

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ NEDENİYLE
TEDAVİ ALMIŞ HASTALARDA GENEL YAŞAM
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Seher SARI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2015

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ NEDENİYLE
TEDAVİ ALMIŞ HASTALARDA GENEL YAŞAM
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seher SARI

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Hale Ören

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında, her zaman desteğini aldığım Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hale Ören'e,

Tüm servis, yoğun bakım ve poliklinik rotasyonları sırasında çalışma imkanı bulduğum tüm öğretim görevlilerine,

Tezimin istatistiksel analizinde desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a,

Tezim için bana yardımcı olan başta Sayın Prof. Dr. Adalet Meral Güneş olmak üzere tüm Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji BD'a,

Bana her zaman yanımda olduğunu hissettiren ve tezimde çok emeği geçen sevgili Uzm. Dr. Deniz Kızmazoğlu'na,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığımız tüm uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma,

Sevgilerini ve desteklerini uzakta olsa bile her zaman hissettiğim canım anneme, babama, kardeşlerime ve yeğenlerime;

Teşekkür Ederim

Dr. Seher SARI

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Akut lösemi	7
2.1.1. Tanım	7
2.1.2. İnsidans	7
2.1.3. Tarihçe	7
2.1.4. Etyoloji	8
2.1.4.1. Genetik etmenler	9
2.1.4.2. Çevresel etmenler	9
2.1.5. Çocukluk çağı lösemilerinin tanısı	10
2.1.6. Çocukluk çağı lösemilerinin sınıflandırması	10
2.1.6. 1. Morfolojik sınıflama	11
2.1.6.2 ALL'nin immunolojik sınıflaması	12
2.1.6.3. Risk sınıflaması	13
2.1.7. Akut lenfoblastik lösemideki klinik özellikler	15
2.1.8 Laboratuvar bulguları	15
2.1.9 Tedavideki gelişmeler	16
2.1.9.1. Destekleyici bakım	17
2.1.9.2. Remisyon indüksiyon	17
2.1.9.3. Konsolidasyon tedavisi	17
2.1.9.4. İdame tedavisi	18
2.1.9.5. SSS' e yönelik tedavisi	18
2.1.10. Erken ve geç komplikasyonlar	19
2.1.10.a. Erken komplikasyonlar	19
2.1.10.b. Geç dönem komplikasyonlar	19
2.2. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda yaşam kalitesi	19
2.2.1. Yaşam kalitesi kavramı	19
2.2.2 ALL ve yaşam kalitesi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23

3.1. Araştırmanın tipi	23
3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı	23
3.3. Gereçler ve yöntem	23
3.3.1. Çalışmada uygulanan ölçekler	24
3.4. Araştırmaya dahil edilme kriterleri	24
3.5. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri.....	24
3.6. Etik kurul onayı ve izinler	24
3.7. Araştırmanın evreni ve örnekleme	24
3.8. Tanımlamalar.....	25
3.8.1. Sosyodemografik form	25
3.8.2. Yaşam kalitesi anketleri.....	25
3.8.2.1. Kiddy-KINDL, Kid-KINDL ve Kiddo-KINDL ölçekleri	25
3.8.2.2. Kısa Form 36 (SF-36) Yaşam kalitesi ölçeği.....	26
3.8.2.2.1. SF-36 yaşam kalitesi hesaplaması:	27
3.9. İstatistiksel Metod	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR.....	46

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Lösemilerin sınıflandırılması

Tablo 2. FAB sınıflamasına göre ALL'deki hücre yapısı

Tablo 3. ALL'de immunfenotipleme ve translokasyon sıklığı

Tablo 4. ALL'deki klinik ve laboratuvar bulguları

Tablo 5. ALL'deki prognostik faktörler

Tablo 6. Olguların sosyodemografik özellikleri

Tablo 7. Hastalıkla ilgili bilgiler

Tablo 8. Hastaların (7-17 yaş arası) KINDL yaşam kalitesi puanları

Tablo 9. Aileye göre çocukların yaşam kalitesi skorları

Tablo 10. Kardeşlerin yaşam kalitesi skorları

Tablo 11. Kronik hastalığa sahip olup/olmama ile hastaların total yaşam kalitesi arası ilişki

Tablo 12. 7-17 yaş arası Kid-Kido KINDL yaşam kalitesi ölçeği uygulanan hastaların yaşam kalitesi ile cinsiyet arası ilişki

Tablo 13. 7-17 yaş arası Kid-Kido KINDL uygulanan hastaların yaşam kalitesi ile relaps durumu arası ilişki

Tablo 14. 7-17 yaş arası Kid-Kido KINDL uygulanan hastaların yaşam kalitesi ile tedavi merkezleri arası ilişki

Tablo 15. 7-17 yaş arası hastaların ve ailelerin yaşam kalitesi puanları arası ilişki

Tablo 16. Hasta ve kardeşlerin (7-17 yaş arası) yaşam kalitesi puanları arası ilişki

Tablo 17. Hasta ve ailelerin puanlarının Pearson korelasyon analizi ile değerlendirmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. SF-36 ölçeği ile sekiz alt başlığın puanlarının hesaplaması

Şekil 2. Hastaların eğitim durumuna göre dağılımı

Şekil 3. Hastaların güncel sağlık durumuna göre dağılımı

Şekil 4. Hasta (7-17 yaş arası) ve ailelerin yaşam kalitesi puanlarının karşılaştırması

EKLER DİZİNİ

EK-1. Etik kurul izin formu

EK-2. Hastaların sosyodemografik veri formu

EK-3. Hasta ve kardeşlerin anket formu (Yaşa göre sınıflandırılmış KINDL yaşam kalitesi formları)

EK-4. Kısa form-36 (SF-36) yaşam kalitesi ölçeği

EK-5. Anne/baba için KINDL (Çocuğunun yaşına göre sınıflandırılmış) anket formu

KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
SSS	: Santral sinir sistemi
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
HH	: Hodgkin hastalığı
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
MPO	: Myeloperoksidaz
SBB	: Sudan black B
NSE	: Nonspesifik esteraz
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
EBV	: Epstein Barr virusu
AML	: Akut myeloid lösemi
TdT	: Terminal deoksinükleotidil transferaz
Kİ	: Kemik iliği
MSS	: Merkezi sinir sistemi
CALLA	: Common ALL antijeni
PRED-GR	: Prednizolon good response (Prednizolona iyi yanıt)
MTX	: Metotreksat
FAB	: French- American- British
SF-36	: Kısa form 36 ölçeği (Short form-36)
PAS	: Periyodik asit shift
PRED-PR	: Prednizolon poor response (Prednizolona kötü yanıt)
YK	: Yaşam kalitesi
JMML	: Juvenil myelomonositik lösemi
UÜTFH	: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
DEÜTFH	: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

ÖZET

Amaç: Çocukluk çağında akut lenfoblastik lösemide (ALL) tedavi başarısının yüksekliği ve çocukların önünde beklenen yaşam süresinin uzunluğu erken ve etkin tedaviyi, en iyi hizmete erişimi, yaşam kalitesini, psikososyal yaklaşımı daha da önemli hale getirmektedir. Tedavisi biten ve kür sağlanan ALL'li çocuklarda yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği bildirilmektedir. Çalışmamızda, ülkemizde akut lösemili hastaların yaşam kalitelerini, yaşam kalitelerine etki eden sosyal, duygusal, fiziksel, ailesel, fonksiyonel faktörlerin araştırarak iyi bir yaşam için neyin gerekli olduğunu bulmayı ve verilecek destekle daha iyi yaşam kalitesi sağlamayı amaçladık.

Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dallarında ALL nedeniyle ALL-BFM 95 kemoterapi protokolü ile tedavisi tamamlanmış, tedavi bitiminin üzerinden en az 2 yıl geçmiş, 4 yaş üzeri hastalar ve onların yaş ve cinsiyet olarak en yakın kardeşi çalışmaya alındı. Sosyodemografik verileri hastane dosyalarından kaydedildi. Hastalara ve kardeşlerine KINDL yaşam kalitesi ölçeği katılımcının yaş grubuna göre 4-7 yaş grubuna Kiddy-KINDL Türkçe versiyon, 8-11 yaş grubuna Kid-KINDL Türkçe versiyon, 12-17 yaş grubuna Kiddo-KINDL Türkçe versiyon ve 17 yaş üzerine SF-36 yaşam kalitesi ölçeği uygulandı. Ayrıca 18 yaş altı hastaların ailelerine de çocuğunun yaş grubuna göre 3-6 yaş grubuna Kiddy-KINDL aile formu, 7-17 yaş grubundaki çocukların ailelerine de Kid-&Kiddo-KINDL aile formu uygulandı. Uygulanan anketler sonucunda ALL tedavisi gören hastalar ve aynı sosyodemografik çevreyi paylaşan kardeşleri yaşam kalitesi açısından karşılaştırıldı. Çocuklarının yaşam kalitesi algısının anne yada babası tarafından da değerlendirilmesi istendi ve çocukların cevabı ile ailenin çocukları için verdiği cevap karşılaştırıldı.

Bulgular: On yedi yaş üzerinde ve yedi yaş altında olan hastalar sayıca az olduğu için verileri değerlendirilmedi. 7-17 yaş arası hastaların yaşam kalitesi total skorlarının cinsiyet, tedavi şekli, risk grubu, tedavi bitiminden sonra geçen zaman, gelir durumu, kronik hastalık varlığı, relaps öyküsü, tedavi merkezini içeren değişkenlerden etkilenmediği görüldü. Hastaların ortalama yaşam kalitesi puanları değerlendirildiğinde bedensel iyilik 75.27 ± 19.9 , duygusal iyilik 76.77 ± 16 , sosyal ilişkiler 79.21 ± 18 , aile değerlendirmesi 82.74 ± 19.7 , öz saygı 60.73 ± 24.4 , okul değerlendirmesi 63.99 ± 19.3 puan olarak saptandı. Kardeşlerin (7-17 yaş arası) ortalama yaşam kalitesi puanları değerlendirildiğinde bedensel iyilik 61.36 ± 20.12 , duygusal iyilik 85.22 ± 11.27 , sosyal ilişkiler 86.36 ± 15 , aile değerlendirmesi 79.54 ± 27.96 , öz

saygı 69.88 ± 24.97 , okul değerlendirmesi 64.20 ± 14.54 puan olarak bulundu. Toplam yaşam kalitesi ortalama puanı hastalarda 73.12 ± 13.4 , kardeşlerde 74.43 ± 11.28 idi. Aileler hasta çocuklarını değerlendirdiğinde ortalama puanlar bedensel iyilikte 78.06 ± 20.80 , duygusal iyilikte 77.13 ± 15.76 , sosyal ilişkilerde 81.38 ± 14.64 , ailede 82.74 ± 15.74 , öz saygıda 71.28 ± 19.44 , okul değerlendirmesinde 63.70 ± 14.60 puan olarak saptandı ve toplam yaşam kalitesi ortalama puanı 75.51 ± 11.60 olarak bulundu. Hastalar ve ailelerin anket değerlendirmeleri incelendiğinde hasta grubunda öz saygı puanları ailenin çocuğunu değerlendirmesine göre daha düşük bulundu ($p=0.037$); okul alt grubunda hasta ve ailenin çocuğunu değerlendirmesi arasında korelasyon olmadığı ($p=0.673$, $r=-0.650$); bedensel iyilik ($p<0.001$, $r=0.716$), duygusal iyilik ($p<0.001$, $r=0.510$) ve sosyal ilişkilerde ($p<0.001$, $r=0.501$) iyi derecede pozitif yönde korelasyon olduğu; öz saygı ($p=0.003$, $r=0.438$), aile alt grubu ($p=0.003$, $r=0.438$) ve toplam yaşam kalitesinde ise ($p=0.001$, $r=0.474$) orta derecede pozitif yönde korelasyon olduğu saptandı. Hastalar ve kardeşlerin sonuçları karşılaştırıldığında, kardeşlerde ortalama bedensel iyilik puanı daha düşük bulundu ($p=0.049$). Diğer alt gruplar olan duygusal iyilik, öz saygı, aile, sosyal ilişkiler, okul ve toplam yaşam kalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada ALL tedavisi görmüş 7-17 yaş arası çocuklarda yaşam kalitesi puanlarının cinsiyet, tedavi şekli, risk grubu, tedavi bitiminden sonra geçen zaman, gelir durumu, kronik hastalık varlığı, relaps öyküsü, tedavi merkezi değişkenlerinden etkilenmediğini saptadık. Hastaları kardeşler ile kıyasladığımızda çocukların bedensel puanının kardeşlere göre daha yüksek olduğunu bulduk. Ailenin çocuğun öz saygısını ve okul başarısını farklı değerlendirdiğini gördük ve ailelerin öz saygı gelişimi ve okul durumu açısından hasta çocuklarını daha iyi izlemelerinin uygun olacağını düşündük.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, KINDL yaşam kalitesi ölçeği, pediatrik, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Objective: Improved outcome and predicted long survival for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) make the early and efficient therapy, access to the best center, quality of life, and psychosocial intervention more important. It is well known that quality of life is negatively affected in ALL survivors who are cured. The aim of this study is to investigate the social, physical, emotional, family, and functional factors that may affect the quality of life in children with ALL to find out how we can support their lives after treatment to provide better quality of life in our country.

Methods: The study population consisted of children who were diagnosed with ALL and had been treated at Dokuz Eylül University and Uludağ University Pediatric Hematology Departments with ALL-BFM 95 chemotherapy protocol. We included children who had been completed therapy at least two years ago and were >4 years-old. The control group consisted their siblings at closest age and gender. The sociodemographic data of patients were recorded from hospital files. Patients and their siblings were evaluated with KINDL questionnaire for measuring health-related quality of life in children and adolescents. For 4-7 years Kiddy-KINDL Turkish version, 8-11 years Kid-KINDL Turkish version, 12-17 years Kiddo-KINDL Turkish version, and >17 years SF-36 questionnaire had performed. For parents of 3-6 years-old patients, Kiddy-KINDL parents questionnaire and for parents of 7-17 years-old patients Kid&Kiddo-KINDL parents questionnaire had performed. ALL survivors and their siblings who share the same sociodemographic environment had been compared for quality of life as the result of this questionnaires. The perception of child about quality of life also evaluated by his/her mother or father. The answers of children and their parents were compared to each other.

Results: The number of ALL survivors >17 years-old and <7 years-old were not sufficient for evaluation. No significant differences could be found among life quality scores of 7-17 years old ALL survivors with respect to variables as gender, therapy type, risk group, time after the end of therapy, income status, having chronic illness, relapse history, and therapy center. Mean quality of life scores of patients were as follows: Physical well-being 75.27 ± 19.9 , emotional well-being 76.77 ± 16 , social functioning 79.21 ± 18 , family 82.74 ± 19.7 , self-esteem 60.73 ± 24.4 , and school 63.99 ± 19.3 . Mean quality of life scores of siblings (between 7-17 years) were as follows: Physical well-being 61.36 ± 20.12 , emotional well-being 85.22 ± 11.27 , social functioning 86.36 ± 15 , family 79.54 ± 27.96 , self-esteem 69.88 ± 24.97 , and school

64.20±14.54. Total mean quality of life score of patients and siblings were 73.12±13.4 and 74.43±11.28, respectively. Mean quality of life scores of parents questionnaires were as follows: Physical well-being 78.06±20.80, emotional well-being 77.13±15.76, social functioning 81.38±14.64, family 82.74±15.74, self-esteem 71.28±19.44, and school 63.70±14.60; total mean quality of life score was 75.51±11.60. When we investigated the questionnaires of patients and parents, we found that the self-esteem scores of the patients were significantly lower than the parents evaluation ($p=0.037$); we found no correlation in school subscales between patients' and parents' evaluation ($p=0.673$, $r=-0.650$). There was good positive correlation between physical well-being ($p<0.001$, $r=0.716$), emotional well-being ($p<0.001$, $r=0.510$), and social functioning ($p<0.001$, $r=0.501$). There was moderate positive correlation between self-esteem ($p=0.003$, $r=0.438$), family ($p=0.003$, $r=0.438$) and total quality of life ($p=0.001$, $r=0.474$). When the results of patients and their siblings were compared, mean physical well-being scores of siblings were lower than the patients ($p=0.049$). There was no statistically significant difference between other subgroups: emotional well-being, self-esteem, family, social functioning, school, and total quality of life.

