



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Savaş KANSOY



**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARIN
TEDAVİ PROTOKOLLERİNE VE ZAMANLAMASINA
UYUMUNUN VE BUNUN HASTALIK SONLANIMINA
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Senem BÜLENT ERDEM

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Deniz YILMAZ KARAPINAR**

İZMİR- 2015

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, desteğini ve emeğini eksik etmeyen ve meslek sahibi olmama imkan veren, her zorlu koşulda hepimizin yanında olan, saygıdeğer hocamız, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın *Prof. Dr. Savaş KANSOY' a,*

Uzmanlık tezimin planlanması, oluşturulması ve tamamlanmasında yardımları ile her zaman desteğim olan, bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren, geçirdiğim asistanlık sürecinde ellerimi hiçbir zaman bırakmayan, duruşu, cesareti, asaleti ve iyi kalbi ile hayatımda çok önemli bir yeri olan tez danışmanım, hocam, Sayın *Prof. Dr. Deniz YILMAZ KARAPINAR' a,*

Fakülteye başladığım ve ardından asistanlık yaptığım Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde, bilgi ve deneyimleri ile bana mesleğimi öğreten, on yılı aşkın süredir eğitimime binbir emekle katkıda bulunan, çok değerli **ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ÖĞRETİM ÜYELERİNE,**

Tezimin ilerlemesi ve bitirilmesinde emeği geçen, güleryüzü ve nezaketi ile yardımlarını esirgemeyen, çocuk hematoloji yandal uzmanımız, Sayın *Uz. Dr. Akkız ŞAHİN' e,*

Tezimin oluşturulmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın *Şükrü ÇELEN'e* ve tüm Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalının fedakar hemşireleri ve ekibine,

Bu ailenin bir parçası olduğuna tüm kalbimle inandığım sevgili asistan arkadaşlarıma, canım intörnlerime,

Tüm hayatım boyunca arkamda olan ve beni bugünlere getiren anneanneme, babam *Uz. Dr. İsmail BÜLENT' e,* annem *Ecz. Mahire BÜLENT' e,* kardeşim *Dr. Erdem BÜLENT' e,* teyze ve enişterim olan *Doç. Dr. Abdurrahman DAĞCI* ve *Uz. Dr. Zehra GÜLÇİFTÇİ DAĞCI' ya,* *Mehmet* ve *Meral ŞIK' a,*

Son olarak ve aslında herşeyin başında; tanıdığım en cesur, iyi ve güçlü insanlardan biri olan, sevgili eşim, arkadaşım ve ışığım, *Dr. Mehmet ERDEM' e* ve ailesine,

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Dr. Senem BÜLENT ERDEM

İZMİR, 2015

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	v
GRAFİKLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi	3
2.1.1. Sınıflandırma	4
2.1.2. Risk Faktörleri ve Prognostik Faktörler	8
2.1.2.1. Lökosit Sayısı	8
2.1.2.2. Tedaviye Cevap	8
2.1.2.3. Yaş	9
2.1.2.4. Cinsiyet.....	10
2.1.2.5. Coğrafi Dağılım	10
2.1.2.6. Etnik Köken	11
2.1.2.7. Sosyo-ekonomik Düzey	11
2.1.2.8. Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü	12
2.1.2.8.1. Çocuklarında Lösemi Olan Ailelerde Lösemi ve Kanser	13
2.1.2.9. Hamilelik Sırasında Geçirilen Enfeksiyonlar	13
2.1.2.10. Aşılanma	13
2.1.2.11. Kloramfenikol.....	14
2.1.2.12. Çevresel Faktörler	14
2.1.2.12.1. Radyasyon	14
2.1.2.12.2. Kimyasal Ajanlar ve İlaçlar	15
2.1.2.12.3. Pestisitler.....	15
2.2. Akut Lenfoblastik Lösemide Tedavi	15

2.2.1. Remisyon İndüksiyon Fazı.....	16
2.2.2. Konsolidasyon (İntensifikasyon) Fazı	16
2.2.3. İdame Fazı.....	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM	17
4.BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇLAR	41
ÖZET.....	42
ABSTRACT	44
KAYNAKLAR.....	46
EKLER	51

KISALTMALAR

6-MP	:	6-Merkaptopürin
6-TG	:	Tioguanin
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
ADE	:	Sitozin Arabinozid- Daunorubisin- Etopozid
AFHL	:	Akut Farklılaşmamış Hücreli Lösemi
AIEOP	:	İtalyan Pediatrik Hemato Onkoloji Birliği
ALL	:	Akut Lenfoblastik Lösemi
Allo- SCT	:	Allojenik Kök Hücre Nakli
AML	:	Akut Myeloid Lösemi
ANLL	:	Akut Non Lenfoblastik Lösemi
ARA-C	:	Sitozin Arabinozid
BCP-ALL	:	B Hücreli Prekürsör Akut Lenfoblastik Lösemi
BFM	:	Bayern Münih Frankfurt
BMP	:	Kemik İliği Ponksiyonu
CALLA	:	Common Akut Lenfoblastik Lösemi Antijeni
CD	:	Başkalaşım Kümesi
CPM	:	Siklofosamid
d	:	Gün
DEXA	:	Deksametazon
DNR	:	Daunorubisin
DNR	:	Daunorubisin
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
ETO	:	Etopozid
FAB	:	Fransa- Amerika- Britanya
G-CSF	:	Granulosit Koloni Uyarıcı Faktör
Gy	:	Gray Ünitesi
HDMTX	:	Yüksek Doz Metotreksat
HRG	:	Yüksek Risk Grubu
M	:	Protokol M
MAE	:	Sitozin Arabinozid- Mitoksantron- Etopozid
MAINT	:	İdame

