olduğunu söyleyebiliriz.

Moyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; yaş ortalaması 12.1 ± 3.36 olan, 204'ü kız, 265'i erkek olmak üzere toplam 469 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu hastalar,

tedavisini tamamlamış olan 258 ALL ve 211 santral sinir sistemi tümörlerinden (medulloblastom, astrositom, ependimom) oluşmaktadır. Yaptıkları çalışmada hasta grubunda dikkat eksikliği %33,6 saptanmış olup, $p < 0,001$ olarak anlamlı değerlendirilmiştir (95). Moyer 'in çalışmasındaki yaş ortalaması, diğer çalışmalara göre, bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasına yakındır. Bizim çalışma grubu yaş ortalaması $10,63 \pm 2,06$ dir. Dikkat kusuru oranı da bizim çalışmamıza yakın olup, 64 ALL hasta grubumuzda saptadığımız dikkat kusuru oranı %32,8 dir.

Dikkat eksikliği saptanan çocukluk çağı ALL hastalarında risk grubu, fenotip, BOS tutulumu ile ilgili yapılmış bir çalışma, şu ana kadar bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda, risk gruplarına göre değerlendirildiğinde, çalışma grubundan benton testi negatif olan hastaların 5'i (%11,63) HRG; 23'ü (%53,49) MRG; 15'i (%34,88) SRG idi. Benton testi pozitif olan hastaların ise, 7'si (%33,33) HRG; 9'u (%42,86) MRG; 5'i (%23,81) SRG idi. Dikkat eksikliği saptanan ve saptanmayan grupların risk dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Hastaların bir çok kriterleri göz önüne alınarak hazırlanan, verilecek kemoterapi ve radyoterapi protokolünü belirleyen risk sınıflamasının, dikkat eksikliği üzerinde anlamlı bir etiyolojik faktör olmadığı görülmüştür.

Dikkat eksikliği ve ALL hastalarının fenotipi arasındaki ilişkiye bakacak olursak; çalışma grubundan dikkat eksikliği olmayan hastaların, 2'si (%4,65) T ALL; 6'sı (%13,95) Pre B ALL; 35'i (% 81,40) Common B ALL idi. Dikkat eksikliği olan hastaların ise, 8'i (%38,10) T ALL; 0'ı (%0), Pre B ALL; 13'ü (%61,90) Common B ALL idi. Çalışma grubunda T ALL varlığı; dikkat eksikliği saptanan hastalarda, dikkat eksikliği saptanmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

T ALL tedavisinde uygulanan yüksek doz methotrexat tedavisinin, dikkat eksikliği açısından anlamlı bulunduğu çalışmamızda; T ALL varlığının, verilen yüksek doz MTX ile korele olarak dikkat eksikliği içinde bir risk faktörü olabileceğini söyleyebiliriz.

ALL hastalarında BOS tutulumu ile dikkat eksikliği arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; dikkat eksikliği saptanmayan hastaların 0'ında (%0) BOS tutulumu pozitif; 43'ünde (%100) BOS tutulumu negatif idi. Dikkat eksikliği saptanan hastaların ise, 4'ünde (%19,05) BOS tutulumu pozitif iken; 17'sinde (%80,95) BOS tutulumu

negatif idi. BOS tutulumu; dikkat eksikliği olan hastalarda, dikkat eksikliği olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

MSS tutulumu olan ALL hastalarında görülen dikkat eksikliğinin, hastalığın merkezi sinir sistemi tutulumuna veya MSS tutulumuna yönelik verilen tedaviye bağlı olduğunu düşünebiliriz. Ancak verilen tedavileri radyoterapi ve kemoterapi olarak da ayrı ayrı değerlendirecek olursak, radyoterapi alan grupta anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı da göz önünde bulundurulursa, kemoterapi ve uygulama dozu, dikkat eksikliği etiyojisinde ön plana çıkmaktadır.

Kemoterapi ve dikkat eksikliği ilişkisi açısından hastalar, risk grubuna göre ayrılmasının yanında; yüksek doz metotrexat tedavisi alanlar ve normal dozda metotrexat tedavisi alanlar olarak da değerlendirildi.

Yüksek doz MTX varlığı değerlendirildiğinde, dikkat eksikliği olmayan hastaların, 1'i (%2,33) yüksek doz metotrexat almış olup; 42'si (% 97,67) normal dozda metotrexat almıştı. Dikkat eksikliği olan hastaların ise, 7'si (%33,33) yüksek doz metotrexat almış olup; 14'ü (%66,67) normal dozda metotrexat almıştı. Yüksek doz metotrexat varlığı; dikkat eksikliği olan hastalarda, dikkat eksikliği olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonuca göre kemoterapi protokolünün risk grubuna göre uygulandığı SRG, MRG ve HRG olan ALL hasta grupları arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen; metotrexat tedavisi izole olarak yüksek ve normal doz olarak değerlendirildiğinde, tedavi dozunun da dikkat eksikliğinde önemli bir risk faktörü olduğunu söyleyebiliriz.