Conclusions: In this study, we found that the quality of life scores of 7-17 years-old ALL survivors were not affected by gender, therapy type, risk group, time after the end of therapy, income status, having chronic illness, relapse history, and therapy center variables. Physical well-being scores were higher in patients than their siblings. The self-esteem scores of the patients were significantly lower than the parents evaluation. Our findings demonstrated that the parent evaluated self-esteem and school scores differed from their child. For this reason, we think that the parents should follow-up their children more closely for their self-esteem development and school performances.

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia, KINDL questionnaire, pediatric, quality of life

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağında kanser görülme sıklığı 15 yaş altında 10,000’de 1.1-1.5 arasındadır (1). Çocuklarda kanser erişkinlere kıyasla çok daha nadir olup, tüm kanserlerin % 0.5’i 15 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir (1). Ülkemizde her yıl 150,000 civarında erişkin kanser vakası beklenirken, 0-14 yaş grubunda 2,500-3,000 yeni kanser vakasının görülmesi beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde ilk 4 sıra içinde yer almaktadır. Ülkemizin gelişmişlik düzeyi arttıkça, ülkemiz için de üst sıralara çıkma eğilimindedir. Bu açıdan çocuk çağı kanserleri ile uğraşan tüm birey ve disiplinlere önemli görevler düşmektedir (1).

Çocukluk çağında görülen tüm kanserler içinde en sık görülen kanser türü lösemidir. ABD’de çocukluk çağı kanserleri içinde lösemi %27.5 dolayında gözlenirken, ülkemizde lösemi %32 oranında görülmektedir (2). Lösemilerden de akut lenfoblastik lösemi (ALL) tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30’unu, yeni tanı almış lösemilerin %75’ini, akut lösemilerin ise %80’ini oluşturmaktadır (3,4).

ALL’de tedavi başarısının yüksekliği ve çocukların önünde beklenen yaşam süresinin uzunluğu; erken ve etkin tedaviyi, en iyi hizmete erişimi, yaşam kalitesini, psikososyal yaklaşımı daha da önemli hale getirmektedir (5).

Pediyatrik onkoloji hastalarında hastalığın tanımlanması ve tedaviye başlanması, çocuk ve ailenin fiziksel, emosyonel ve ekonomik dengelerini alt üst etmekte, yaşamdan doyum almalarını engellemekte ve yaşam kalitesini azaltmaktadır. Sık sık hastanede kalmak, giderilemeyen ağrılar, kişisel kontrol kaybı, temel aktivitelerini yapmada yetersizlik, hastanede yatma ve çeşitli tedaviler nedeniyle oyun gereksiniminin karşılanamaması, arkadaşlarından ve okulundan ayrı kalmak çocuğun yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca kanser tanısının hastalıktan etkilenen çocuk kadar aile üyelerinin de günlük yaşam düzenini bozduğu ve kanserli hastaların ailesini de etkilediği bildirilmektedir (6,7).

ALL tanısı alan çocukların tedavi süresince davranış ve psikolojik durum değişikliklerinin, ağırlı girişimlerin, kemoterapi yan etkilerinin (bulantı, kusma, ilaç yan etkileri, güçsüzlük), hastanede yatmanın, saçların dökülmesinin, enfeksiyonların, arkadaşlardan ayrılmanın, okula devam edememe ve hayatını kontrol edememenin hayat kalitesini bozduğu saptanmıştır (8).

Aynı zamanda tedavisi biten ve hastalığı tam iyileşen çocuklarda da uyum mekanizmalarının etkilenmesi, geleceğe yönelik planlarının bozulması, gücünü yitirme gibi

psikolojik sorunlar yaşanabilir. Bu durumda, bireyin yaşam kalitesi azalmaktadır. Günümüzde sağlık bakım hizmetlerinde hastalık merkezli anlayıştan, hasta merkezli anlayışa kavramına doğru bir değişim yaşanmaktadır. Bu değişim doğrultusunda benimsenen bütüncül yaklaşıma göre, hasta çocuklar hem biyomedikal hemde psikososyal açıdan değerlendirilmelidir (9,10).

Tüm bu nedenlerle yaşam kalitesinin güçlendirilmesine yönelik girişimlerinin planlanması, uygulanması ve değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Bu süreçte etkili objektif ölçümlerin yapılabilmesinde yaşam kalitesi ölçekleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Yetişkinler için birçok yaşam kalitesi ölçeği hazırlanmış olmasına karşın, çocukların kendinden bilgi alınarak yapılan çalışmalar çok az ve sınırlı sayıdadır (11).

Kendi yaşam kalitesini değerlendirebilecek yaşta olan çocukların yanıtlarının da kendilerinden alınması en doğru olanıdır. Ayrıca çocuk ve ergenlerin yaşam kalitesini daha iyi anlayabilmek için ise ebeveyninde çocuğunu değerlendirmesi ve verilerin ikisinin birlikte analiz edilmesi en doğru analiz şeklidir (12). Bu amaçla geliştirilmiş çok sayıda yaşam kalitesi ölçeği bulunmaktadır.

Çalışmamızda, ülkemizde akut lösemili hastaların yaşam kalitelerini, yaşam kalitelerine etki eden sosyal, duygusal, fiziksel, ailesel, fonksiyonel faktörlerin araştırarak iyi bir yaşam için neyin gerekli olduğunu bulmayı ve verilecek destekle daha iyi yaşam kalitesi sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lösemi

2.1.1. Tanım

Akut lösemi, normal myeloid ve lenfoid hematopoezin spesifik kademesinde duraklama, klonal çoğalma ve hücre ölümü sonucu meydana gelen, hücrelerin kemik iliği ve diğer dokuları istila etmesi sonucu oluşan malign bir hastalıktır (3).

2.1.2. İnsidans

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ABD 'de her 100,000 beyaz çocukta 3-4 sıklıkta görülür ve her yıl 2,500-3,000 çocuk akut lösemi tanısı almaktadır. Hastalık 2-5 yaş arasında pik yapar ve çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu oluşturur (3).

ALL, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu, yeni tanı almış lösemilerin %75'ini, akut lösemilerin ise %80'ini oluşturmaktadır (3,4). Ülkemizde çocukluk çağı kanser kayıtlarında akut lösemi sıklığı %31 olarak bildirilmektedir (13). Kalıtsal ve çevresel faktörler nedeniyle dünyanın değişik yörelerinde sıklığında önemli farklılıklar gösterebilmektedir (14).

ALL'nin sık görüldüğü dönem olan 2-5 yaşta ki bu yoğunlaşma gelişmiş ülkelerde daha belirgin ve erken yaştadır. ALL sıklığı gelişmiş ülkelerde endüstrileşmeye geçiş dönemlerinde artış göstermiştir ve çevresel etkenlerin lösemi gelişimine katkısını düşündürmüştür (15). Cinsiyete göre dağılım 1.2 oranında erkeklerde fazladır, ancak immüfenotipe göre değişiklik göstermektedir. T-hücreli ALL'de erkek/kız oranı 4'e çıkmaktadır (16). Ülkemizde yılda ortalama 250 olgunun giriş yapıldığı Türk BFM Çalışma Grubu protokolü TR ALL BFM 2000'de ortalama yaş 5 ve erkek/kız oranı 1.2' dir (17).

2.1.3. Tarihçe

Fransız hekim Alfred Velpeau 1827 yılında ateş, halsizlik ve yaygın ağrı yakınmaları olan hastanın kanının püyle (!) dolu olduğunu yaptığı otopside gözlemlemiştir (18). Virchow, Bennett ve Craigie 1845 yılında bu durumu ayrı bir hastalık olarak tanımlamıştır (18). Virchow 1847 yılında hastalığı lösemi (Yunanca leukos beyaz, heima kan) terimini kullanarak tanımlamış ve splenik ve lenfatik olarak ikiye ayırmıştır (18).

Lösemi 1913 yılında akut veya kronik, lenfatik veya myeloid olarak sınıflandırılmıştır (18). Çocuklardaki ALL'nin özellikle 2-5 yaş arasında daha yüksek olan prevalansı 1917 yılında fark edilmiştir. Löseminin farklı bir hastalık olduğu anlaşıldıktan kısa süre sonra hekimler

palyatif tedavi amaçlı kimyasallar kullanmaya başlamışlardır. İlk gelişme folik asidin lösemi hücrelerinin çoğalmasını hızlandırdığına dair Farber'ın gözlemi tarafından yönlendirilen ve bir folik asit antimetaboliti olan aminopterin kullanımıdır. Çarpıcı olarak çocuklarda ilk kez aylarca süren klinik ve hematolojik tam remisyonlar gözlenmiştir (18). Aminopterin ile oluşturulmuş remisyonların klinik yayınından bir yıl sonra yeni izole edilmiş ACTH'nın (adrenokortikotropik hormon) lösemi hastalarında hızlı ancak kısa remisyonları sağladığı bildirilmiştir. Neredeyse eşzamanlı olarak pürin ve pirimidin sentezi ile etkileşen antimetabolitler sentezlenmiştir. Bulgular merkaptopürin, 6-tioguanin ve allopurinolün klinik kullanıma girişine neden olmuştur. 1950'lerden 1960'lara kadar pek çok yeni antilösemik ilaç keşfedilmiştir. 1962 yılında St.Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde remisyon indüksiyonu, intensifikasyon veya konsolidasyon, subklinik santral sinir sistemi (SSS) lösemisi için tedavi ve uzatılmış idame tedavilerinden oluşan dört fazlı tam tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir (18). 1970'lerin başlarında çocukların % 50'ye yakını bu yenilikçi tedavi ile iyileştirilmiştir. Sonunda ALL klinik, genetik ve immünolojik olarak heterojen hastalıkları tanımlayan geniş bir terim olarak kabul edilerek, risk yönelimli tedaviler geliştirilmiştir (18). ALL'de son 4 yüzyılda uygulanan çoklu tedaviler ve gelişmiş destekleyici bakım ile 1960' larda % 30 olan 5 yıllık sağkalım 2000' li yıllarda %85'e çıkmıştır (19).

2.1.4. Etyoloji

Akut lösemilerin etyolojisi bilinmemektedir (3). ALL olgularının %1'den azının bilinen belli bir nedeni vardır. Genetik faktörlerin rolü, ailevi olguların varlığı, ikizlerde sıklığın yüksek olması, ALL'nin bazı yapısal karyotipik değişiklikler, genetik instabilite sendromları veya genetik hastalıklar ile ilişkisinden anlaşılmaktadır. Genetik kökenli lösemilerin belli ailelerde kümelenmesi çok nadirdir. Bunlara bir örnek oluşturan tümör supressör geni p53 mutasyonu ile ilişkili Li-Fraumeni sendromu olan 24 ailede kanserlerin %7'sinin ALL olduğu bildirilmiştir (20). Özellikle ikizlerde aynı immünolojik antijenleri veya aynı füzyon genini gösteren blastların bulunması lösemilerin intrauterin başlangıcına işaret eder. Tek yumurta ikizlerinden birinde lösemi geliştirse, diğer ikizde ilk 5 yıl içinde lösemi gelişme riski %20 bulunmuştur (3). Lösemili hastanın kardeşinde lösemi gelişme riski genel popülasyondan 4 kat daha fazladır (3).

2.1.4.1. Genetik etmenler

Bazı genetik hastalıklarda da akut lösemi riski artar (3) :

- Konjenital agamaglobulinemi
- Trizomi 21 (Down sendromu)
- Fanconi anemisi
- Nörofibromatozis
- Poland sendromu
- Shwachman–Diamond sendromu
- Ataksi telenjektazi
- Nörofibromatozis
- Diamond–Blackfan anemisi
- Kostmann hastalığı
- Bloom sendromu
- Li–Fraumeni sendromu (p53 mutasyonu)

Trizomi 21 (Down sendromu), Fanconi anemisi, Bloom sendromu, Shwachman–Diamond sendromu, Nörofibromatozis gibi genetik hastalıklarda lösemi sıklığı artmış olmakla birlikte akut myeloid lösemi (AML) gelişimi ön plandadır (16).

2.1.4.2. Çevresel etmenler

Bazı çevresel etmenlerde lösemi riski artar (3).

- İyonizan radyasyon
- İlaçlar (örn: alkilleyici ajanlar radyoterapi ile veya tek kullanımı)
- Kimyasal maddeler (örn: benzen)
- Enfeksiyonlar vb.

Kimyasallar ve ilaçlar ön planda AML gelişimine neden olur (3). ALL gelişimi ile ilişkisi bilinen en önemli enfeksiyon etkeni Epstein-Barr virusu (EBV) olup, Burkitt lenfoma/lösemi (ALL-L3) olgularının Afrika’da %95, Avrupa ve Kuzey Amerika’da %20’sinde EBV genomu gösterilmiştir (21,22).

Özellikle akut lösemilerin 2-5 yaş arasında görülmesi İngiliz araştırmacılarda 2 farklı enfeksiyon hipotezine yöneltmiştir (23,24). Bunlar Kinlen’in toplumun karışma hipotezi ve Graves’in gecikmiş enfeksiyon hipotezidir (23,24). Kinlen’in hipotezi büyük boyutlarda şehirden kırsala toplumsal karışmaların (göçler vb. ile) enfeksiyonların lokalize epidemisine

neden olabileceğini (duyarlı ve enfekte kişilerin karışması ile), böylelikle komplikasyon olarak küme halinde lösemi vakalarının oluşabileceğini öne sürmüştür. Graves'in gecikmiş enfeksiyon hipotezi ise minimal iki vuruş hipotezine dayanmaktadır ve prenatal edinilmiş prelösemik klonu olan bazı duyarlı kişilerin hijyenik ortamda yaşadığı için sık görülen enfeksiyonlara yaşamın erken döneminde az yada hiç maruz kalmadıklarını ileri sürer. Artmış lenfoid proliferasyona uygun yaş döneminde sık görülen enfeksiyon ajanlarıyla gecikmiş hastalık, immun sistemin aberran ve patolojik yanıtlar vermesine neden olur. Bu da büyük kardeşler varlığında veya erken yaşta kreşe başlama ile bildirilen düşük risk, altta yatan enfeksiyon teorisini desteklemektedir. Kreşe erken gitme ile lösemiden kurtulmanın kanıtları tutarlıdır (23,24).

2.1.5. Çocukluk çağı lösemilerinin tanısı

Akut lösemilerin ayırıcı tanısı ve özelliklerinin belirlenmesi sadece bu karmaşık hastalık grubunun sınıflanması için değil, aynı zamanda risk gruplaması ve tedavi kararları için de çok önemlidir. Lösemi tanısı kanda veya kemik iliğinde bazen de ekstrameduller dokulardaki anormal infiltratın fenotip ve olgunlaşma derecesinin tespitine dayanır. İmmatur yani blastik hücrelerin varlığı ve lenfositik veya myelositik hücre dizisine ait olarak tanımlanması ile lösemi tanısı konur (25).

2.1.6. Çocukluk çağı lösemilerinin sınıflandırması

Akut lösemilerin %75'ini ALL, %20'sini AML, < % 0.5'ini akut undiferansiye lösemi ve akut mikst lineage lösemi oluşturur (Tablo 1) (26,27). Çocuklarda lösemilerin % 97'sini akut, %3'ünü kronik lösemiler oluşturur. Lösemi sınıflamaları normal hematopoezin neresinde klonal ekspansiyon olduğunu anlamaya yöneliktir. Blastların morfolojik, immünfenotipik, sitogenetik, biyokimyasal ve moleküler genetik özelliklerine dayanarak çeşitli sınıflamalar yapılmış olup son yıllarda bunların kombinasyonları (MIC-M sınıflaması; morfoloji, immünfenotip, sitogenetik, moleküler) ile lösemilerin alt grupları belirlenmektedir (26,27).