MARMA	:	6-Merkaptopürin- Yüksek Doz Metotraksat- Sitozin Arabinozid- Pegasparjaz
mM	:	Protokol M
MoAbs	:	Monoklonal Antikorlar
MRG	:	Orta Risk Grubu
MSS	:	Merkezi Sinir Sistemi
MTX	:	Metotreksat
MTX	:	Metotreksat
NR	:	Remisyon yok
OCTADA	:	Deksametazon- Tioguanin- Vinkristin- Daunorubisin- Pegasparjaz- Sitozin Arabinozid- Prednizon- Siklofosfamid
PEG-ASP	:	Pegasparjaz
PGR	:	Prednizona İyi Yanıt Veren
pmm	:	Milyonda Bir birim
PPR	:	Prednizona Zayıf Yanıt Veren
PRED-GR	:	Prednizona İyi Yanıt Veren
PRED-PR	:	Prednizona Zayıf Yanıt Veren
SCT	:	Kök Hücre Nakli
SRG	:	Standart Risk Grubu
T-ALL	:	T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi
TdT	:	Terminal Deoksinükleotidil Transferaz
VCR	:	Vinkristin
w	:	Hafta
wk	:	Hafta

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 2.1. ABD’ de 1975- 2010 Yılları Arası Çocukluk Çağı ALL İnsidansı ...	4
Grafik 2.1.2.3. ABD’de Yaşlara Göre ALL İnsidansı	9
Grafik 2.1.2.4. ABD’ de Cinsiyete Göre ALL İnsidans	10

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.1. Akut Lenfoblastik Lösemilerde FAB sınıflaması	6
Tablo 2.1.2 Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri ile İlgili Risk Faktörleri	12
Tablo 4.1: Hastaların Yaş ve Cinsiyetlerinin Dağılımı	23
Tablo 4.2: Hastaların Ailesine Ait Bazı Özellikler	23
Tablo 4.3: Hastaların Başvurularındaki Semptomları	24
Tablo 4.4: Hastaların Başvurularındaki Bazı FM Bulguları	25
Tablo 4.5: Hastaların PY Sonuçları	26
Tablo 4.6: Hastaların Translokasyon Sonuçları.....	27
Tablo 4.7: Hastaların Tanı, Tedavi ve Risk Gruplarının Dağılımı	28
Tablo 4.8: Hastaların Aldıkları Tedavi Protokolü Bölümleri	28
Tablo 4.9: Hastaların Tedavilerinde Zamanlamadan Sapma ve Nedenleri	29
Tablo 4.10: Tedavi Protokollerini Tam Alma Durumları	30
Tablo 4.11: Tedavi Protokollerinde Zamanlamadan Sapma Aşamaları	30
Tablo 4.12: Tedavi Protokollerinde Zamanlamadan Sapma Nedenleri	32
Tablo 4.13: Hastaların Tedavi Sonuçlarının Dağılımı	32
Tablo 4.14: Katılımcıların Bazı Özelliklerine Göre Tedavide Zamanlamadan Sapma Durumu	33
Tablo 4.15: Katılımcıların Bazı Özelliklerine Göre Tedavi Sonucu Durumu .	34
Tablo 4.16: Hastaların Temel Özelliklerine Göre Ortalama Yaşam Sürelerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.17: Katılımcıların Bazı Özelliklerine Göre Hayatta Kalma Sürelerine Etki Eden Faktörlerin COX Regresyon Modeli İle İncelenmesi.....	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanserden ölüm, ölüm sebepleri arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır. Dünyada 2012 yılında 56 milyon ölüm gerçekleşmiş olup, bu ölümlerin 8,2 milyonunun (%21,7) kansere bağlı olduğu görülmüştür. Ayrıca dünyadaki tüm kanser vakalarının üçte ikisinin düşük ve orta gelirli ülkelerde olduğu tespit edilmiş olup, 2030 yılında kansere bağlı 12,6 milyon kişinin öleceği tahmin edilmektedir ⁽¹⁾.

Lösemiler, hematopetik hücrelerdeki genetik bozuklukların yol açtığı kontrolsüz ve klonal hücre proliferasyonu ile ortaya çıkan malign hastalıklar grubu olarak tanımlanır ⁽²⁾.

Çocukluk çağıının en sık görülen kanseri akut lösemilerdir. Akut lösemiler (ALL), çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Akut Lenfoblastik Lösemi, çocukluk çağıında Akut Myeloid Lösemi'den 5 kat fazla görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, çocuklarda en sık görülen kanser tipi ALL olup (%26), bu kanseri beyin ve santral sinir sistemi kanserleri (%21) takip etmektedir. ABD'de ALL insidansı yüzbinde 2,8 olup, her yıl 2500-3000 çocuk ALL tanısı almaktadır. Bu çocukların %80-90'ında tam kür sağlanmaktadır ⁽³⁾.