6. SONUÇ

- BFM 2000 protokolu almış Akut Lenfoblastik Lösemili hastalarda, dikkat eksikliği sağlıklı çocuk popülasyonuna göre daha sık görülmektedir.
- ALL hastalarında FAB sınıflaması ile dikkat eksikliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- SRG,MRG,HRG hasta grupları arasında, dikkat eksikliği sıklığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- ALL hastalarında fenotip ile dikkat eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, dikkat eksikliği saptanan hastalarda T-ALL varlığı ön plana çıkmıştır.
- ALL hastalarında BOS tutulumu ile dikkat eksikliği arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.
- ALL hastalarında, hasta protokolüne göre verilen metotrexat dozunun yüksek dozda ve normal dozda verilmesi ile dikkat eksikliği arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- Radyoterapi ile dikkat eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

7. ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmamızda, ALL-BFM 2000 Protokolü ile tedavi edilen ve tedavisi tamamlanan ALL hastalarında dikkat eksikliği sıklığının saptanması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD: BFM_2000 Protokolü ile tedavisi tamamlanan 8-14 yaş grubunda toplam 64 akut lenfoblastik lösemi hastası çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu olarak da yine, aynı yaş grubunda olan toplam 30 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır. ALL hasta grubunun 36 'sı kız, 28 'i erkekti ve yaş ortalaması $10,63\pm 2,06$ idi. Kontrol grubunun ise, 21 'i kız, 9 'u erkekti ve yaş ortalaması $10,80\pm 1,95$ idi.

Hasta ve kontrol grubu Benton Görsel Bellek Testi ile değerlendirildi.

BULGULAR: ALL hastalarında dikkat eksikliği oranı %32 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise %13 olarak saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızda, ALL hastalarında dikkat eksikliği sıklığı, kontrol grubuna göre yüksek olduğu belirtildi.

Dikkat eksikliği olan ALL hastalarında; T ALL varlığı, BOS tutulumu, yüksek doz methotrexat alımı istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

8. ABSTRACT

PURPOSE: In this study we aimed to determine the frequency of attention deficit in ALL patients who were treated with ALL-BFM 2000 protocol.

MATERIALS AND METHODS: 64 ALL patients between ages of 8-14 years who were treated with ALL-BFM 2000 protocol and 30 healthy children between of ages 8-14 years were enrolled in to the study. There were 36 girls and 28 boys in the patient group and the median age was $10,63 \pm 2,06$. There were 21 girls and 9 boys in the control group and the median age was $10,80 \pm 1,95$.

Patient and control groups were assessed by the Benton Visual Retention Test.

RESULTS: The prevalence of attention deficit in patient group was found %32. And the prevalence of attention deficit in control group was found %13.

CONCLUSIONS: In this study indicated that, the prevalence of attention deficit in ALL patients were more than control groups.

According to statistics of the study, Infiltration of cerebrospinal fluid by acute leukemic cells; high dose of methotrexat; being TALL were risk for attention deficit among ALL patients.

9. KAYNAKLAR

1. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiolojisi. Klinik Gelişim 2007;20: 5-12.
2. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease: Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2004;350:1535-48.
3. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. Blood 2000;95:3310-22.
4. Reaman GH, Sposto R, Sensel MG, et al. Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 1999;17(2): 445-455
5. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. J Clin oncol 1996;14(1): 18-24
6. Pui C-H, Crist WM, Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1994;124: 491-503
7. Riehm H, Reiter A, Schrappe M, et al. Die Corticosteroid-abhängig Dezimierung der Leukämiezellzahl im Blut als Prognose factor bei der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter (Therapiestudie ALL-BFM 83). Klin Pädiatr 1986;199:151-160
8. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, et al. Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia – the importance of early marrow response: report from the Childrens Cancer Group. J Clin Oncol 1996; 14(2):389-398
9. McCracken 2000
10. Greenhill LL. Diagnosing attention-deficit hyperactivity disorderin children. J Clin Psychiatry 1998.
11. Motavallı 1994
12. Lauth vd.,2005
13. Lauth G., Heubeck B., and Mackowiak K. 2006
14. Lauth ve schlottke 2002
15. Barkley, 1997
16. Döpfner, Schürmann ve Frölich, 2006