Yakın zamana kadar akut lösemilerin sınıflamasında yaygın olarak, hücrelerin morfolojik ve sitokimyasal özelliklerine dayanan "French- American- British" (FAB) sınıflandırma sistemi kullanılmaktayken, son yıllarda immünolojik, sitogenetik ve enzim çalışmalarından da sınıflamada yararlanılmaktadır.

Tablo 1. Lösemilerin sınıflandırılması

A. Akut lösemiler (% 97)
1. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) %75-80
Morfoloji: L1-L2-L3
İmmunfenotip B hücreli ALL (Erken pre B, pre B, B cell)
T hücreli ALL
2. Akut myeloid lösemi (AML) %15-20
Morfoloji: M0-7
3. Akut undiferansiye lösemi (<%5)
4. Akut karışık lösemi
ALL ve 2 myeloid antijen (%6)
AML ve 2 myeloid antijen (%17)
B. Kronik Lösemiler (% 3)
Ph pozitif kronik myeloid lösemi
Juvenil myelomonositik lösemi (JMML)

2.1.6. 1. Morfolojik sınıflama

Günümüzde yoğun olarak kullanılan FAB sınıflaması 1976 yılında Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologları tarafından ortaya konulmuştur (28). Hücre boyutu, nükleus-sitoplazma oranı, nükleus şekli, nükleolusun sayısı ve belirginliği, sitoplazmik granüllerin ve vakuollerin belirginliği ve nükleer kromatinin karakteri gibi kriterleri kullanılarak ALL hücreleri morfolojik olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2) (28). Bununla birlikte FAB Çalışma grubu tarafından öne sürülen sınıflama ile lenfoblastlar 3'e ayrılmaktadır.

FAB L1: Hücreler homojen ve küçük olup, sitoplazmaları hafif bazofilik ve dardır. Çekirdek sınırları düzenlidir ve çekirdekçik belirsizdir, % 80'ini oluşturur.

FAB L2: Hücreler daha büyüktür ve boyutları değişkendir, nükleolus belirgin ve daha bol sitoplazmalıdır.

FAB L3: Hücreler büyük ve belirgin sitoplazmik vakuelleri vardır. L3 Burkitt lenfomanın lösemik şekli olarak kabul edilir.

Çocukluk çağı ALL olgularının %85'i L1, %13-14'ü L2 ve %1'i L3 lenfoblastlardan oluşmaktadır. L3, Burkitt lenfomasının lösemik şekli olarak kabul edilmektedir (29).

Tablo 2. FAB sınıflamasına göre ALL'deki hücre yapısı

Sitolojik özellikler	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük	Büyük, heterojen	Büyük, heterojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	İnce, homojen
Nükleer şekil	Düzenli, nadiren yarıklı	Çoğunlukla yarıklı	Düzenli, yuvarlak
Nukleolus	Küçük veya görünmez	Tek veya çok, çoğunlukla geniş	Tek veya çoklu vezikül
Sitoplazma miktarı	Az	Değişken ama sıklıkla bol	Genellikle bol
Sitoplazmik bazofili	Az, nadiren yoğun	Değişken	Genellikle mevcut
Sitoplazmik vokalizasyon	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

L1 lenfoblastlar daha yüksek remisyon indüksiyon oranı, uzamış remisyon ve sağkalım oranı gösterirler. L2 morfolojisindekiler diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek relaps oranı ile kötü prognoz gösterirler. Diğer prognostik özellikleri iyi de olsa, daha yoğun bir protokolle tedavi edilmektedirler. L3 varyasyonu gösteren hastalar ise en kötü prognoza sahiptir (29). İmmunolojik sınıflandırmaya göre ALL dört tipe ayrılır (Tablo-3) (30).

2.1.6.2 ALL'nin immunolojik sınıflaması

a. Erken pre- B hücreli ALL: Lenfoblastlar CD 10 (Common ALL antijeni-CALLA) adı verilen membran antijeni taşırlar. Membran ve intrasitoplazmik immunglobulin ile T hücre antijenleri yoktur. Çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık %63'ünü oluşturur. Bütün yaş gruplarında en uzun sağ kalım süresine sahiptir.

b. Pre- B hücreli ALL: Blastik hücreler intrasitoplazmik immunglobulin taşırlar. Çocukluk dönemi ALL'lerinin %16'sini oluştururlar. Kemik iliği (Kİ) ve SSS' de nüks oranı erken pre- B hücreli ALL'ye göre daha fazla ve sağ kalım süresi daha kısadır.

c. B- hücreli ALL: Blastik hücrelerin işareti membran yüzey immunglobulinidir. Terminal deoksitidil (TdT) negatiftir ve blastlar FAB-L3'ün morfolojik özelliklerini gösterir. Burkitt lenfomasına özgü kromozom anomalileri taşıyabilirler. Çocuk ve erişkin ALL'lerinin % 3'ü oluşturur. MSS tutulum insidansı daha yüksek, tedaviye yanıt kötü ve sağ kalım süresi kısadır.

T- hücreli ALL: Lenfoblastlar T hücrelerine özgü yüzey antijenleri ve koyun eritrositleri için reseptör taşırlar. CALLA genellikle negatiftir. TdT pozitifdir. Çocuk ve erişkin ALL'lerinin %10-15'ini oluşturur. Çoğunlukla erkeklerde, yüksek lökosit sayısı ve ekstramedüller hastalık ile birliktedir. Hastaların %50-60'ında mediastinal kitle vardır ve SSS tutulumu diğer ALL tiplerinden daha yüksektir. Geleneksel tedaviyle remisyon süresi kısadır (30-32).

Tablo 3. ALL'de immunfenotipleme ve translokasyon sıklığı

Hücre tipi	Translokasyon	Sıklığı (%)
Pre-B/Erken Pre-B	t(9;22) (q34q11)	3-5
Pre-B/Erken Pre-B	t(1;19) (q23p13)	5-6
Pre-B/Erken Pre-B	t(11;V) (q23V)	3
Pre-B/Erken Pre-B	t(4;11) (q21q23)	2
Pre-B/Erken Pre-B	t(1;11) (p32q23)	<1
Pre-B/Erken Pre-B	t(10;11) (p14-p15q22)	<1
Pre-B/Erken Pre-B	t(9;11) (p21-p22q23)	<1
Pre-B/Erken Pre-B	t(11;19) (q23p13)	<1
Pre-B/Erken Pre-B	t(12;V) (p12-p13p12)	5
T hücre	t(4;11) (p3q11)	1
T hücre	t(10;14) (q24q11)	<1
T hücre	t(7;V) (q35V)	2
B hücre	t(8;14) (q24q32)	2
B hücre	t(8;22) (q24q11)	0.3

Lösemiler, malign hücrelerde önemli genetik anormalliklerle karakterizedir. Bu mutasyonların çoğu dengeli kromozomal gen re-arajmanlarıdır. Sıklıkla translokasyonlar sonrası meydana gelen kimerik füzyon genleri spesifik onkogenleri aktive eder ve ayrıca p53 gibi bazı supresör genler lösemilerdeki lökomogenezden sorumludur (33,34).

2.1.6.3. Risk sınıflaması

ALL-BFM protokolleri ve onun modifiye edilmiş versiyonları dünya genelinde uygulanmaktadır (35). BFM protokolleri ile gelişmiş ülkelerde kür oranları %80-90 ulaşmış iken gelişmekte olan ülkelerde aynı durum söz konusu olmamaktadır (36,37).

Çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığı olan ALL'de son 30-40 yıldaki başarılı tedaviler ile kür oranları %85'e çıkmıştır. Pediatrik onkologlar ALL'yi prognostik faktörlerine göre risk gruplarına ayırarak tedavi etmeye başlamışlardır. Düşük risk grubundaki

hastalara daha az yoğun tedavi uygulanmış ve daha az yan etki ve toksisite görülmüştür. Yüksek risk grubundaki hastalara ise daha daha yoğun tedavi uygulanmıştır (38). Hastaları ALL-BFM 95 protokolüne göre standart, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmaktadır.

a. Standart risk grubu

Hastalar aşağıdaki altı kriterin tümüne birden uymalıdır:

1. Başlangıç lökosit sayısı $< 20.000/\text{mm}^3$ ve $1 < \text{yaş} < 6$ arasında olmak
2. Yedi günlük prednizolon tedavisinden sonraki sekizinci günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $< 1000/\text{mm}^3$ (=PRED-GR)
3. 33'üncü günde tam remisyon sağlanması
4. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) olmaması
5. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) olmaması
6. T- hücre immünolojisi göstermemesi

b. Orta risk grubu

Hastalar aşağıdaki beş kriterin tümüne birden uymalıdır:

1. Yedi günlük prednizolon tedavisinden sonraki sekizinci günde periferik kanda lösemik hücre sayısı $< 1000/\text{mm}^3$ (=PRED-GR)
2. 33'üncü günde tam remisyon
3. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) olmaması
4. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) olmaması
5. Ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunmalıdır:
 - Tanı anındaki lökosit sayısı $> 20.000/\text{mm}^3$ olması
 - Yaş < 1 olması
 - 6 yaş ve üzeri olması
 - T-hücreli ALL olması

c. Yüksek risk grubu

Aşağıdaki kriterlerden biri olması yeterlidir:

1. Tedavinin sekizinci gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı $> 1000/\text{mm}^3$ üzeri (=PRED-PR) olması
 2. 33. günde tam remisyon elde edilmemiş olması
 3. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) mevcut olması
 4. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) mevcut olması
- t(12;21) pozitifliği olması iyi genetik bulgu olarak kabul edilir.

2.1.7. Akut lenfoblastik lösemideki klinik özellikler

ALL klinik bulguları kemik iliğinin ve ekstrameduller organların infiltrasyonuna bağlıdır. Lenfoblast infiltrasyonu sonucu çıkan kemik iliği yetersizliği anemi, kanama ve enfeksiyona neden olmaktadır. Organ infiltrasyonları ise büyüme ve fonksiyon bozukluğu ile kendini gösterir (3). Hastalığın başlangıç bulguları hastadan hastaya değişir. Olguların yaklaşık üçte ikisinde belirti ve bulguların süresi dört haftadan kısa iken, bazen de aylar süren sinsi bir gidiş görülebilir. En sık bulgu ateştir ve lösemiye veya enfeksiyona bağlı olabilir. Halsizlik, yorgunluk ve solukluk anemiye bağlı belirtilerdir. Kemik ve eklem ağrıları, ayak üzerine basamama, topallama gibi belirtiler periost veya eklem infiltrasyonu ve kemik iliğinin genişlemesi ile açıklanır, hatta kemik ağrıları belirgin olan hastalarda kan sayımının sıklıkla normal olduğu ve tanının gecikebileceği bildirilmiştir (3). Tablo 4’de klinik ve laboratuvar bulguların sıklığı gösterilmektedir.

2.1.8 Laboratuvar bulguları

Hemoglobin değerinde ılımlı azalmadan belirgin azalmaya kadar değerler mevcuttur. Düşük hemoglobin değerleri uzun sürede gelişen lösemiye gösterirken yüksek hemoglobin ise hızlı gelişen lösemiye işaret eder. Beyaz küre sayısı düşük, normal, artmış olabilir. Trombositler %92 hastada normalin altında saptanır. Biyokimyasal değerlendirme ile elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon değerlerine bakılır. Periferik yaymada ve kemik iliği incelemesinde blastlar saptanır. Kemik iliğindeki aspirasyonunda blast sayısı %25’in üzerinde ise tanı konulur. Tanı anında T-hücreli lösemide görülen mediastinal kitleyi ekarte etmek için akciğer grafi ile değerlendirme yapılmalıdır. Tanı sırasında yapılan lumbal ponksiyon ile santral sinir sistemi tutulumu değerlendirilir (3).

Tablo 4. ALL’ deki klinik ve laboratuvar bulguları

Klinik ve laboratuvar bulguları	Görülme yüzdesi (%)
Semptomlar ve klinik bulgular	
Ateş	61
Kanama (örn. Peteşi, purpura)	48
Kemik ağrısı	23
Lenfadenopati	50
Splenomegali	63
Hepatomegali	68
Laboratuvar bulguları	
Beyaz küre 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 sayısı (mm ³)	
<20.000	28
20.000-99.000	47
>100.000	25
Lenfoblast morfolojisi	
L1	84
L2	15
L3	1

2.1.9 Tedavideki gelişmeler

ALL çocukluk çağının önemli bir malign hastalığı olup, tüm malign hastalıkların dörtte biri, on beş yaş altında tanı almaktadır. Hastaların 4/5’de ölümcül olabilen bu hastalık, son 50 yılda yapılan çalışmalar ile sağ kalımlarda gelişmeler olmuştur. Olaysız ve genel sağ kalım oranları yapılan çalışmalarda sırasıyla %72.1 ve %85.6’dan, %83.0 ve %93.5 çıkmıştır. Bu başarıda tedavi etkinliği hastalar için en önemli etken olmaya devam etmekle birlikte, erkek cinsiyet, siyah ırk ve hiperlökositoz gibi geleneksel prognostik risk faktörlerinin önemi azalmıştır (40,41). Lösemi araştırma grubunun en önemli amacı, vakalara etkili bir müdahale etmek ve lökogenenez yolundaki sorunu saptayıp her hasta için hedefe yönelik en etkin tedavi ile erken ve geç yan etkileri minimize etmektir (42).

ALL-BFM 95 protokolü 4 aşamadan oluşur: indüksiyon, konsolidasyon, 2. indüksiyon ve idame tedavisidir. SSS tutulumu pozitif olan hastalarda tedaviye ek olarak, intratekal tedavi ve SSS ışınlamasını içermektedir.

2.1.9.1. Destekleyici bakım

ALL hastalarında ki destekleyici bakım optimal dikkat gerektirir. Matür B-hücreli ALL yada T-hücreli ALL'de sıklıkla kemoterapi başlamadan önce yüksek sayıdaki lösemik hücrelerin yıkımına bağlı olarak hiperürisemi, hiperfosfatemi ve sekonder hipokalsemi meydana gelir. Bu aşamada Rasburikaz (rekombinant urat oksidaz), güçlü ürikolitik bir ajan olup, hızla serum ürik asid düzeyini azaltır, böbrek fonksiyonlarını artırır ve fosfor atılımını kolaylaştırır. Hatta yapılan çalışmalarda masif tümör lizisde allopurinol ve sonrasında Rasburikazın kombine kullanımı, yeterli hidrasyon ve fosfat bağlayıcılar ile birlikte akut böbrek yetmezliği ve hastaların büyük çoğunluğunda hemodiyaliz ihtiyacını önlenmektedir (42).

2.1.9.2. Remisyon indüksiyon tedavisi

Remisyon indüksiyonu tedavisinin hedefi başlangıçtaki lösemik hücre yükünün %95'undan fazlasını eradike etmektir ve normal hematopoez ve sağlıklı performans durumuna dönüşü sağlamaktır. Tam remisyon oranları çağdaş kemoterapi rejimleri ile %97- 99 arasında değişir (42).

İndüksiyon rejimleri tipik olarak glukokortikoid (prednizon, prednizolon yada deksametazon), vinkristin, ve L-asparaginazdan oluşur (43). Yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda antrasiklin ve siklofosfamid ile indüksiyon tedavisinin yoğunlaştırılması çocuklarda artmış morbidite ve mortalite yol açabilir. Bir çalışmada, prednizon (60 mg/m²/gün) yerine, hastalarda yüksek doz deksametazon (10 mg/m²/gün) kullanımı özellikle adolesan hastalarda T hücreli ALL lösemik kontrol sağlamış ancak yüksek mortalite ile sonuçlanmıştır (43).