Türkiye'de erkeklerde, 0-4 yaş grubunda lenfoid lösemi insidansı 100.000'de 7,8, 5-9 yaş grubunda 2,9, 10-14 yaş grubunda ise 1,9 olarak bulunmuştur. Kızlarda ise aynı değerler sırasıyla 6,5, 1,5 ve 1,5 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de 0-14 yaş grubunda %31,2 erkeklerde, %28,3 ile kızlarda lösemiler en sık görülen kanserleri oluşturmaktadır ⁽⁴⁾.

ALL' de 1980'den itibaren yaşam süresi dramatik bir şekilde iyileşmiştir. Ortalama 5 yıllık yaşam süresi %85'in üzerine çıkmıştır. Bu durum uygulanan tedavi protokollerinin risk bazlı olması, gerekli hastalara daha yoğun, agresif tedaviler uygulanması ve protokollerde merkezi sinir sistemi profilaksisinin yer alması ile ilişkilendirilmiştir ⁽⁵⁾.

ALL tipik klinik, biyolojik ve prognostik özellikler gösteren farklı alt tipleri olan heterojen bir hastalıktır. Tanı anında ve takip esnasında hastanın risk grubunun

prognostik faktörler ışığında doğru olarak belirlenmesi ve tedavi yaklaşımının söz konusu veriler ışığında yönlendirilmesi gereklidir ⁽⁶⁾.

ALL'de son yıllarda, riske yönelik tedavilerin verilebilmesini sağlayan prognostik faktörlerin tanımlanması, standart protokollerin geliştirilmesi ve destek bakımında ilerlemeler gibi tedavideki gelişmelere bağlı olarak, kür ve 10 yıl ve üzeri genel yaşam şansı %80-85'e kadar ulaşmıştır ⁽³⁾. Bu çalışmanın amacı, kür şansı artmış olan çocukluk çağının en sık ve en önemli malignitesi olan ALL'yi, uygulanan tedavi protokolleri ve sağkalım açısından değerlendirmektir. Geliştirilen tedavi protokolleri hastalık sağkalımında yaşam şansını arttırdığı için çok önemlidir ⁽³⁾. Yaşam şansını arttıran tedavi protokollerine uyumun, tedavi protokollerinin zamanlamasındaki gecikmenin prognoza etkisinin değerlendirilmesi, çalışmanın ana amacıdır.

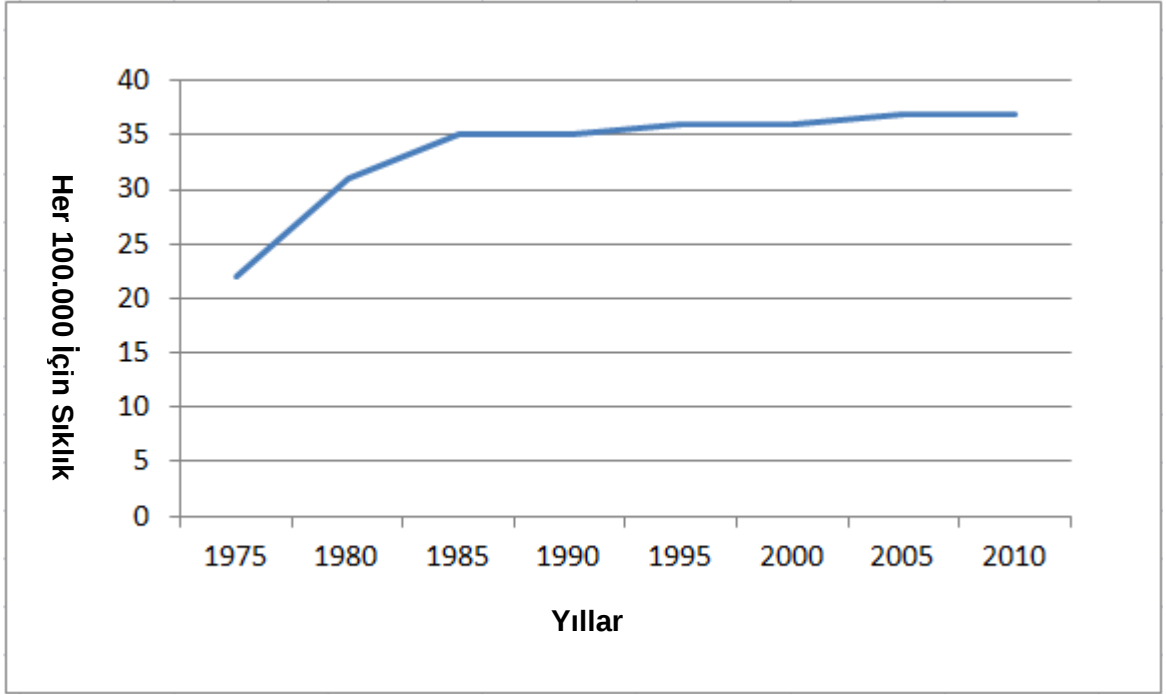
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi

ALL, kemik iliğinde bulunan lenfoid öncül hücrelerde hücre farklılaşmasının herhangi bir safhasında meydana gelen, çok basamaklı somatik mutasyonlar sonucu gelişen malign bir hastalıktır. Tanı anında lösemik hücrelerin immunofenotipi baskın klonun ulaştığı farklılaşma düzeyini yansıtır ⁽⁷⁾.