17. Lauth, G.W., Kausch, T.W.E. ve Scholettke, P.F. 2005
18. Leukemias In: Lanzkowsky P editor, Manual of Pediatric Hematology and Oncology: Elsevier Academic Press. San Diego, 2005;415-53.
19. Donald P. Historical perspective In: Pui CH editor. Childhood Leukemias. Cambridge: Cambridge University Press, 1999;3-18.
20. Lanskowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). Manual of Pediatric Hematol and Oncol 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, 2000;14: 359-411
21. Velpeau A. Sur la resorption du pus et sur l'alteration du sang dans les maladies cliniques de persécution néonatale. Premier Observation. Rev Med 1827;2:216.
22. Virchow R. Weisses Blut. Notiz Geb Natur Heilk. 1845;6:152-6
23. Bhatia S, Sather HN, Heerema NA, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2002;100:1957-64.
24. Neimenger CM, Sallan SE. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Nathan D.G., Oski F.A. (eds). Hematology of infancy and childhood. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993:1249-1287
25. Margolin JF, Poppo DG, et al. ALL. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 3rd edition. Philadelphia, 1997: 409-447
26. Pui CH, Evans WE. Drug therapy: Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 1998;339:605.
27. Smith OP, Han IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP editors, Pediatric Hematology. 3rd edition. Blackwell Publishing; 2006, 450-82.
28. Silverman BL, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look TA, Eds. Hematology of infancy and childhood, 6th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 2003; 1135-1166.
29. Margolin JF, Steuber CP, Poppo DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Margolin JF, Steuber CP, and Poppo DG, Eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 489-544.

30. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976;33:45-61.
31. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*.1995;9:1783.
32. Schumacher HR. Acute leukemia approach to diagnosis. Schumacher HR (ed) Igaku-Shoin Ltd., New York, 1990.
33. Berstein I.D, Self S. Joint report of myeloid section of the second international workshop on human leukocyte differantation antigens and hematopoetic cells. 1985;1:25.
34. Poplack DG, ALL. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and practice of pediatric oncology 3rd ed. Philedelphia: Lippincott Co. 1997; 430-482
35. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana–Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003;21: 3616-22.
36. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Société Française d’Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001;97:3370-9.
37. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIB at St Jude Children’s Research Hospital. *Blood*. 2004; 104:2690-2696.
38. Belkov VM, Krynetski EY, Schuetz JD, et al. Reduced folate carrier expression in acute lymphoblastic leukemia: a mechanism for ploidy but not lineage differences in methotrexate accumulation. *Blood* 1999;93:1643-50.
39. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 1998;338: 1663-71.
40. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55:1–20.

41. U. Özbek, Sirma S, Ağaoğlu L etal. Prognostic significance of the TELAML1 fusion gene in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Turkey. *J Pediatr Hematol/Oncol*, 2003; 25: 204-8.
42. Stam RW, van den Heuvel-Eibrink MM, den Boer ML, et al. Multidrug resistance genes in infant acute lymphoblastic leukemia: Ara-C is not a substrate for the breast cancer resistance protein. *Leukemia* 2004;18:78–83.
43. Pui C-H, Campana E. New definition of remission in 1 childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia* 2000; 14: 1483–5.
44. Szczepanski T, Orfao A, van der Velden V et al. Minimal residual disease in leukaemia patients. *Lancet Oncol* 2001;2: 409–17.
45. Moppett J, Burke GA, Steward CG. The clinical relevance of detection of MRD in childhood ALL. *J Clin Pathol* 2003;56: 249–53.
46. Razis E. Arlin Z.A. Ahmed T. et al.. Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in acute leukemia. *Acta Haematol* 1994;91:171-174.
47. Gaynon PS, Lustig RH. The use of glucocorticoids in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Ped Hematol Oncol* 1995;17(1); 1-12.
48. Blenger WA. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Cancer* 1990;65:689-695.
49. Kaplan H.I. & Sadock, B.J. (2004). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Abay, E. (Ed.). *Klinik Psikiyatri*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
50. Motavallı, 2000: 82.
51. Hoffman & DuPaul, 2000;
52. Faraone et al.,2000;
53. Toros, 2003:s.165'teki alıntı).
54. Brown et al.,2001.
55. Senol, S., İseri, E. ve Koçkar, İ.(2005). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu. Ankara: HYB Yayıncılık.
56. Yüksek 1999, syf 13. Yüksek, H. (1999). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların Eşpatolojilerinin Davranış Değerlendirme Ölçeği Aracılığıyla Değerlendirilmesi. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi. Sosyal Bilimler Enstitüsü.
57. Stevens,1997.