2.1.9.3. Konsolidasyon tedavisi

Normal hematopoez ve vücut fonksiyonunu kazanmayla birlikte intensifikasyon tedavisi genellikle ilaç dirençli rezidüel lösemi hücrelerini eradike etmek ve böylelikle relaps riskini azaltmak için kullanılır. Sıklıkla kullanılan stratejiler yüksek doz metotreksat ve merkaptopurini içerir, reindüksiyon tedavisi başlangıçta kullanılan ilaçlarla yapılır, 20-30 hafta süre ile vinkristin, kortikosteroid ve yüksek doz asparaginazın sık tekrarlayan pulse tedavileri uygulanır (44,45). Metotreksatın 1-2g/m² dozu, standart risk ALL'li çoğu hasta için yeterlidir, ancak yüksek dozdan (5gr/m²) T- hücreli veya yüksek riskli B prekürsör hücreli hastalığı olan kişiler yarar görebilirler (46,47).

2.1.9.4. İdame tedavisi

Akut lenfoblastik lösemili hastalar relapsı önlemek için idame tedavisine gereksinim duyar. Bundan dolayı tüm hastalar 2-2,5 yıl tedavi alırlar. Günlük merkaptopürin ve her hafta metotreksat, idame rejimlerinin bel kemiğini oluşturur. Pek çok araştırmacı idame fazı sırasında yeterli doz yoğunluğunu sağlamak için ilaç dozlarının lökosit sayısı $3 \times 10^9/L$ altında ve nötrofil sayılarının 0.5 ve $1.5 \times 10^9/L$ arasında kalacak şekilde ayarlanmasını savunur (48).

2.1.9.5. SSS'e yönelik tedavisi

Yüksek doz MTX, asparaginaz ve deksametazondan oluşan sistemik tedavi, hem de optimal intratekal tedavi SSS lösemisini kontrol altına almakta önem arz etmektedir. Böylece MTX, sitarabin ve hidrokortizondan oluşan üçlü intratekal tedavi SSS relapsını önlemede tekli intratekal MTX' dan daha etkin bulunmuştur (49).

Son yapılan çalışmalar göstermiş ki; T-hücreli ALL tanısı alan, tanıda hiperlökositoz ile gelen, SSS tutulumu olan ve SSS relapsı için yüksek risk faktörlerine sahip hastalarda tedavide efektif sistemik ve intratekal kemoterapi ile profilaktif radyoterapiye ilk basamak olarak tercih edilmelidir (40). SSS tutulumu olan hastalardan 1-2 yaş arasına 12 Gy, 2 yaş üstü hastalara da 18 Gy radyoterapi uygulanmaktadır. Tablo 5' te ALL' deki prognostik faktörler görülmektedir (42).

Tablo 5. ALL' deki prognostik faktörler

Risk faktörleri	İyi prognoz	Kötü prognoz
Yaş (yıl)	1-9	<1 ya da ≥ 10
Lökosit sayısı ($\times 10^9/L$)	<50	>50
İmmunfenotipleme	B-öncül	T- hücreli
Genotip	Hiperdiploidi >50 kr ETV6-RUNX1	Hipodiploidi <44 kr BCR-ABL1 MLL-AF4
İndüksiyon sonrası MRD	< % 0.01	$\geq$ %1

MRD: Minimal rezidüel disease, kr: kromozom

2.1.10. Erken ve geç komplikasyonlar

Son yıllarda çocukluk çağı ve adolosanlarda akut lösemiden hayatta kalma oranları artmıştır (49-52). Bu gelişmeler yaşam oranı ve tedavi cevabı uzun dönem mortalite ve morbiditeyi de etkilemektedir. Uzun dönem yaşayan hastalarda değişen derecelerde erken ve geç dönem yan etki spektrumu görülmektedir;

2.1.10.a. Erken komplikasyonlar

Glukokortikoid kullanımı sonrası myopati, myalji, enfeksiyon, hiperglisemi, davranış değişiklikleri, adrenal aks baskılanması, erken dönemde görülen geçici komplikasyonlardandır (53-54). Yine glukokortikoid sonrası görülen osteonekroz, debilite ve eklem hasarı yapan kalıcı sorunlardandır.

Osteonekroz için risk faktörleri beyaz ırk, kadın cinsiyet, 10-20 yaş arasında ve yüksek vücut kitle indeksine sahip olmak yer almaktadır (54-56). Antrasiklin tedavisi sonrası ciddi kardiyomyopati özellikle kız çocuklarda peak ve kümülatif dozlardan sonra meydana gelebilmektedir (57). “Dexrazoxane” antrasiklinlere bağlı yan etkiyi kemoterapinin etkisiyle yarışmadan azaltmaktadır (58).

2.1.10.b. Geç dönem komplikasyonlar

Kranial radyoterapi uzun dönemde çok sayıda ciddi sekel ve fatal komplikasyonlara yol açar. Örneğin; ikincil kanserler, nörokognitif anormallikler, obezite, kısa boy, puberte prekoks ve osteoporoz gibi endokrinolojik anormalliklere yol açar (59-62). Hastalarda meydana gelen geç dönem yan etkiler hastanın yaşam kalitesini ve sosyal durumunu da etkileyebilmektedir (63-73).

2.2. Akut lenfoblastik lösemili hastalarda yaşam kalitesi

2.2.1. Yaşam kalitesi kavramı

Yaşam kalitesi temel olarak, kişinin yaşam koşullarına uyumda kişisel tatminini etkileyen, hastalığın bedensel, ruhsal ve toplumsal etkilerine verdiği bireysel yanıtları temsil eden bir kavram olarak görülmelidir (74). Aslında yaşam kalitesi en kısa biçimde algılanan sağlık olarak tanımlanmaktadır. Bu çerçevede yaşam kalitesi herhangi bir hastalığa özgü bir kavram değil, hastalığın hastanın yaşamında yaptığı etkiyi açıklamaya çalışan çok boyutlu bir kavramdır. Sağlıkta tedavi seçeneklerinin artması ve hastalıkların tedavisinde önemli başarılar elde edilmesiyle birlikte, özellikle kronik hastalıklarla birlikte yaşama zorunluluğu doğmuştur.

Böyle olunca da hastalıkla ilgili patofizyolojik parametreler hastanın izlenmesinde yetersiz kalmış ve bunun ötesinde parametrelerin ölçülmesine gerek görülmüştür (9).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 1948'de, sağlığı "yalnızca hastalığın bulunmayışı değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal olarak tam bir iyilik hali" olarak tanımlamasından sonra, sağlıkla ilişkin iyilik halinin ölçülebilmesi için, yaşam kalitesi kavramı sağlık hizmetleri uygulamaları ve araştırmalarında giderek artan bir önem kazanmıştır (75).

Yaşam kalitesinin değerlendirildiği ilk araştırmalar 1973'de yayınlanmış, son yıllarda ise başta yeni programların ve tedavilerin maliyet kullanım analizlerinde olmak üzere, sayıları giderek artmıştır (75-77). Yaşam kalitesi kavramı çok boyutludur, zaman içinde değişim gösterebilir, bireylerin beklentileriyle ve yaşantısıyla ilişkilidir, bu nedenle objektif olarak ölçmek zordur (78,79).

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, sağlığın bireyin fonksiyonlarını yerine getirmedeki yeteneklerini ve bireylerin yaşamlarındaki algıladıkları fiziksel, mental ve sosyal alanı ifade eder. Sağlığa ilişkin yaşam kalitesi ölçütleri, sağlık programları, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve ekonomik değerlendirme çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (80,81). Tıbbın giderek ilerlediği günümüzde, sadece hastalıkların ortadan kaldırılması değil, kişilerin yaşam kalitelerinin arttırılmaları da hedeflenmektedir. Bu nedenle de iyilik hali ve yaşam kalitesini ölçülebilmesi konusunda giderek artan çaba gösterilmektedir (82).

Yetişkin yaş grupları kadar olmasa da dünyada çocuk ve ergen yaş grubu için geliştirilmiş olan belirli sayıda genel amaçlı yaşam kalitesi ölçeği vardır. Bu durum Türk çocukları için geçerli ve güvenilir SYK ölçüm araçlarına artan gereksinimi göstermektedir (83).

Yaşam kalitesi kavramı, her yaştaki birey ve hastalıkta önemli olmakla birlikte kanserli çocuklarda öncelikli değerlendirilmesi gereken bir konudur. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde ise birkaç faktörün birleşimi söz konusudur; fiziksel, sosyal, kognitif, emosyonel iyilik halinin birleşiminden oluşur (84).

2.2.2 ALL ve yaşam kalitesi

Tedavi yaklaşımındaki gelişmelerle çocukluk çağı kanserlerinde tedaviye cevap oranları %80'e çıkmıştır. Sağ kalımlarda anlamlı artış saptanmasına rağmen çocuklara kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi, gibi bir çok akut ve uzun dönem yan etkileri olan çoklu tedaviler uygulanmaktadır. Yaşam oranlarının artması ile birlikte gözler akut ve uzun dönemde mortaliteye yol açan yan etkilere ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine çevrilmiştir. Ve bununla ilgili olarak tedavinin her aşamasında ve tedavi sonrasında olmak üzere hastaların ve ailelerin yaşam kalitesi skorlarını ölçmek üzere çok sayıda ölçek geliştirilmiş ve çalışma yapılmıştır.

Kanser tanısıyla tedavi gören (lösemi, lenfoma ve solid tümörden oluşan) hastaların kemoterapi sırasında yaşam kalitesini ölçmeye yönelik Türkiye'den 4 merkezde ortak yapılan bir çalışmada, kanser nedeniyle 6 aydır tedavi gören hastaların yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ilaçlara bağlı yan etkilerde ilaç tipi ile ilişki istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir. İrritabilite ve kaygılanma daha çok antimetabolit grubunda, ellerde ve ayaklarda uyuşukluk ve karıncalanma vinko alkaloid grubunda, enerji eksikliği ve cilt değişiklikleri antrasiklin grubunda görülmüştür. Bu çalışmada enerji düzeyi ve fiziksel skor anlamlı olarak düşük bulunmuş. Yine sinirlilik, kendinden mutsuz olma, ağrı, üzüntü, sinirlilik, uykulu hissetme, duygu skorunu etkilenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulunmuş. Ayrıca, kötü hissetme, endişeli ve sinirli olma total skoru istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşürmüştür (85).

Kanser tedavisi sırasında çok sayıda ciddi yan etki görülebilmektedir. Bunlar bulantı, kusma, iştahsızlık, anoreksi, ağrı, halsizlik, tedaviye bağlı kemik iliği baskılanması sonrası bulgular (anemi, lökopeni, trombositopeni), alopesi, mukozit, cilt problemleri, uyku problemleri ve nörolojik problemlerdir (86). Bu tedaviye bağlı yan etkiler ilaçların özelliklerine bağlıdır. Bu fiziksel ve psikolojik etkilerle yaşam kalitesini de etkilemektedir (87)

Hastalığa uyumu arttırarak hem hasta hem de ailesinin yaşam kalitesi arttırılabilir. Yapılan çalışmalarda akut lösemi tedavisi görmüş hastalarda uyku bozukluğu ve yorgunluğun fazla olduğu bulunmuştur. Literatürde ALL tedavisi sırasında uyku ve yorgunluğun acillerden olduğuna yer verilmiştir. Kötü uyku kalitesinin ALL tedavisine ikincil olduğu görülmüştür ve idame tedavisi sırasında hastaların ise %87'sinde görülmüştür. Tedavi sırasında özellikle deksametazonun uyku kalitesinin bozduğu ve yorgunluğa yol açtığı bulunmuştur ve uyku kalitesindeki düşüklüğünde yaşam kalitesinde olumsuz etkiye yol açtığı bulunmuştur. Ancak

uyku problemleri ve yorgunlukla tedavi sonrası depresyon ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki net bilinmemektedir (87).

Endokrin anormallikler, ikincil kanserler, okulda başarısızlık, psikososyal problemler ve kozmetik sorunlar mortalite ile ilişkilidir. Avusturalya’ da yapılan bir çalışmada 5-18 yaş arası idame tedavi sırasındaki hastalar değerlendirilmiştir. Hastaların ailelerine çocuklarını değerlendirmelerini istenilen bir ölçek verildiğinde ailelere göre çocuklarının toplum normlarına göre daha düşük fonksiyon ve iyilik hali olduğu bulunmuştur (88).

Kanada’da yapılan bir çalışmada 18 yaş ve üstü ALL nedeniyle Pediatri protokolüne göre tedavi almış ve kür sonrası üzerinden en az 3 ay geçmiş hastaların oluşturduğu çalışmada, genel sağlığın toplum normlarından farklı olmadığı, ancak lösemi tedavisi almış hastalarda düşük kognitif ve sosyal fonksiyon skorları bulunduğu saptanmıştır (89).

Yunanistan’da yapılan bir çalışmada kanser hastalarından ve aileleri ile beraber değerlendirdikleri bir çalışmada çocuklar ile ailelerin değerlendirmelerinin fiziksel ve okul alt grubunda benzer olduğu, emosyonel ve sosyal alt başlıklarda farklı olduğu bulunmuştur (90).

İdame tedavisi sırasında hastaların, kardeşlerinin ve toplumdan sağlıklı kişilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastaların yaşam kalitesi puanı kardeşlerinden ve sağlıklı diğer çocuklardan istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Ama özbakım, ev işi yapma yetenekleri, egzersiz ve hafıza etkilenmemiştir (91).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın tipi

Dokuz Eylül Üniversitesi ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dallarında ALL nedeniyle ALL-BFM 95 kemoterapi protokolü ile tedavisi tamamlanmış, tedavi bitiminin üzerinden en az 2 yıl geçmiş 4 yaş üzeri hastalar ve onların yaş ve cinsiyet olarak en yakın kardeşi çalışmaya alındı. Aynı zamanda 18 yaş altı hastaların anne veya babalarına da hasta çocuklarını değerlendirmelerini istenilen yaşam kalitesi anketi uygulandı.

3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Bilim Dalında, etik kurul onayı alındıktan sonra 1 Nisan 2015-1 Temmuz 2015 tarihleri arasında yapıldı.

3.3. Gereçler ve yöntem

Çalışmaya Dokuz Eylül ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda ALL tanısı alarak tedavi görmüş, tedavisinin üstünden en az 2 yıl geçmiş, 4 yaş üzeri 52 çocuk ve yine aynı yaş grubuna en yakın 26 kardeşi dahil edildi. Her iki merkezde de anket uygulamaları bu konuda bilgili birer kişi tarafından gerçekleştirildi. Çalışmaya alınma koşullarını karşılayan hastalara ve kardeşlerine çalışmanın amacı anlatıldı.

Hasta bilgilendirme ve onam formu doldurulduktan sonra katılımcıların temel demografik bilgileri değerlendirildi. Bu bilgiler katılımcıların kendilerinden ve hastane dosyasından edinildi. Hastalara ve kardeşlerine KINDL yaşam kalitesi ölçeği katılımcının yaş grubuna göre 4-7 yaş grubuna Kiddy- KINDL Türkçe versiyon, 8-11 yaş grubuna Kid- KINDL Türkçe versiyon, 12-17 yaş grubuna Kiddo- KINDL Türkçe versiyon ve 17 yaş üzerine SF-36 yaşam kalitesi ölçeği uygulandı. Ayrıca 18 yaş altı hastaların ailelerine de çocuğunun yaş grubuna göre 3-6 yaş grubuna Kiddy- KINDL aile formu, 7-17 yaş grubundaki çocukların ailelerine de Kid-&Kiddo- KINDL aile formu uygulandı. Uygulanan anketler sonucunda ALL tedavisi gören hastalar ve aynı sosyodemografik çevreyi paylaşan kardeşleri yaşam kalitesi açısından karşılaştırıldı. Çocuklarının yaşam kalitesi algısının anne yada babası tarafından da değerlendirilmesi istendi ve çocukların cevabı ile ailenin çocukları için verdiği cevap karşılaştırıldı.