Farklılaşmadaki duraklama sonucu sıklıkla normal fonksiyonunu yapamayan immatür görünümlü lösemik hücreler başta kemik iliği ve periferik dolaşım olmak üzere retiküloendotelyal sistem, merkezi sinir sistemi ve diğer vücut bölgelerinde birikirler. Kemik iliğinin kontrolsüz olarak çoğalan lösemik hücrelerle infiltre olması sonucu anemi, trombositopeni ve nötropeni gelişir. Sonuçta solukluk, halsizlik, kanamalar, kemik ağrıları ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ortaya çıkar, tedavi uygulanmazsa birkaç ay içinde ölüme yol açar. Hastalığın gidişi 50'li, 60'lı yıllarda neredeyse hiç değiştirilemezken, şimdi modern tanı yöntemleri ve standardize edilmiş tedavi yöntemleri ile (kombine kemoterapiler) çocukların neredeyse %80'i bu hastalıktan kalıcı olarak iyileştirilebilmektedir ⁽⁸⁾.

ABD'de kanserden ölüm, çocukluk çağında en sık ölüm nedenlerinden birisidir. Yaklaşık %80'i ALL'den oluşan lösemiler çocukluk çağında kanserden ölümlerin üçte birini oluşturmaktadır. Ondört yaş altında yıllık ALL insidansı milyonda 38 iken, 19 yaş altında bu değer milyonda 31'dir. Son dönemdeki başarılı tedavilere rağmen ALL insidansı, 2006 yılından 2010 yılına kadar yılda ortalama binde 6 artış göstermiştir. Bu trend 1975 yılından günümüze kadar devam etmiştir ⁽⁹⁾ (Grafik 2.1).



Grafik 2.1. ABD'de 1975-2010 Yılları Arası Çocukluk Çağı ALL İnsidansı

2.1.1.Sınıflandırma

Çocukluk çağı lösemileri akut, kronik ve konjenital olarak sınıflandırılabilir. Akut ve kronik terimleri hastalığın doğal seyrindeki rölatif süreyi yansıtır. Bununla beraber burada akut lösemide immatür hematopoetik ve lenfoid öncü hücrelerin hâkim olduğu, kronik lösemide ise matür kemik iliği elemanlarının hâkim olduğu anlatılmaktadır. Konjenital lösemide ise hayatın ilk 4 haftası içinde ortaya çıkan hastalığı tanımlamaktadır. Akut lösemiler 15 yaş altı en sık gözlenen malign hastalık grubudur. Çoğalan hücreler morfolojik, sitokimyasal, immünolojik ve sitogenetik özelliklerine göre başlıca iki ana sınıfa ayrılırlar ^(10,12).

1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL),
2. Akut Nonlenfoblastik veya Miyeloid lösemi (ANLL veya AML),

Nadir olgularda, lösemik hücrelerin mevcut tekniklerle ayrımı yapılamamakta ve bu iki sınıftan birisine sokulamamaktadır. Böyle olgularda akut farklılaşmamış hücreli lösemi (AFHL) veya kök hücreli lösemiden söz edilir ⁽¹³⁾. 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.

ALL 1976 yılında 200 olgunun periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon preparatlarının Fransız, Amerikan ve İngiliz (FAB) hematologlardan oluşan bir grup tarafından morfolojik olarak incelenmesiyle, hücrelerin büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmanın bazofili derecesi esas alınarak lenfoblastlar üç gruba ayrılmıştır ⁽¹⁴⁾. Ancak gerek FAB sınıflaması gerek Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) yapmış olduğu sınıflama ⁽¹⁵⁾, gözlemciler arasında uyum sağlamadığı için yetersiz kalmıştır. Bunun üzerine 1981’ de FAB grubu sınıflamalarını tekrar gözden geçirerek modifikasyona gitmiştir. Getirilen kalitatif ve kantitatif ayırıcı tanı kriterleri sonucunda, gözlemciler arasındaki uyum %63’ten %84’ e çıkarılmıştır ⁽¹⁶⁾. FAB sınıflamasına göre ALL 3 gruba ayrılır (Tablo 2.1.1):

FAB L1: Hücreler homojen ve küçük olup, sitoplazmaları hafif bazofilik ve dardır. Çekirdek sınırları düzenlidir ve çekirdekçik yoktur ya da çok küçük ve belirsizdir.

FAB L2: Hücreler heterojen ve daha büyük olup, sitoplazmaları daha geniştir. Değişken derecelerde bazofilik boyanır. Çekirdek sınırları düzensizdir ve çekirdekçik belirgin olup, bir veya daha fazla sayıdadır.