58. Teaching Children With Attention Hyperactivity Disorder; 2004: s. 1'deki alıntı.
59. Tahiroğlu, Avcı, Fırat ve Seydaoğlu, 2005.
60. Yüksek, 1999:8. Yüksek, H. (1999). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocukların Espatolojilerinin Davranış Değerlendirme Ölçeği Aracılığıyla Değerlendirilmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi. Sosyal Bilimler Enstitüsü.
61. Ercan, E. S. ve Aydın, C. (1999). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu.
62. Selçuk, 2001: 60
63. Aysev, 1999: 2
64. Le Heuzey, 2005: 82
65. Tahiroğlu ve Avcı, 2005
66. Ercan, E.S. ve Turgay, A. (1999). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Beyin Görüntüleme Çalışmaları. Türk Psikiyatri Dergisi. 10 (2): 134-142.
67. Sieg at.,1995.
68. Amen & Carmichael, 1997.
69. Nelson & Israel, 2003: s. 247'deki alıntı.
70. Barkley, 1998a.
71. Tannock, 1998.
72. Wender &Gafinkel; 1989
73. Biederman et al.,1992.
74. Pauls,1991.
75. Mash & Wolfe, 2002:s.116'daki alıntı Mash, E. J. & Wolfe, D.A. (2002). Abnormal Child Psychology. 2nd edi. USA: Wadswort.
76. Nelson, R. W. & Israel, A. C. (2003). Behavior Disorder of Childhood. 5th edi. New Jersey: Pearson Education.
77. Le Heuzey, M. F. (2005). Hiperaktif Çocuk. İstanbul: Devletisim Yayıncılık.
78. Sherman, Iacono & McGue, 1997.
79. Wood &Waldman, 1997.
80. O'Connor, Foch, Sherry & Plomin, 1980.
81. Gilger, Pennington &DeFries, 1992.
82. Ambrosini & Rapoport 1999.

83. Öncü, B. ve Senol, S. (2002). s. 114'deki alıntı Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etiyolojisi: Bütüncül Yaklaşım. Klinik Psikiyatri Dergisi.
84. Weiss, 1996
85. Cohen, A.R. (1995): 307. Hyperkinetic Syndrome. Josephson, .M.M. & Porter, R.T. (Ed.). Clinician's Handbook of Childhood Psychopathology. New Jersey: Jason Aronson Inc.
86. Greydanus, D.E. (2005). Pharmacologic Treatment of Attention – Deficit Hyperactivity Disorder. Indian J of Pediatrics. 72 (11): 953-60.
87. Purper-Ouakil, D., Fournier, P., Wohl, M. & Reneric, J.P. (2005). Atomoxetine: A New Treatment for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children and Adolescents. Encephale. 31(3):337-48.
88. Pekcanlar, A. (1998): 27-28. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunda Komorbidite, DSM-IV Belirti Sıklığı ve Aile İşlevleri. Çocuk Psikiyatrisi Uzmanlık Tezi, D.E.Ü. Tıp Fakültesi. Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı.
89. Le Heuzey, 2005: 99-100 Le Heuzey, M. F. (2005). Hiperaktif Çocuk. İstanbul: İletişim Yayıncılık.
90. Stein, 2002:73 Stein, D.B. (2002). Ritalin Çözüm Değil. İstanbul: Kuraldışı Yayıncılık.
91. Swedo, S.A. & Leonard, H.L. (2003). Çocuktur, Geçer. (3. Baskı). İstanbul: Epsilon Yayıncılık.
92. Sürücü, Ö. (2003):201. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Anababa Öğretmen Elkitabı. İstanbul: YA-PA yayınları.
93. Pediatr Blood Cancer. 2011 Dec 15;57(7):1191-6. doi: 10.1002/pbc.22994. Epub 2011 Jan 28.Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in long-term survivors of childhood leukemia. Krull KR, Khan RB, Ness KK, Ledet D, Zhu L, Pui CH, Howard SC, Srivastava DK, Sabin ND, Hudson MM, Morris EB.)
94. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(5):1329-32. Intellectual and behavioral impairment after chemotherapy and radiotherapy among children with cancer in Iran. Parsay S, Mosavi-Jarrahi A, Arabgol F, Kiomarcy A.
95. Pediatr Blood Cancer. 2012 December 15; 59(7): 1290–1295. Published online 2012 July 27. doi: 10.1002/pbc.24256 The Impact of Attention on Social Functioning in Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia

and Brain Tumors. Katherine H. Moyer, MA,^a Victoria W. Willard, PhD,^b
Alan M. Gross, PhD,^a Kelli L. Netson, PhD,^c Jason M. Ashford, MS,^b Lisa S.
Kahalley, PhD,^d Shengjie Wu, MS,^e Xiaoping Xiong, PhD,^e and Heather M.
Conklin, PhD^{b,*}