3.3.1.Çalışmada uygulanan ölçekler:

- Sosyodemografik bilgi formu (Doktor tarafından doldurulan)
- Çocukların yaş grubuna göre yaşam kalitesi ölçeği
- Yaş ve cinsiyet olarak en yakın kardeşine yaş grubuna uygun yaşam kalitesi ölçeği
- 4-18 yaş arası çocukların ailelerine çocuklarını değerlendiren aile ölçeğidir.

3.4 Araştırmaya dahil edilme kriterleri

- ALL nedeniyle ALL-BFM-95 protokolüne göre tedavi almış, tedavisi bitiminin üzerinden en az 2 yıl geçmiş, 4 yaş ve üzeri hastalar
- Hastaların 4 yaş üzeri, yaş ve cinsiyet olarak en yakın kardeşi
- 18 yaş altı hastaların anne veya babaları
- Çalışmaya katılmayı kabul edenler
- Çalışmadaki anket sorularını algılayabilecek mental duruma sahip kişiler

3.5. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- Çalışmaya katılmak istemeyenler
- ALL-BFM-95 kemoterapi protokolü uygulanmamış hastalar
- Kemoterapiyi tamamlamamış hastalar
- İdame tedavisini bitireli iki yıldan az olan hastalar
- Çalışmadaki anket sorularını algılayabilecek mental duruma sahip olmayan kişiler

3.6. Etik kurul onayı ve izinler

Araştırma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan (02.04.2015 tarih ve 2015/10-11 sayılı kararı) onay alındı (EK-1) .

3.7. Araştırmanın evreni ve örnekleme

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji BD' da 1995-2012 yılları arasında ALL BFM-95 kemoterapi protokolü uygulanmış yaklaşık 300 olgu olduğu göz önüne alınarak, sıklığı bilinmeyen durumlar için %50 sıklık değeri ile %5 kabul edilen hata oranı, %95 güven düzeyinde en az 170 olgunun

çalışmaya alınması uygun görülmüştür. Ancak kür elde edilmiş tüm hastalar kontrol için hastaneye gelmediklerinden sadece gelen hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Aynı sayıda ebeveyn ve varsa yaş ve cinsiyet olarak en yakın kardeş çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülere poliklinik kontrolüne geldiği sırada ulaşılarak anket uygulanmıştır.

3.8. Tanımlamalar

Dokuz Eylül Üniversitesi ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında 1995-2012 yılları arasında ALL-BFM-95 protokolüne göre tedavisi başlanmış ve tedavisi tamamlandıktan sonra en az 2 yıl geçmiş hastaların sağlıkla ilgili genel yaşam kalitesi ölçeği kullanılarak yaşam kalitesini ölçmeyi planladık.

3.8.1. Sosyodemografik form

Her hasta için doktoru tarafından sosyodemografik bilgileri içeren (hastanın tanı yaşı, şu anki yaşı, uygulanan tedavi protokolü, relaps durumu, eğitim durumu, mevcut hastalık durumu, ilaç kullanımı, gelir durumu, vb.) form dolduruldu (EK-2).

3.8.2. Yaşam kalitesi anketleri

3.8.2.1. Kiddy-KINDL, Kid-KINDL ve Kiddo-KINDL ölçekleri

Kontrole gelen ve çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan hastalara, yaş ve cinsiyet olarak en yakın kardeşine, yaş gruplarına göre yaşam kalitesi ölçeği verildi (EK-3). 17 yaş üstü hasta ve kardeşlerine ise SF-36 genel yaşam kalitesi anketi uygulandı (EK-4). Ayrıca 17 yaş altı hastaların anne yada babadan birinin doldurması üzerine çocuğunu değerlendirmesi istenilen yaşam kalitesi anketi verildi (EK-5) .

Yaşam kalitesini değerlendirmek için kullandığımız Kiddy-KINDL, Kid-KINDL ve Kiddo-KINDL ölçekleri Türkçe de dahil olmak üzere birçok dile çevrilerek geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ve kabul görmüş, çocuklarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirilmesi için kullanılan anketlerdir (92).

Hastaların yaş grubuna göre 4-7 yaş grubuna Kiddy- KINDL Türkçe versiyon, 8-11 yaş grubuna Kid- KINDL Türkçe versiyon, 12-16 yaş grubuna Kiddo- KINDL Türkçe versiyon ve 17 yaş ve üzerine Kısa Form-36 (SF-36) yaşam kalitesi ölçeği uygulandı. Anne babaların lösemili çocuğa sahip olma nedeniyle yaşadığı olaylara bağlı olarak yaşam kalitesinde azalma olup olmadığı, yaşam kalitesindeki düşüşün aile içi olaylarla ilişkisini değerlendirmek için

ailenin diğerk sağılıklı çocuğına ve 18 yaşı altı hastaların ebeveynlerden birisine de belirtilen anketlerin yaşıa uygun ebeveyn formlarını uyguladık.

Hastaların kendilerinin cevaplanması istenen anketlerden, Kid ve Kiddo-KİNDL' da altı başlıktan oluşarı 24 soru içermektedir. Kiddy KINDL ise altı başlıkta toplam 12 soru içermektedir. Bunlar fiziksel sağılık, duygusal durum, öz sayğı, arkadaş, aile, okul alt başlıklarından oluşmaktadır. Hastalara alt başlıklarda geçen haftayı içerek şekilde sorular sorulmuştur. Toplam skor her alt başlıkların skorlarının ortalamasından oluşmaktadır. Sıfır en kötü skoru gösterirken 100, en iyi skoru göstermektedir. Ölçeğin herhangi bir kestirim noktası yoktur, yüksek puan almak yaşam kalitesinin iyiliğini gösterir. 4-7 yaşı grubunda çocuk soruları 'hiçbir zaman, bazen, çok sık' olmak üzere üç seçenekliyken, 4-7 yaşı grubunun anne-baba sorularıyla, 8-11 ve 12-16 yaşı grubunun tüm soruları 'hiçbir zaman, nadiren, bazen, sıklıkla, her zaman' olmak üzere beş seçenekten oluşmaktadır. 1=hiçbir zaman, 5=her zaman olarak kodlanmıştır (93). Anketteki bazı sorular ters olduğı için analiz etmeden önce ters çevrilmesi gerçekleştirilmiştir.

3.8.2.2. Kısa Form 36 (SF-36) yaşam kalitesi ölçeğı

SF-36 genel yaşam kalitesini ölçmeye yarayan sekiz alt gruptan oluşarı 36 soruluk bir öz bildirim ölçeğidir. Alt gruplar fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel sorunlara bağılı rol kısıtlılıkları, emosyonel sorunlara bağılı rol kısıtlılıkları, mental sağılık, enerji/canlılık, ağırı ve sağılığın genel algılanmasından oluşmaktadır. Ölçekte sorular son 1 ayın değerlendirmesini içerek şekilde dizayn edilmiştir. Alt başlıkları değerlendiren soru sayıları aşağıda belirtilmiştir.

- Fiziksel fonksiyon (10 madde)
- Fiziksel rol kısıtlanması (4 madde)
- Emosyonel rol kısıtlanması (3 madde)
- Vücut ağırı (2 madde)
- Sosyal fonksiyon (2 madde)
- Mental sağılık (5 madde)
- Canlılık (4 madde)
- Genel sağılık algısı (5 madde)

SF-36'nın ayrıca fiziksel komponent ve mental komponent olmak üzere iki özet skalası vardır. Fiziksel komponent özet skalası; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vucut ağrısı ve genel sağlık alt skalalarından, mental komponent özet skalası ise; canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık alt skalalarından oluşur (94,95).

SF-36 erişkinlerde yaygın olarak kullanılan, adaptasyonu ve validasyonu yapılmış bir testtir. Cevaplar anket el kitabına uygun olarak puanlanarak 100'lük birime çevrilmiştir. Sıfır en kötü yaşam kalitesini gösteriyorken, 100 en iyi yaşam kalitesini ifade etmektedir. SF-36 Ware ve Sherbourne (1992) tarafından geliştirilmiş ve Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması ise Koçyiğit ve ark. (1999) tarafından yapılmıştır (96). SF-36' nın Türk toplumu için toplum norm değerleri Demiral ve ark. (2006) tarafından belirlenmiştir (97).

3.8.2.2.1. SF-36 yaşam kalitesi puanlarının hesaplanması

Öncelikle olarak tüm sorular 1 den 36 kadar rakamla adlandırıldı. Ardından soru numaralarına göre puanlama yapıldı. 1, 2, 20, 22, 34, 36 numaralı sorular için 1-5 arası cevaplar için 1'e 100 puan, 2'e 75 puan, 3'e 50 puan, 4'e 25 puan, 5'e 0 puan verildi. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 numaralı sorular için 1'e 0 puan, 2' e 50 puan, 3'e 100 puan verildi. 21, 23, 26, 27, 30 numaralı sorular için 1' den 6'a kadar sırasıyla 100-80-60-40-20-0 puan verildi. 13, 14, 15,16, 17, 18, 19 numaralı sorular için 1' e 0 puan, 2'e 100 puan verildi. 24, 25, 28, 29, 31 sorular için 1'e 0 puan, 2'e 20 puan, 3'e 40 puan, 4'e 60 puan, 5'e 80 puan, 6'e 100 puan verildi. 32, 33, 35 sorular için 1'e 0 puan, 2'e 25 puan, 3'e 50 puan, 4' 75 puan, 5'e 100 puan verildi. Şekil 1' de SF-36' nin alt başlıklarının puan hesaplaması verilmiştir.

Alt Parametrelere Ait Değerleri Bulmak İçin Formül:	
Fiziksel Fonksiyon	$(3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8 + 9 + 10 + 11 + 12) / 10$
Fiziksel Rol Güçlüğü	$(13 + 14 + 15 + 16) / 4$
Emosyonel Rol Güçlüğü	$(17 + 18 + 19) / 3$
Enerji / Canlılık / Vitalite	$(23 + 27 + 29 + 31) / 4$
Ruhsal Sağlık	$(24 + 25 + 26 + 28 + 30) / 5$
Sosyal İşlevsellik	$(20 + 32) / 2$
Ağrı	$(21 + 22) / 2$
Genel Sağlık Algısı	$(1 + 33 + 34 + 35 + 36) / 5$

Şekil 1. SF-36'daki sekiz alt başlığın puanlarının hesaplaması

3.9. İstatistiksel Metod

Veriler SPSS 15.0 paket progmanında değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler Ki kare testi ile ölçümle belirtilen değişkenler normal dağılıma uygunluğuna göre t testi ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırılacak korelasyon analizi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Dokuz Eylül ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dallarında ALL-BFM-95 protokolüne göre tedavi görmüş, tedavi bitiminin üzerinden en az 2 yıl geçmiş, 4 yaş üstü 52 hasta alındı.

Hastaların yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip birer kardeşi de çalışmaya alındı. Ulaşılabilen ve anket yapmaya uygun olan 26 kardeşe, yaş grubuna göre sınıflanan KINDL yaşam kalitesi ölçeği uygulandı.

On sekiz yaş altı olan 47 hastanın anne veya babasına da çocuğunun yaşı grubuna göre sınıflandırılan ölçeklerden, uygun olan yaşam kalitesi ölçeği uygulanarak çocuklarını değerlendirmeleri istenildi.

Katılımcıların özelliklerine baktığımızda, hasta grubunun 28 (%53.8)'i kız, 24 (%46.2)'ü erkek cinsiyetteydi. Kardeş grubunda ise 16'sı (%61.5) kız, 10'u (%38.5) erkek cinsiyetteydi.

Hastaların ortalama yaşı 13.4 ± 3.6 yıl (6.5-28 yıl), ortanca yaşı 13.5 yıl; kardeşlerin ortalama yaşı 13.1 ± 5.6 yıl, ortanca yaşı 13.0 yıl idi.

Hastaların ALL ortanca tanı yaşı 5.0 (IQR: 3-6) yıl (1-15.5 yıl) olarak saptandı. Hastalarda ulaşılabilen 49 katılımcının boy ve kilo olarak değerlendirildiklerinde kilo ortalaması 50.9 ± 17.1 kg (24-101 kg) arasında, boy ortalaması 155.7 ± 16.8 cm (124-182 cm) olarak bulundu.

Hastaların kardeş sayısına bakıldığında 8 (%15.4) kişinin tek çocuk olduğu, 31 (%59.6) kişinin 1 kardeşi, 8 (%15.4) kişinin 2 kardeşi, 2 (%3.8) kişinin 3 kardeşi, 3 (%5.8) kişinin 4 kardeşi olduğu bulundu (Tablo 6). Hastalarımızdan sadece birinin (%1.9) evli olduğu görüldü.

Tablo 6. Olguların sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik özellikler	Olgular	n	%
	Hastalar	52	100
Cinsiyet	Kız	28	53.8
	Erkek	24	46.2
Eğitim aldığı yıl	Okula gitmiyor	1	1.9
	1-5 yıl	17	32.7
	6-10 yıl	24	46.2
	10 yıl üzeri	10	19.2
Çalışma durumu	Çalışıyor	1	1.9
	Çalışmıyor	51	98.1
Gelir durumu	Kötü	5	9.6
	Orta	32	61.5
	İyi	15	28.8
Kardeş sayısı	Kardeşi olmayan	8	15.4
	1	31	59.4
	2	8	15.4
	3	2	3.8
	4	3	5.8

Hastaların tedavi aldığı merkezler açısından değerlendirildiğinde 43 (%82.7)'ünün Dokuz Eylül Üniversitesi'nde, 9 (%17.3)'ünün Uludağ Üniversitesi'nde Çocuk Hematoloji BD'da tedavi aldığı bulunmuştur.

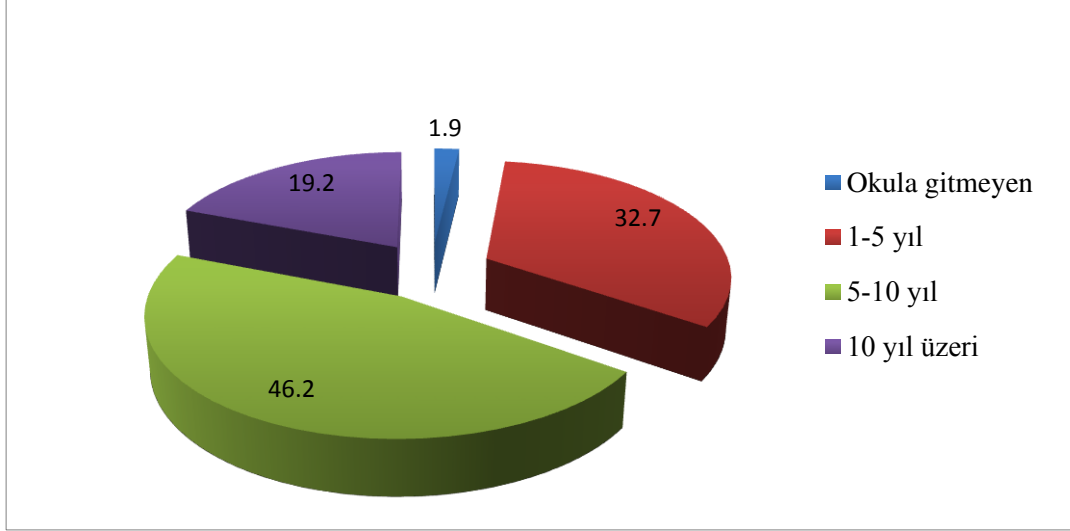
Hastalara uygulanan tedavi protokolüne göre değerlendirildiğinde 37 (%71.2) hastaya sadece kemoterapi, 10 (%19.2) hastaya kemoterapi ve radyoterapi, 5 (%9.6) hastaya ise kemoterapi sonrasında kemik iliği nakli uygulanmıştır.