FAB L3: Hücreler homojen ve büyük olup, sitoplazmaları koyu bazofilik ve geniştir. Sitoplazmada belirgin vaküolizasyon vardır. Çekirdek yuvarlak, sınırları düzenlidir. Çekirdekçik büyük ve belirgin olup, veziküller içerir. Bu hücrelerde mitoz sıklığı L3 Burkitt lenfomasının lösemik şekli olarak kabul edilmektedir. Çocukluk çağı ALL olgularının yaklaşık %85-86’sı L1, %13-14’ü L2, %1’i L3 lenfoblastlardan oluşmaktadır ⁽¹⁷⁾. Erişkinlerde ise en sık L2 tipine rastlanmaktadır ⁽¹⁶⁾. Geniş seri çalışmaları, ALL’ de FAB morfolojisinin, remisyon indüksiyonu, hastalıksız sağ kalım ile toplam sağ kalım süresi açısından oldukça belirgin bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir ^(16,18).

Tablo 2.1.1 Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması (¹⁹)			
Sitolojik özellikler	L1	L2	L3
Hücre büyüklüğü	Küçük hücreler dominant	Büyük, heterojen	Büyük, homojen
Çekirdek kromatini	Homojen	Değişken, heterojen	İnce noktalar şeklinde homojen
Çekirdeğin şekli	Düzgün kenarlı, nadiren yarık veya çentiklenmiş	Düzensiz, sıklıkla yarık ve çentikli	Düzgün kenarlı, oval veya yuvarlak
Çekirdekçik	Belirgin değil, veya küçük ve göze çarpmayan	Bir veya daha çok, sıklıkla büyük	Belirgin, bir veya daha fazla
Sitoplazma miktarı	Çok az	Değişken, genellikle bol	Bol
Sitoplazma bazofilisi	Hafif veya orta, nadiren koyu	Değişken, bazılarında koyu	Çok koyu
Sitoplazmada vakuol	Değişken	Değişken	Genellikle belirgin

L1 lenfoblastlar, daha yüksek bir remisyon indüksiyon oranı, uzamış remisyon ve sağ kalım oranını 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 ALL'li olguların %90'ından fazlasında lösemik lenfoblastlar "terminal deoksिनükleotidil transferaz (TdT)" adı verilen bir nükleer enzim içerirler. ANLL tipinde TdT pozitifliği çok seyrek bulunur (¹⁰). ALL hücrelerinin fenotipini belirlemeye yönelik ilk çalışmalarda iki belirleyici saptanmış ve bunlar 1970'lerin başlarında bu konuda kullanılan yegâne belirleyiciler olarak kalmıştır. Bunlarda biri, T hücrelerinin yüzeyindeki koyun eritrosit reseptörleri (E+),

diğeri, B hücrelerinde bulunan yüzey immunoglobulinleridir (Ig) ^(10,12). Bu yöntemle göre 3 ALL tipi tanımlanmıştır: %10-20 T hücreli, %1-5 B hücreli ve kalan %70-80 her iki belirleyici de taşımayan "non-T, non-B" hücreli ALL. 1970'lerin ortalarından, 1980'lerin başına kadar geçen süre içerisinde "common leukemia-associated antigen" (CALLA)'nın gösterilmesi ve intrasitoplazmik zincirlerin μ (clg) zincirlerinin tanımlanmasıyla birlikte non-T, non-B ALL üç ana alt gruba ayrılmıştır: %80 common ALL (c ALL) (clg -, CALLA +), kalanı pre-B ALL (clg+, CALLA +) ve null hücreli ALL (clg -, CALLA -). Lenfoid hücreler normal matürasyonları sırasında soy ilişkili hücresel antijen eksprese ederler ve bu hücre diferansiyasyon antijenleri monoklonal antikorlarla (MoAbs) tespit edilebilirler. Lenfoid farklılaşma antijenleri ve onları tanıyan MoAbs listesi son yıllarda hızla büyümüştür. 1982 yılından bu yana mononükleer terminoloji ve özgüllükleri üzerinde fikir birliği sağlamak amacıyla dört uluslararası çalışma gerçekleştirilmiştir. Bunlardan dördüncü çalışmada 35 yeni farklılaşma demeti (Cluster of Differentiation) grup ve alt grubu eklenmiş, böylece 89 CD grubu ve alt grubu belirlenmiştir. Ayrıca yapılan genetik araştırmalarda T ve B lenfositlerin normal gelişim aşamaları ve malin karşılıklarında özgün gen yeni dizilimlerinin gösterilmesi, non T, non B ALL'lerin birçoğunun B hücre dizisine ait olduğunu göstermiştir ^(20,21). İmmunolojik sınıflandırmaya göre ALL dört tipe ayrılır:

Erken Pre B hücreli ALL (Pro-B ALL): Lenfoblastlar CD 10 (CALLA) adı verilen membran antijenini taşırlar. Membran ve intrasitoplazmik immunglobulin ile T hücre antijenleri yoktur. TdT pozitifdir. Çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık 2/3 'ünü oluşturur. Bütün yaş gruplarında en uzun sağ kalım süresine sahiptir.

Pre-B hücreli ALL: Blastik hücreler intrasitoplazmik immunglobulin taşırlar. TdT pozitifler ve çocukluk çağı ALL'lerinin %20'sini oluştururlar. Kemik iliği ve merkezi sinir sisteminde (MSS) nüks oranı erken pre B hücreli ALL'ye göre daha fazla ve sağ kalım süresi daha kısadır.

B hücreli ALL: Blastik hücrelerin işareti membran yüzey immunglobulinidir. TdT negatif ve blastlar FAB L3'ün morfolojik özelliklerini gösterir. Burkitt lenfomasına özgü kromozom anomalileri taşıyabilirler. Çocukluk ve erişkin ALL'lerinin %1-2 sini 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. CD 10 (CALLA) genellikle negatiftir. TdT pozitifdir. Çoğunlukla PAS negatiftir. Asit fozfataz boyasıyla pozitif reaksiyon verirler. Çocukluk ve erişkin ALL'nin %10-15'ini oluşturur. 1 yaşın altında ve 50 yaşın üstünde seyrek görülür. Çoğunlukla erkeklerde ve yüksek lökosit sayısı ile birliktedir. Hastaların %50-60'ında mediastinal kitle vardır ve MSS tutulumu diğer ALL tiplerinden daha yüksektir. Geleneksel tedaviyle remisyon süresi kısadır (10,12,16) .

2.1.2. Risk Faktörleri ve Prognostik Faktörler

2.1.2.1. Lökosit Sayısı

Teşhisteki ilk lökosit sayısı prognoz için önemli bir prognostik faktördür. 50.000/mm³'den daha fazla ilk lökosit sayısına sahip hastalar (ALL'de yaklaşık %20'sinde), kötü prognoza sahiptir. Yüksek lökosit sayısının prognoz üzerindeki biyolojik temeli bilinmemektedir. Ancak bazı diğer risk faktörleri ile birlikteliği gösterilmiştir. T-hücreli ALL tanılı hastalar ve t(4;11) translokasyonu taşıyan infantlar sıklıkla tanı anında yüksek lökosit sayısına sahiptirler ^(8,22) .

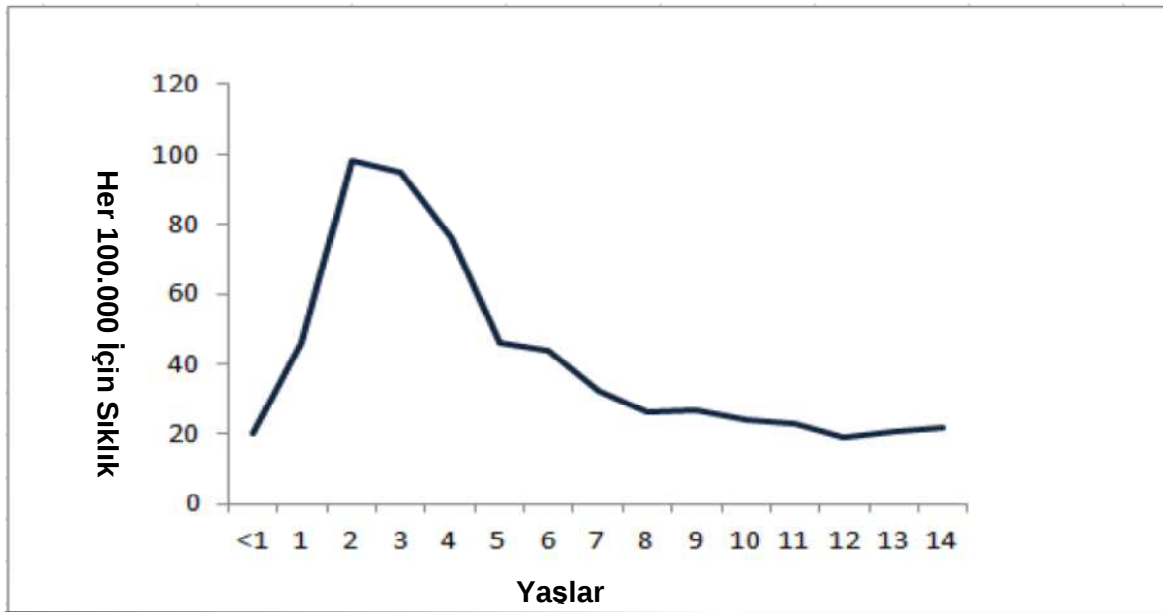
2.1.2.2. Tedaviye Cevap

Tedaviye verilen cevabın hızı prognozda önemli bir belirleyicidir. İndüksiyon periyodunun 4-6 haftaları içerisinde tam remisyona girmeyi başaramayan hastalar belirgin bir şekilde remisyon süresini ve hayatta kalma sürelerini azaltmışlardır. Birçok çalışma indüksiyon tedavisi sırasında blastların periferik kandan ve kemik iliğinden temizlenme hızının önemini göstermiştir ⁽²³⁾ .