Hastalarımızdan 5 (%9.6)'inin relaps öyküsü olduğu, bunlardan da dördünün izole kemik iliği, bir hastanın ise kemik iliği ve SSS relapsı olduğu bulunmuştur. Relaps sonrası ise hastalardan dördüne kemik iliği nakli yapıldığı, bir hastaya ise sadece yaşı küçük olduğu için kemoterapi verildiği bulunmuştur. Çalışmaya alınan hastalar risk gruplarına göre değerlendirildiğinde 4 (%7.7) hasta standart risk, 39 (%75) hasta orta risk ve 9 (%17.3) hasta yüksek risk olarak tedavi aldığı bulunmuştur. Hastaların tedavi bitiminden sonraki geçen

zamana bakıldığında 8 (%15.4) kişinin 2-5 yıl arası, 28 (%53.8) kişinin 6-10 yıl arası, 16 (%30.8) kişinin ise 10 yıl üzeri geçtiği bulunmuştur (Tablo 7). Hastalarımızı gelir durumuna göre değerlendirdiğimizde 5 (%9.6)'ının gelir durumunun kötü olduğu, 32 (%61.5)'sinin orta, 15 (%28.8)'inin iyi olduğu bulunmuştur. Şekil 2'de hastaların eğitim durumlarına göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 7. Hastalıkla ilgili bilgiler

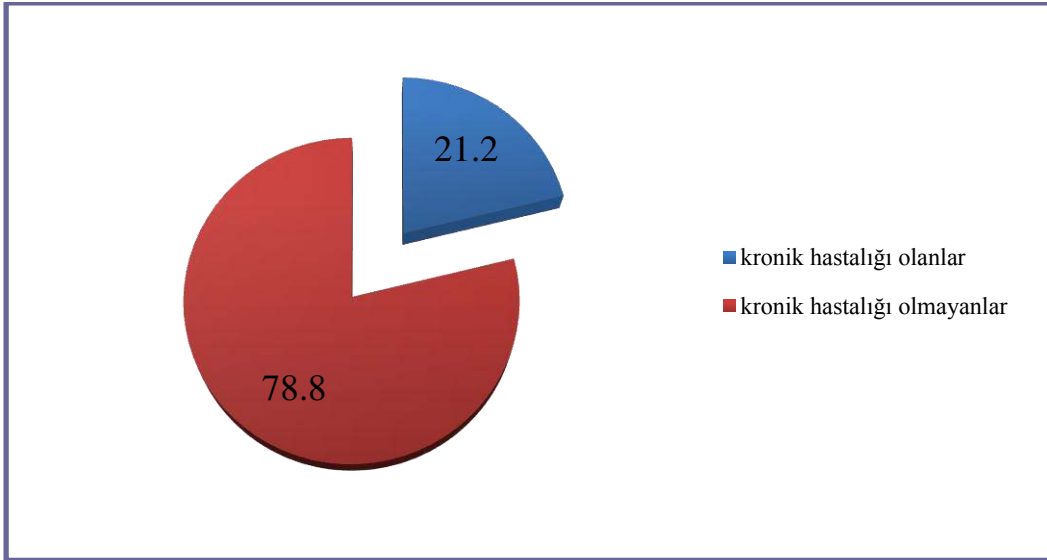
Hastalıkla ilgili bilgiler	Olgular	n	%
Tedavi merkezi	DEÜTFH	43	82.7
	UÜTFH	9	17.3
Uygulanan tedavi şekli	Sadece KT	37	71.2
	KT+RT	10	19.2
	KT+KİT	5	9.6
Risk grubu	Standart risk	4	7.7
	Orta risk	39	75.0
	Yüksek risk	9	17.3
Relaps varlığı	Var	5	9.6
	Yok	47	90.4
Relaps yeri	Kemik iliği	4	80.0
	Kemik iliği+ SSS	1	20.0
Tedavi bitiminden sonra geçen zaman	2-5 yıl	8	15.4
	6-10 yıl	28	53.8
	10 yıl üstü	16	30.8



Şekil 2. Hastaların eğitim durumuna göre dağılımı

Hastalardan sadece 1'inin (%1,9) çalıştığı (öğretmen), diğer hastaların çalışmadığı öğrenildi. Yine sadece kişinin evli olduğu, diğerlerinin ise bekar olduğu öğrenildi.

Hastalardan 13 (%21.2)'ünün kronik hastalığı olduğu ve 41 (%78.8)'inin sağlıklı olduğu bulundu (Şekil-2).



Şekil 3. Hastaların güncel sağlık durumuna göre dağılımı

Kronik hastalığı olan hastaların 1 (%7.7)'inde göz hastalığı, 8 (%61.5)'inde endokrinolojik hastalık, 3 (%23)'ünde kardiyak hastalık, 1(%7.7)'inde hipertansiyon saptandı.

Çalışmaya katılan hastalara yaş gruplarına göre uygulanan anketlerden 2 (%3.8) kişiye Kiddy-KINDL, 12 (%23.1) kişiye Kid-KINDL, 34 (%65.4) kişiye Kiddo-KINDL, 4 (%7.7) kişiye SF-36 yaşam kalitesi ölçeği uygulandı.

Kardeşlerin 4 (%15.4) 'üne Kiddy-KINDL, 4 (%15.4)'üne Kid-KINDL, 7 (%26.9)'sine Kiddo-KINDL, 11 (%42.3)'ine SF-36 ölçeği uygulandı.

Çalışmaya alınan hastalardan SF-36 uygulanan ve Kiddy-KINDL uygulanan hasta sayısı analize katılmayacak kadar az olduğu için, sadece total yaşam kalitesi puanları kullanıldı ve SF-36 yaşam kalitesinin alt başlıkları değerlendirilmedi. Kido ve Kid KINDL kullanılan 46 hastanın alt başlıklarıyla analiz yapıldı.

Hastalardan Kid-KINDL ve Kido-KINDL ölçeği (7-17 yaş arası) uygulanan 46 hastanın yaşam kalitelerinin altı alt başlıktan oluşan minimum, maksimum puanları ve SD değerleri Tablo 8'de verilmiştir. Hastaların (7-17 yaş arası) yaşam kalitesi puanları değerlendirildiğinde bedensel iyilik ortalama puanı 75.27 ± 19.9 , duygusal iyilik puanı 76.77 ± 16 , sosyal ilişkiler ortalama puanı 79.21 ± 18 , aile ortalama puanı 82.74 ± 19.7 bulunmuş iken, öz saygı ortalama puanı 60.73 ± 24.4 , okul ortalama puanı 63.99 ± 19.3 olarak bulundu.

Tablo 8. Hastaların (7-17 yaş arası) KINDL yaşam kalitesi puanları

n=46	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Bedensel iyilik	19	100	75.27	19.9
Duygusal iyilik	25	100	76.77	16.0
Öz saygı	0	100	60.73	24.4
Aile	25	100	82.74	19.7
Sosyal ilişkiler	19	100	79.21	18.0
Okul	6	100	63.99	19.3
Toplam	36	98	73.12	13.4

Ailelerin (4-17 yaş arası çocuğa sahip olanların) çocuklarını değerlendirdikleri ölçeğin ortalama yaşam kalitesi puanı ve altı alt başlıktan oluşan yaşam kalitesi puan ortalamaları tablo 9' da verilmiştir. Ailelerin hastalar için değerlendirdiği yaşam kalitesi ölçeğinde bedensel iyilik 78.06 ± 20.80 , duygusal iyilik 77.13 ± 15.76 , sosyal ilişkiler 81.38 ± 14.64 , aile 82.74 ± 15.74 , öz saygı 71.28 ± 19.44 , okul değerlendirmesi 63.70 ± 14.60 ortalama puan ve toplam yaşam kalitesi ortalama puanı 75.51 ± 11.60 olarak bulundu.

Tablo 9. Aileye göre çocukların yaşam kalitesi skorları

	n=47	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Bedensel iyilik		0	100	78.06	20.80
Duygusal iyilik		44	100	77.13	15.76
Öz saygı		38	100	71.28	19.44
Aile		38	100	82.74	15.74
Sosyal ilişkiler		38	100	81.38	14.65
Okul		25	100	63.70	14.60
Toplam		47	95	75.51	11.60

Kardeşlerden ise Kid-KINDL VE Kido-KINDL ölçeği uygulanan 11 kişinin minimum, maksimum puanları ve SD değerleri Tablo 10’da verilmiştir. Kardeşlerin (7-17 yaş arası) yaşam kalitesi puanları değerlendirildiğinde duygusal iyilik ortalama puanı 85.22 ± 11.27 , sosyal ilişkiler ortalama puanı 86.36 ± 15 , aile ortalama puanı 79.54 ± 27.96 ve toplam yaşam kalitesi ortalama puanı 74.43 ± 11.28 ile yüksek olarak bulunmuş iken bedensel iyilik ortalama puanı 61.36 ± 20.12 , okul ortalama puanı 64.20 ± 14.54 , öz saygı ortalama puanı 69.88 ± 24.97 ile düşük olarak bulunmuştur.

Tablo 10. Kardeşlerin yaşam kalitesi skorları

	n=11	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
Bedensel iyilik		25	81.25	61.36	20.12
Duygusal iyilik		75	100	85.22	11.27
Öz saygı		31.25	100	69.88	24.97
Aile		0	100	79.54	27.96
Sosyal ilişkiler		56.25	100	86.36	15.0
Okul		37.50	87.50	64.20	14.54
Toplam		59.38	92.71	74.43	11.28

Hastaların total yaşam kalitesi puanları (Kiddy, Kid ve Kido KINDL ile SF-36 toplam puan ortalamaları ile) kronik hastalığa sahip olma açısından değerlendirildiğinde normal dağılan iki bağımsız grup için Student t testi ile değerlendirme yaptığımızda kronik hastalığa sahip olup/olmama ile total yaşam kalitesi puanları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 11).

Tablo 11. Kronik hastalığa sahip olup/olmama ile hastaların total yaşam kalitesi arası ilişki

Kronik hastalık	n	Ortalama±SD	p
Var	11	70.54±10.82	0.349
Yok	41	74.68±13.32	

Tüm hastaların toplam yaşam kalitesi puan ortalamaları ile tedavi bitiminden sonra geçen zaman, ikiden fazla normal dağılmayan bağımsız grup karşılaştırması için Kruskal Wallis testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.411$).

Tüm hastaların toplam yaşam kalitesi ortalama puanları ile kardeş sayısı arasında ikiden fazla normal dağılmayan gruplar için Kruskal Wallis testi yapıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.417$).

Tüm hastaların risk grubuna göre (standart, orta ve yüksek risk) Kruskal Wallis ile normal dağılmayan üç grupta yaşam kalitesinin değerlendirildiği analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.442$).

Tüm hastalar tedavi aldıkları merkezler ile total yaşam kalitesi ortalama puanları için normal dağılmayan iki grup için Mann Whitney U testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.411$).

7-17 yaş arası Kid-Kido KINDL yaşam kalitesi ölçeği uygulanan 46 hastanın toplam yaşam kalitesi puanı ve bedensel iyilik, duygusal iyilik, öz saygı, aile, sosyal ilişkiler ve okuldan oluşan altı alt başlığının puanının cinsiyete göre değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 12).

Tablo 12. 7-17 yaş arası Kid-Kido KINDL yaşam kalitesi ölçeği uygulanan hastaların yaşam kalitesi ile cinsiyet arası ilişki

	Ortalama	p
KINDL-7-17 yaş arası YK	n=46	Kız= 27 Erkek=19
Bedensel iyilik	75.27	0.399
Duygusal iyilik	76.77	0.610
Öz saygı	60.73	0.955
Aile	82.74	0.964
Sosyal ilişkiler	79.21	0.107
Okul	63.99	0.185
Toplam	73.12	0.797

7-17 yaş arası yaşam Kid-Kido KINDL yaşam kalitesi ölçeği uygulanan 46 hastanın toplam yaşam kalitesi puanı ve bedensel iyilik, duygusal iyilik, öz saygı, aile, sosyal ilişkiler ve okuldan oluşan altı alt başlığının puanının relaps durumuna göre değerlendirmesi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 13. 7-17 yaş arası Kid-Kido KINDL uygulanan hastaların yaşam kalitesi ile relaps durumu arası ilişki

KINDL 7-17 yaş arası	Relaps durumu= Var/yok
n=46	p
Bedensel iyilik	0.817
Duygusal iyilik	0.830
Öz saygı	0.201
Aile	0.719
Sosyal ilişkiler	0.643
Okul	0.188
Toplam	0.711

7-17 yaş arası Kid-Kido KINDL uygulanan hastaların total yaşam kalitesi ile bedensel iyilik, duygusal iyilik, öz saygı, aile, sosyal ilişkiler ve okuldan oluşan altı alt başlığının puanı ile tedavi merkezleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

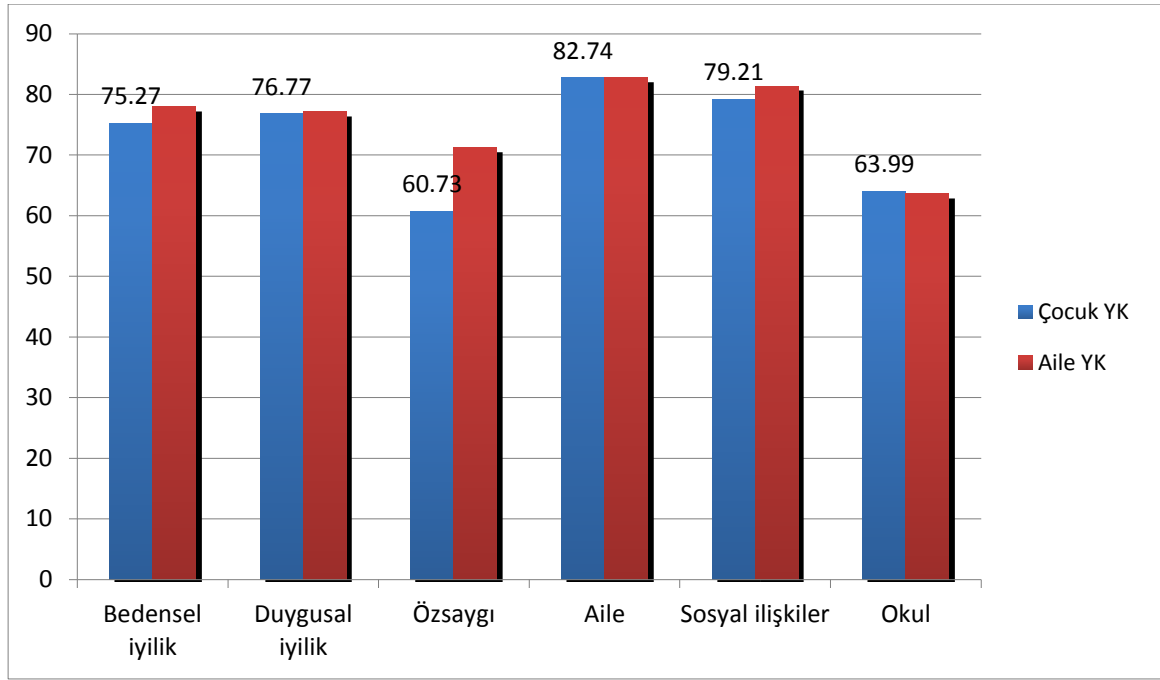
Tablo 14 . 7-17 yaş arası Kid-Kido KINDL uygulanan hastaların yaşam kalitesi ile tedavi merkezleri arası ilişki

KINDL 7-17 yaş arası yaşam kalitesi

n=46	p
Bedensel iyilik	0.596
Duygusal iyilik	0.518
Öz saygı	0.900
Aile	0.631
Sosyal ilişkiler	0.131
Okul	0.769

Hastaların (7-17 yaş arası) gelir durumuna (kötü, orta, iyi) göre yaşam kalitesi değerlendirmesinde üç grup için normal olmayan dağılımlar için Kruskal Wallis test analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0.580$).