2.1.2.3.Yaş

ALL'nin en sık görüldüğü yaş 2 ile 6 yaş arası olup, 3-4 yaşlarında pik yapar ⁽¹⁰⁻¹²⁾. Gelişmiş ülkelerde ise, ALL'nin yaş-insidans eğrisi, 1 ve 4 yaşları arasında doruk noktaya ulaşmaktadır. En sık görüldüğü yaşlar ise 2-3 yaş arasıdır (>80/milyon). Bu oran 8-10 yaşlarında milyonda 20'ye düşmektedir. 2-3 yaş arası ALL görülme sıklığı süt çocukluğu dönemine göre 4 kat, 19 yaşa göre 10 kat daha fazladır ⁽²⁴⁾. İlk kez 1920' lerde İngiltere ve Galler bölgesinde, 1940' larda beyaz Amerikalılarda, 1960' larda Afrikalı-Amerikalılarda ve Japonlarda ve 1970' lerde İsrail halkında bu şekilde görülmüştür. Bununla beraber insidansın düşük olduğu Afrikalılarda henüz bu pik görülmemiştir ⁽²⁵⁾. İngiltere'nin ve Galler bölgesini belli yerlerinde ve İskoçya'nın kuzeyindeki kırsal bölgede yaşayan yüksek sosyoekonomik seviyedeki kesimde, yaş dağılımının daha abartılı bir zirve yaptığı ve büyük çocuklarda çok az görüldüğü saptanmıştır. Bu gözlemlere dayanarak ALL sıklığının izolasyon, yüksek sosyoekonomik seviye, sosyalleşme gibi süt çocukluğu döneminde immunolojik izolasyon ve enfeksiyöz ajanlarla karşılaşmayı etkileyen faktörlerden etkilendiği hipotezi oluşmuştur ⁽²⁶⁾.

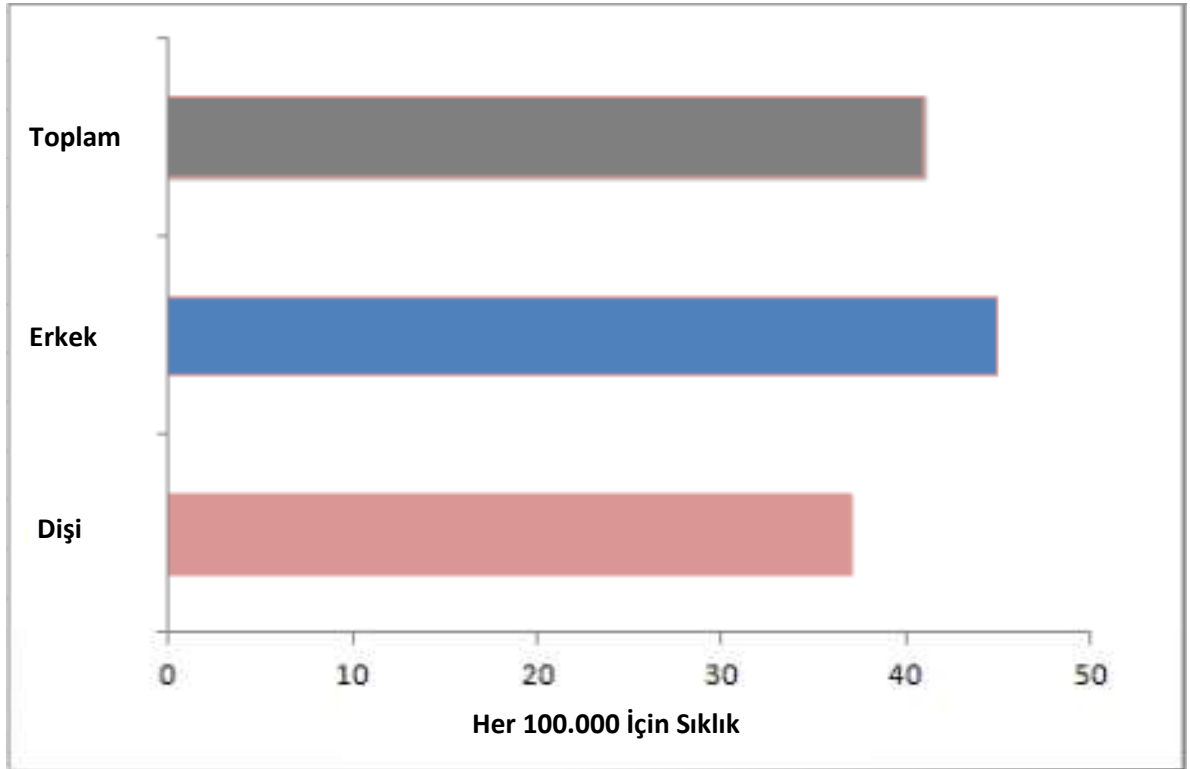
ABD'de çocukluk çağı yıllık ALL insidansı milyonda 72'dir. En sık görülen ALL tipi Pro-B ALL'dir ⁽⁹⁾ (Grafik 2.1.2.3).



Grafik 2.1.2.3: ABD'de Yaşlara Göre ALL İnsidansı

2.1.2.4. Cinsiyet

Çocukluk çağı ALL olgularında yapılan çalışmalarda kız/erkek oranı 1/1.2 olarak belirlenmiştir ^(9,10,11). Bu oran 1.1:1- 1.3:1 arasında değişmektedir (Grafik 2). Cinsiyet dağılımındaki fark puberte döneminde daha da belirginleşir. ALL'li çocuğun kardeşlerinde ve çift yumurta ikizlerinde genel popülasyona oranla ALL gelişim riski 2-4 kat artmıştır. Tek yumurta ikizlerinde ise bir kardeşte ALL varsa, diğerinde 5 yıl içinde ALL gelişme riski %20'dir ⁽¹²⁾.