Hastaların yaşam kalitesi puanları ile ailenin çocuklarını değerlendirdikleri yaşam kalitesi puanları, normal dağılmayan bağımsız iki grup için Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Şekil 4’de her iki grubun YK puanlarının ortalamasının grafiksel şekli görülmektedir.



Şekil 4. Hasta (7-17 yaş arası) ve ailelerin yaşam kalitesi puanlarının karşılaştırması

7-17 yaş arası 46 hasta ile 7-17 yaş çocuğa sahip 43 ailenin yaşam kalitesi puanlarının gruplardaki sayılar 30’ dan büyük olduğu için normal dağıldığı varsayılarak iki bağımsız grup için Student t testi ile karşılaştırıldığında 2 grup arasında öz saygı alt başlığında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.037$). Hasta grubunda öz saygı puanları ailenin çocuğunu değerlendirmesine göre daha düşük bulundu (Tablo15).

Tablo 15. 7-17 yaş arası hastaların ve ailelerin değerlendirdiği yaşam kalitesi puanları arası ilişki

	Grup	n	Ortalama	SD	p
Bedensel iyilik	Hasta	46	75.27	19.89	0.665
	Aile	43	77.18	21.51	
Duygusal iyilik	Hasta	46	76.76	15.95	0.792
	Aile	43	75.87	15.88	
Öz saygı	Hasta	46	60.73	24.42	0.037
	Aile	43	70.63	19.64	
Aile	Hasta	46	82.74	19.68	0.481
	Aile	43	80.08	15.62	
Sosyal ilişkiler	Hasta	46	79.21	18.06	0.650
	Aile	43	80.81	15.02	
Okul	Hasta	46	63.99	19.32	0.526
	Aile	43	69.47	54.94	
Toplam	Hasta	46	73.12	13.40	0.390
	Aile	43	75.67	14.55	

7-17 yaş arası hastaların ve kardeşlerinin yaşam kalitesi puanı arasında değerlendirme tablo 16 da verilmiştir. Değerlendirme sonucunda hastalar ve kardeşleri arasında ortalama bedensel iyilik halinde istatistiksel olarak fark saptandı ($p=0.049$). Diğer alt başlıklar olan duygusal iyilik, öz saygı, aile, sosyal ilişkiler ve okul değerlendirmelerinde kardeşler ve hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 16. Hasta ve kardeşlerin (7-17 yaş arası) yaşam kalitesi puanları arası ilişki

	Grup	n	Ortalama	SD	p
Bedensel iyilik	Hasta	46	75.27	19.9	0.049
	Kardeş	11	61.32	20.12	
Duygusal iyilik	Hasta	46	76.77	16.0	0.164
	Kardeş	11	85.22	11.27	
Öz saygı	Hasta	46	60.73	24.4	0.300
	Kardeş	11	69.88	24.97	
Aile	Hasta	46	82.74	19.7	0.621
	Kardeş	11	79.54	27.96	
Sosyal ilişkiler	Hasta	46	79.21	18.0	0.205
	Kardeş	11	86.36	15.0	
Okul	Hasta	46	63.99	19.3	0.951
	Kardeş	11	64.20	14.54	
Toplam	Hasta	46	73.12	13.4	0.99
	Kardeş	11	74.43	11.28	

7-17 yaş arasındaki hastalar ve aileleri arasında bedensel iyilik, duygusal iyilik, öz saygı, aile, sosyal ilişkiler, okul ve toplam yaşam kalitesi açısından Pearson korelasyon analizi ile değerlendirdik. Ailelerin çocuklarını değerlendirme sonuçlarında okul alt grubunda korelasyon olmadığı ($p=0.673$, $r= -0.650$), diğer alt başlıklardan bedensel iyilikte ($p<0.001$, $r=0.716$), duygusal iyilik ($p<0.001$, $r=0.510$) ve sosyal ilişkilerde ($p<0.001$, $r=0.501$) iyi derecede pozitif yönde korelasyon olduğu, öz saygı ($p=0.003$, $r=0.438$), aile ($p=0.003$, $r=0.438$) ve toplam yaşam kalitesinde ($p=0.001$, $r=0.474$) orta derecede pozitif yönde korelasyon olduğu saptandı.

Hastalar ile aileleri arasında bedensel iyilik, duygusal iyilik ve sosyal ilişkiler arasında iyi derecede bağlantı olduğu, öz saygı, aile ve toplam yaşam kalitesi puanları arasında ise orta derecede bağlantı olduğu, okul alt başlığında iyi derecede negatif bağlantı olduğu bulundu (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta ve ailelerin puanlarının Pearson korelasyon analizi ile değerlendirmesi

	r	p
Bedensel iyilik	0.716	<0.001
Duygusal iyilik	0.510	<0.001
Öz saygı	0.438	0.003
Aile	0.436	0.003
Sosyal ilişkiler	0.501	<0.001
Okul	-0.650	0.673
Toplam YK	0.474	0,001

5. TARTIŞMA

Tedavi yaklaşımındaki gelişmelerle çocukluk çağı kanserlerinde tedaviye cevap oranları %80'e çıkmıştır. Sağ kalımlarda anlamlı artış saptanmasına rağmen çocuklarda çoğu zaman cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi bir çok akut ve uzun dönem yan etkileri olan çoklu tedaviler uygulanmaktadır. Akut lenfoblastik lösemi gerek kendisi gerekse tedavisinin zorluğu nedeni ile çocuğun, günlük etkinliklerini, aile yaşantısını, okul başarısını bozabilen bir hastalıktır. ALL tanısı konulan çocukların kemoterapi için hastaneye yatırılmasının, tedavi dönemi boyunca sosyal ilişkilerden uzaklaşma ve kendilerini yalnız hissetme gibi sorunlara neden olduğu bilinmektedir (98). Yaşam oranlarının artması ile birlikte gözler akut ve uzun dönemde mortaliteye yol açan yan etkilere ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine çevrilmiştir (8).

Son yıllarda ALL tedavisinin her aşamasında yaşam kalitesi değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar daha çok tedavi sırasındaki yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik olmakla birlikte tedavi sonrası yaşam kalitesini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada ALL nedeniyle tedavi almış hastaların yaşam kalitesini etkileyen faktörler araştırıldı. Ayrıca hastaların ve aynı sosyal çevreyi paylaşan ulaşılan kardeşlerinin yaşam kaliteleri arası fark değerlendirildi. Ailelerden çocuklarının yaşam kalitesini değerlendirmesi istenildi ve ailelerin cevapları ile çocukların cevapları karşılaştırıldı.

Hastaların yaşam kalitesi total skorlarının cinsiyet, tedavi şekli, risk grubu, tedavi bitiminden sonra geçen zaman, gelir durumu, kronik hastalık varlığı, relaps öyküsü, tedavi merkezini içeren değişkenlerden etkilenmediği görüldü. Kardeşlerin yaşam kalitesi algısı ile hastaların yaşam kalitesi algısı arasında fark olmadığını bulunduk. Tedavinin üzerinden geçen zamanın hastaların çoğunda fazla olması ya da aynı sosyokültürel ortamda yaşama ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Hastaların tedaviden sonra geçen zamanla yaşam kalitesi arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Oysaki kürden sonra geçen zaman arttıkça hastaların yaşam kalitesinin artmasını beklerdik. Bu durumun tanı ve tedaviden sonra aradan geçen sürede tedavi dönemine ait zorlukların ortadan kalkması ve varsa sekellerle yaşamaya zamanla alışılmasına bağlı olabileceğini düşündük. Türkiye'de yapılan çoğunu akut löseminin oluşturduğu kanser hastalarından oluşan bir çalışmada tanıdan sonra geçen zamanla (ortalama süre 13.4 ± 19.8 ay olan) yaşam kalitesi arasında ilişki saptanmamıştır (99). Yine benzer şekilde Barakat ve arkadaşlarının (100) adolesan grupta kanser türü (lösemi, lenfoma, solid tümör ve beyin

tümörü), tanıdan sonra geçen zaman ve uygulanan tüm tedaviler (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi, kemik iliği transplantasyonu) ile yaşam kalitesi arasında ilişki saptamamışlardır. Biz de benzer şekilde ALL nedeniyle tedavi alan hastalarda uygulanan tedavi şekli (kemoterapi, radyoterapi, kemik iliği transplantasyonu) ile yaşam kalitesi arasında fark saptamadık.

Kronik hastalığa sahip olmak yaşam kalitesini olumsuz etkilemekle birlikte bizim çalışmamızda kronik hastalığa sahip olup/olmama ile yaşam kalitesi arasında ilişki saptanmadı. Bunun lösemili hastaların aileleri tarafından desteklenmesi ve hastalığın uzun sürede ek bulgulara neden olmamasına bağlı olabileceği düşünüldü. Aynı şekilde Gordijn ve arkadaşları (101) Almanya’da tedavisi bittikten 22-62 ay geçmiş olan ALL hastalarında yapmış olduğu çalışmada benzer şekilde sosyodemografik değişkenler ve tedavi şeklinin yaşam kalitesini etkilemediği bulmuşlardır.

Sağkalım oranları $>80\%$ dolayında olan pediatrik ALL’de hastalarda 20% oranında relaps görülmektedir. Çalışmamızda relaps öyküsü olan ve olmayan hastaların yaşam kalitesi arasında farkı araştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık. Literatürde benzer şekilde yapılan bir çalışmada relaps olan ve olmayan ALL hastaları arasında SF-36 ölçeği ile yapılan bir çalışmada sadece genel sağlık algısında fark saptanmakla birlikte diğer alt başlıklarda fark saptanmamıştır (102).

Hastaları kardeşi ile kıyasladığımızda çocukların bedensel puanının kardeşlerine göre daha yüksek olduğunu bulduk. Bu durumun çocukların hastalık sırasında yaşadıkları kötü tecrübelerle bağlı olarak güncel bedensel iyilik halini göreceli olarak çok daha iyi değerlendirmesine ve ailelerin hasta çocukları ile daha çok ilgilenmelerine bağlı olabileceğini düşündük.

7-17 yaş arası hastalar ve ailelerin değerlendirmeleri kıyaslandığında hastaların öz saygı puanlarının daha düşük olduğu dikkatimizi çekti. Hastalarda öz saygı puanının düşük olmasının geçirdikleri hastalığa bağlı etkilenmeden olabileceğini düşündük. Hastalar ve ailelerinin değerlendirmeleri arasında bedensel iyilik, duygusal iyilik, öz saygı, aile ve sosyal ilişkiler arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuş iken, okul alt başlığında korelasyon saptanmadı. Bunun ailelerin çocuklarının okul ile ilgili değerlendirmelerinde objektif olamamaları nedeniyle olabileceğini düşündük. Literatürde tedavi sırasında ve tedavi almayan kanser hastalarında yapılan bir çalışmada, çocukların belirttiği yaşam kalitesi puanlarının ailelerinkilerle iyi bir korelasyon gösterdiği, özellikle fiziksel sağlık ve okul grubunda iyi

korelasyon olduğu, emosyonel ve sosyal grupta ise daha az korelasyon olduğu bulunmuştur (103).

Sonuç olarak; bu çalışmada ALL tedavisi görmüş 7-17 yaş arası çocuklarda yaşam kalitesi puanlarının cinsiyet, tedavi şekli, risk grubu, tedavi bitiminden sonra geçen zaman, gelir durumu, kronik hastalık varlığı, relaps öyküsü, tedavi merkezi değişkenlerinden etkilenmediğini saptadık. Hastaları kardeşler ile kıyasladığımızda çocukların bedensel puanının kardeşlere göre daha yüksek olduğunu bulduk. Ailenin çocuğun öz saygısını ve okul başarısını farklı değerlendirdiğini gördük ve ailelerin öz saygı ve okul durumu açısından hasta çocuklarını daha iyi izlemelerinin uygun olacağını düşündük.

6. SONUÇLAR

ALL-BFM 95 tedavi protokolüne göre tedavi almış ve kür sağlandıktan sonra üzerinden 2 yıl geçmiş 7-17 yaş arası hastaların, kardeşlerinin ve ailelerin değerlendirmelerinin analiz edildiği çalışma sonucunda:

1. Hastaların yaşam kalitesi total skorlarının cinsiyet, tedavi şekli, risk grubu, tedavi bitiminden sonra geçen zaman, gelir durumu, kronik hastalık varlığı, relaps öyküsü, tedavi merkezini içeren değişkenlerden etkilenmediği görüldü.
2. Hastaların yaşam kalitesi puanları değerlendirildiğinde bedensel iyilik ortalama puanı 75.27 ± 19.9 , duygusal iyilik puanı 76.77 ± 16 , sosyal ilişkiler ortalama puanı 79.21 ± 18 , aile ortalama puanı 82.74 ± 19.7 , öz saygı ortalama puanı 60.73 ± 24.4 , okul ortalama puanı 63.99 ± 19.3 olarak bulundu.
3. Kardeşlerin (7-17 yaş arası) ortalama yaşam kalitesi puanları değerlendirildiğinde bedensel iyilik 61.36 ± 20.12 , duygusal iyilik 85.22 ± 11.27 , sosyal ilişkiler 86.36 ± 15 , aile değerlendirmesi 79.54 ± 27.96 , öz saygı 69.88 ± 24.97 , okul değerlendirmesi 64.20 ± 14.54 puan olarak bulundu.
4. Toplam yaşam kalitesi ortalama puanı hastalarda 73.12 ± 13.4 , kardeşlerde 74.43 ± 11.28 idi, aralarında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görüldü.
5. Ailelerin hasta çocuklarını değerlendirdiği yaşam kalitesi ölçeğinde ortalama bedensel iyilik puanı 78.06 ± 20.80 , duygusal iyilik puanı 77.13 ± 15.76 , sosyal ilişkiler puanı 81.38 ± 14.64 , aile puanı 82.74 ± 15.74 , öz saygı puanı 71.28 ± 19.44 , okul değerlendirmesi puanı 63.70 ± 14.60 ve toplam yaşam kalitesi puanı ortalaması 75.51 ± 11.60 olarak bulundu.
6. Hastalar ve kardeşlerinin ortalama puanları karşılaştırıldığında, kardeşlerde ortalama bedensel iyilik skoru daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.049$).
7. Hastalar ve ailelerin hasta çocuklarını değerlendirmeleri karşılaştırıldığında, hastaların ailenin değerlendirmesine göre öz saygı puanı düşüktü, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.037$).
8. 7-17 yaş arasındaki hastalar ve aileleri arasında bedensel iyilik, duygusal iyilik, öz saygı, aile, sosyal ilişkiler, okul ve toplam yaşam kalitesi açısından Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Okul alt grubunda hasta ve ailenin çocuğunu değerlendirmesi arasında korelasyon olmadığı ($p=0.673$, $r= -0.650$), diğer alt başlıklardan olan bedensel iyilik ($p<0.001$, $r=0.716$), duygusal iyilik ($p<0.001$, $r=0.510$) ve sosyal ilişkilerde ($p<0.001$,

$r=0.501$) iyi derecede pozitif yönde korelasyon olduğu bulundu. Öz saygı ($p=0.003$, $r=0.438$), aile alt grubu ($p=0.003$, $r=0.438$) ve toplam yaşam kalitesinde ise ($p=0.001$, $r=0.474$) orta derecede pozitif yönde korelasyon olduğu saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Herkes İçin Çocuk Kanserlerinde Tanı Sempozyum Dizisi No: 49. Mayıs 2006; s.11 - 5.
2. Çetingül N. Çocukluk çağı kanserleri epidemiyoloji, etyoloji ve yaşam. I. Ege Pediatri Onkoloji Hemşireliği Kurs Kitabı; 2005. s. 1-15.
3. Lanzkowsky Philip. P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky. Manual of pediatric Hematol and Oncol 3rd ed. Churchill Livingstone, New York,. 2005. p. 415–453.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT. et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. Br J Haematol 1981;47:553–561.
5. Eser E. Yaşam kalitesinin sınıflandırılması ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin ölçümü. 1. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumu Kitabı; 2004. s. 4-6.
6. Fallowfield L. Helping the relatives of patients with cancer. Eur J Cancer 1995;31:1731-1732.
7. Mor V, Allen S, Malin M. The psychosocial impact of cancer on older versus younger patients and their families. Cancer 1994;74:2118–2127.
8. Tremolada M, Bonichini S, Altoè G, Pillon M, Carli M, Weisner TS. Parental perceptions of health-related quality of life in children with leukemia in the second week after the diagnosis: A quantitative model. Support Care Cancer 2011;19:591–598.
9. Aydemir Ö. sağlıkta yaşam kalitesinin klinik uygulamalarda kullanımı. Sağlıkta Birikim 2006;1:9–13.
10. Mollaoğlu M. Kronik hastalıklarda yaşam kalitesi ve hemşirelik. 2. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Kongre Özet Kitabı 2007. s. 9-10.

11. Varni JW, Limbers C, Burwinkle TM. Health-related quality of life measurement in pediatric oncology: hearing the voices of the children. *J Pediatr Psychol* 2007;32:1151-1163.
12. Eiser C, Childrens quality of life measures. *Arch Dis Child* 1997;77:350-354.
13. Kutluk T, Yeşilipek MA. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:851.
14. Browitz MJ, Chan JKC. In : Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al E. WHO Classification of tumours of Hematopoietic and lymphoid Tissues. In : Swerd. 2008. 158-166.
15. Hrusák O, Trka J, Zuna J, Poloucková A, Kalina T, Starý J. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Leukemia* 2002;16:720–725
16. Baruchel A, Leblanc T SG. Pathology of acute lymphoblastic leukemia. In: *Pediatric Hematology* 2nd ed. Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS, eds. London: Churchill Livingstone; 1999.p.537-563.
17. Yüksel-Soycan L, Aydoğan G, Tanyeli A et all. First Turkish multicentric study in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:426–427.
18. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps Tj, Seligsohn U, Kaushansky K PJ (eds). *Acute lymphoblastic leukemia*. Williams H. 2006. p. 1321-1342.
19. Schrappe M, Nachman J, Hunger S. et al. ‘Educational symposium on long-term results of large prospective clinical trials for childhood acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 2010;24:253–254.
20. Li FP, Fraumeni JF Jr, Mulvihill JJ. et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48:5358–5362.

21. Rosenwald A, Staudt LM, Duyster JG, Morris SW. Molecular aspects of non-Hodgkin lymphomagenesis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glyader B, eds. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:p.2325-2361.
22. Talbot SJ, Crawford DH. Viruses and tumours an update. European Journal of Cancer 2004;40:1998– 2005.
23. Kinlen L. Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology. Oncogene 2004;23:6341-6348.
24. Greaves M. Infection, immune responses and the etiology of childhood leukaemia. Nat Rev Cancer 2006; 6:193-203.
25. Foucar K, Leith C. Acute leukemias. In: Collins RD, Swerdlow SH, eds. Pediatric Hematopathology. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2001.p.61-93.
26. K. Margolin JF, PoplackDG, et al. ALL. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 3rd edition. Philadelphia, 1997:p. 409-447.
27. Barnard DR, et al. Morphologic, immunologic and cytogenetic classification of ALL in childhood. Leukemia 1996;10: 5-12.
28. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. Br J Haematol 1976;33:451.
29. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, et al. The French American British morphological classification of childhood lymphoblastic leukemia and its clinical importance. J Clin Pathol 1986;39: 998-1002.
30. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004;350:1535-1548.
31. Champlin R, Golde DW. The leukemias. In: Harrison's Principles of Internal Medicine II Philadelphia: Saunders, 1991:p.1552-61.
32. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia In: Oski FA, Nathan DG editors. Hematology of Infancy and Childhood II. Philadelphia; Saunders, 1993:p.1249-1353.

33. Hashino S. And Imamura M. Clinical application of gene technology for diagnosis and treatment of leukemia. *Rinsho-Byori* 1997;45:58-65.
34. Heim S and Smeland EB. Molecular genetic diagnosis of leukemia and lymphoma. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998;118:2511-2518.
35. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, Gadner H, Odenwald E, Riehm H (2000) Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Berlin-Frankfurt-Münster. Leukemia* 2000; 14:2205-2222.
36. Marwaha RK, Kulkarni RP, Bansal D, Trehan A. Pattern of mortality in childhood acute lymphoblastic leukemia: experience from a single center in northern India. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:366–369.
37. Bajel A, George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha ML, Srivastava A, Chandy M. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in India using a BFM protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:621–625.
38. Friedmann AM and Weinstein HJ. The role of prognostic features in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Oncologist* 2000;5:321-328.
39. Pizzo PA, Poplack DG. *Principle and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Wilkins, 2006.
40. Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009;360:2730-2741.
41. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 2010;24:320-334.
42. Ching-Hon Pui. Recent research advances in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Formos Med Assoc* 2010;109:777–787.

43. Schrappe M, Zimmermann M, Möricke A, et al. Dexamethasone in induction can eliminate one third of all relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): Results of an international randomized trial in 3655 patients (Trial AIEOP-BFM ALL 2000). *Blood* 2008;112:9.
44. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104:2690-2696.
45. Loh ML, Goldwasser MA, Silverman LB, et al. Prospective analysis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01. *Blood* 2006;107:4508-4513.
46. 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;95:3310-3322.
47. Pui CH, Relling MV, Evans WE. Is mega dose of methotrexate beneficial to patients with acute lymphoblastic leukemia? *Leuk Lymphoma* 2006;47:2431-2432.
48. Schmiegelow K, Heyman M, Gustafsson G, et al. The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic leukemia predicts risk of relapse. *Leukemia* 2010;24:715-720.
49. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood* 2006;108:1165-1173.
50. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Childhood cancer mortality in Europe, 1970-2007. *Eur J Cancer* 2010;46:384-394.
51. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer* 2009;45:992-1005.
52. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy

of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29:551–565.

53. McNeer JL, Nachman JB: The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *Br J Haematol* 2010;149:638–652.

54. Kadan-Lottick NS, Dinu I, Wasilewski-Masker K, et al. Osteonecrosis in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3038–3045.

55. Karimova EJ, Rai SN, Howard SC, et al. Femoral head osteonecrosis in pediatric and young adult patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1525–1531.

56. Niinimäki RA, Harila-Saari AH, Jartti AE, et al. High body mass index increases the risk for osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25: 1498–1504

57. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23:2629–2636.

58. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351:145–153.

59. Pui CH, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003;349:640–649.

60. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007;297:1207–1215.

61. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572–1582.

62. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007;297:2705–2715.

63. Gurney JG, Krull KR, Kadan-Lottick N et al. Social outcomes in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:2390–2395.
64. Ishida Y, Honda M, Kamibeppu K et al. Social outcomes and quality of life of childhood cancer survivors in Japan: a cross-sectional study on marriage, education, employment and health-related QOL (SF-36). *Int J Hematol* 2011;93:633–644.
65. Maunsell E, Pogany L, Barrera M, Shaw AK, Speechley KN. Quality of life among long-term adolescent and adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2527–2535.
66. Pogorzala M, Styczynski J, Kurylak A, Debski R, Wojtkiewicz M, Wysocki M. Health-related quality of life among paediatric survivors of primary brain tumours and acute leukaemia. *Qual Life Res* 2010;19:191–198.
67. Pui CH, Cheng C, Leung W et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 2003; 349:640–649.
68. Shankar S, Robison L, Jenney ME et al. Health-related quality of life in young survivors of childhood cancer using the Minneapolis-Manchester Quality of Life-Youth Form. *Pediatrics* 2005;115:435–442.
69. Speechley KN, Barrera M, Shaw AK, Morrison HI, Maunsell E. Health-related quality of life among child and adolescent survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:2536–2543.
70. Zebrack BJ, Landier W. The perceived impact of cancer on quality of life for post-treatment survivors of childhood cancer. *Qual Life Res* 2011;20:1595–1608.
71. Zebrack BJ, Zeltzer LK, Whitton J et al. Psychological outcomes in long-term survivors of childhood leukemia, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatrics* 2002;110:42–52.
72. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27:2396–2404.
73. Rueegg CS, Gianinazzi ME, Rischewski J et al. Health-related quality of life in

survivors of childhood cancer: the role of chronic health problems. J Cancer Surviv 2013;7:511–522.

74. Eser E. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin kavramsal temeli ve ölçümü. Sağlıkta Birikim Dergisi, 2006;1:1-5.

75. Testa MA, Simonson DC: Assessment of quality of life outcomes. New England Journal of Medicine 1996;334:835-840.

76. Carr JA, Higginson IJ: Measuring quality of life are quality of life measures patient centered. BMJ 2001;322:1357-1360.

77. Jenney EMJ, Campbell S: Measuring quality of life. Arch Dis Child 1997;77:347-350.

78. The WHOQOL Group: The world health organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. Social Science and Medicine 1998;46:1569-1585.

79. Carr J A, Gibson B, Robinson P G: Measuring of life is quality of life determined by expectations or experience. BMJ 2001;322:1240-1243.

80. The WHOQOL Group: What quality of life. World Health Forum.1996;17:354-356.

81. Fidan D, Ünal B, Demiral Y. Sağlığa ilişkin yaşam kalitesi kavramı ve ölçüm yöntemleri. Sağlık ve Toplum 2003;3:3-8.

82. Eser SY, Fidaner H, Fidaner C, Elbi H, Eser E: Yaşam kalitesinin ölçülmesi, WHOQOL-100 ve WHOQOL-BREF. 3P Dergisi 1999;7:5-13.

83. Eser E, Yüksel H, Baydur H, ve ark, Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği (Kid-KINDL) Türkçe Sürümünün Psikometrik Özellikleri, Türk Psikiyatri Dergisi, 2008; 19:409-417.

84. Osoba D. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology. J Clin Oncol 1994;12:608–616.

85. Kantar M , Basbakkal Z, Arslan FT, et al. Quality of life and chemotherapy-related symptoms of Turkish cancer children undergoing chemotherapy. Asian Pacific J Cancer Prev 2013;14:1761-1768.

86. Pizzo and Poplack, Principles and Practice of Pediatric Oncology 2001.
87. Maartje S. Gordijn, Raphaële R, van Litsenburg MD, et al. Sleep, fatigue, depression, and quality of life in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:479-485.
88. Elizabeth B. Waters, Melissa A. Wake, et al. Health-related quality of life of children with acute lymphoblastic leukaemia: comparisons and correlations between parent and clinician reports. *Int J Cancer* 2003;103:514–518.
89. Elena Liew, Santhosh Thyagu, Eshetu G, et al. Quality of life following completion of treatment for adult acute lymphoblastic leukemia with a pediatric-based protocol. *Leukemia Research* 2013; 37:1632–1635.
90. Vasiliki M, Pantelis P, Dimitra F, Maria M, Konstantinos T, Anastasios M, Cancer in childhood: Children's and parents' aspects for quality of life. *Eur J Oncol Nursing* 2008;12: 209–216.
91. Minakshi Bansal, Kamlesh K. Sharma, Manju Vatsa & Sameer Bakhshi Comparison of health-related quality of life of children during maintenance therapy with acute lymphoblastic leukemia versus siblings and healthy children in India. *Leukemia & Lymphoma* 2013;5:1036-1041.
92. Eser E. Yaşam kalitesinin sınıflandırılması ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin ölçümü. 1. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumu Kitabı; 2004. s. 4-6
93. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. *Kindle-R, Questionnaire for Measuring Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents Revised Version Manual*. Hamburg: 2000.
94. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF- 36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
95. Ware JE Jr, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 1995; 33:264-279.

96. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N ve ark. Kısa Form-36 (SF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999;12:102-106.
97. Demiral Y, Ergör G, Ünal B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC Public Health* 2006;6:247.
98. Berbis J, Michel G. Cohort Profile: The French Childhood Cancer Survivor Study For Leukaemia (LEA Cohort). *Int J Epidemiol* 2014;76:786–794.
99. Mustafa Büyükavcı, Zuhal Keskin Yıldırım, Sevdâ Gölse, Kanseri çocukların ve anne-babalarının yaşam kalitesi diğer hastalardan farklı mı? *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2014;57:16-23.
100. Barakat LP, Marmer PL, Schwartz LA. Quality of life of adolescents with cancer: family risks and resources. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:63.
101. Gordijn MS, Raphaële R, Van Litsenburg MD, et al. Sleep, fatigue, depression, and quality of life in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60:479-485.
102. Essig S, Weid N, Strippoli M-P, Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG) Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors of Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia *PLOS ONE* 2012 ;5:7.
103. Matziou V, Perdikaris P, Feloni D et al. Cancer in childhood: Children's and parents' aspects for quality of life. *European Journal of Oncology Nursing* 2008;12, 209–216

EK-1 ETİK KURUL

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/10-11	Tarih: 02.04.2015
	Prof.Dr.Hale ÖREN'in sorumlusu olduğu "Akut Lenfoblastik Lösemi Nedeniyle Tedavi Almış Hastalarda Genel Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARİOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ahmet Turan IŞIK	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Şeyda Seren İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐ H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	

EK-2. AKUT LÖSEMİ TEDAVİSİNİ TAMAMLAMIŞ HASTALARDA SOSYODEMOGRAFIK BİLGİLER

Olgu sıra no:

Anketin yapıldığı tarih:

Ad-Soyad:

Kilo:

Boy:

BMI:

W/H:

Tedavi aldığı hastane: 1. DEÜTFH 2. Uludağ Ü.TFH

Doğum tarihi:

Tanı tarihi:

1.Yaş:

2.Tanı yaşı:

3.Tanıdan sonra geçen zaman ne kadar?

1) 2-5 yıl 2) 6-10 yıl 3) 10 yıl üzeri

4.CİNSİYET : 1. Kız ☐ 2. Erkek ☐

5. Kardeş sayısı:

6. Uygulanan tedavi protokolüne göre risk grubu ?

1) Standart risk 2) Orta risk 3) Yüksek risk

7. Uygulanan tedavi şekli hangisidir ?

1) Sadece KT 2) KT +RT 3) KT+ KİT

8.Relaps öyküsü varlığı?

1) Var (varsa 9. soruyu cevaplayınız)

2) Yok

9. Relap yeri neresidir ? Relaps sonrası uygulanan tedavi nedir ?

10) Mevcut hastalık durumu

1) Epilepsi 2) Kardiak hastalık 3) Hipertansiyon 4) Endokrin bozukluklar (Hipotiroidi, büyüme hormonu kullanımı, insulin kullanımı, hiperlipidemi, osteoporoz vb) 5) Göz bulguları

11) İlaç kullanımı öyküsü

1)Var (kullanıyorsa ne kullandığını yazınız.....) 2) Yok

12) Medeni durumu nedir ?

1) Evli 2) Bekar

13) Kaç yıldır eğitim alıyor ?

1) Okula gitmiyor 2) 1-5 yıl 3) 6-10 yıl 4) 10 yıl üzeri

14) Mesleğiçalışma durumu 1) Çalışıyor 2) Çalışmıyor

15) Ailesinin gelir durumu ya da kendi geçimini sağlıyorsa aylık gelir durumunu nasıl değerlendiriyor ?

1) Çok kötü 2) Kötü 3) Orta 4) İyi 5) Çok iyi