Grafik 2.1.2.4: ABD'de Cinsiyete Göre ALL İnsidansı

2.1.2.5. Coğrafi Dağılım

Çocukluk çağı lösemilerinin yıllık görülme oranı Kuzey Amerika, Avustralya, Kuzey ve Batı Avrupa, Japonya, Filipinler ve Singapurda 35-49/ 1 milyon olarak bildirilmiştir. Orta ve Doğu Avrupa' da bu oran biraz daha azdır. Amerika'da siyah ırkta bu oran 25-28 / 1milyon, Hindistan'da ve bazı Afrika ülkelerinde ise 25/ 1 milyon olarak bildirilmiştir. Coğrafi dağılıma göre bu oranda çeşitlilik görülmektedir. Bildirilen en yüksek oran 59.4/milyon ile Costa Rica ve 50/milyon ile Los Angeles

da yaşayan Hispaniklere aitken, en düşük oran ise (11.8/milyon) Nijerya'dan bildirilmiştir ⁽²⁷⁾. ALL görülme sıklığı, Asya ırkına oranla, Kuzey Amerika ve Avrupalılarda daha fazladır. Buna ek olarak bu oran kıtalar ve popülasyonlar arası da büyük farklılıklar gösterebilir. ALL görülme sıklığı Costa Ricalılarda (44.7/milyon) ve Los Angeles da yaşayan Hispaniklerde (39.4/milyon) en fazla iken, en düşük oran Hindistan ve Kuveyt'ten bildirilmiştir (<12/milyon). Amerika'da, beyaz ırkta siyah ırka göre 2 kat daha fazla görülmüştür. İsrail'de ise, Yahudilerde Yahudi olmayanlara göre %50 oranda daha fazla olarak bildirilmiştir ⁽²⁷⁾. ALL'nin ana immünofenotipik varyantları olan common ALL'nin prekürsör B tipi ALL formu ve T hücre prekürsör formu, değişik coğrafi kesim ve etnik gruplarda görülmesine rağmen; T hücreli ALL, siyah ırkta beyaz ırka oranla daha fazla görülmüştür ⁽²⁴⁾.

2.1.2.6. Etnik Köken

ALL insidansı, uluslararasıda yaklaşık 10 kat değişkenlik gösterebilir (4-10/100000). En düşük oranlar siyah ırkta tespit edilmiştir ⁽²⁴⁾. Amerika Birleşik Devletlerinde, ALL değişik etnik gruplarda oldukça farklı oranlarda görülmektedir. En yüksek oranlar Hispanikler, Filipinliler, Çinlilerde görülürken; en düşük oranlar ise Afro-Amerikalılarda rastlanmaktadır ⁽²⁸⁾. İnsidans oranları uluslararası standartlara göre, beyazlarda orta-yüksek düzeydeyken, Kızılderililerde daha düşüktür. Bunun yanında İngiltere'de iki çalışmada, çocukluk çağı kanseri insidansının etnik kökenle ilgisi araştırılmış ama bir farklılık bulunamamıştır. ALL'nin Hindistan ve Afrika'da, İngiltere'ye oranla daha az görülmesi fakat İngiltere'deki etnik gruplar arasında farklılık saptanmaması; ALL'nin coğrafi dağılımının yanı sıra, çevresel faktörlerden de etkilendiğini düşündürmektedir. Etnik farklılığa göre, insidanstaki karşıtlık, etnik gruplar arasındaki sosyoekonomik farklılığı yansıtır olabilir ⁽²⁹⁾.

2.1.2.7. Sosyo-Ekonomik Düzey

Çocukluk çağı lösemilerinde belli yaşlarda görülen zirvenin, sosyoekonomik faktörlere bağlı olduğu öne sürülmüştür ⁽²⁵⁾. Bu hipoteze göre; ekonomik düzey arttıkça, fakir topluluklarda az görülen lösemi (özellikle T-ALL) giderek artarak, c-ALL' nin daha sık görüldüğü orta düzeye ulaşmakta ve yüksek sosyoekonomik

seviyelerde ise ALL ve c-ALL görülme insidansı daha da artmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda, sosyoekonomik düzey ölçütü, hastaların yaşadığı yer olarak alınmıştır. Kullanılan diğer parametreler; aylık gelir ve eğitim seviyesidir. Bu çalışmaların çoğunda, birkaç istisna dışında, lösemi ve yüksek sosyo- ekonomik düzey arasında zayıf ilişki bulunmuştur.

Tablo 2.1.2 Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri İle İlgili Risk Faktörleri ⁽³⁰⁾

Bilinen	Destekleyici	Sınırlı
Cinsiyet (E/K: 1,2/1)	Maternal Fetal Kayıp	Gebelik Öncesi Ebeveyn Sigara Kullanımı
Konjenital Anomaliler, Ataksi-Telenjiektazi, Nörofibromatozis, Fankoni Anemisi, Nijmegen Breakage Sendromu	Anne Yaşı >35	Ebeveyn Mesleki Maruziyeti: Hidrokarbon, Boya, Egzoz Gazı
Etnik Grup (Beyaz/ Siyah: 2,0)		60-Hz Manyetik Alan <0,4 µT
Yaş (1-5 Yaş)		Postnatal Kloramfenikol Kullanımı
Down Sendromu		Aile Öyküsü
İyonizan Radyasyon		Anne Sütü Kullanımı ile risk azalması
Doğum Ağırlığı >4 kg		
Yüksek Sosyoekonomik Düzey		

2.1.2.8. Genetik Faktörler Ve Aile Öyküsü

Bazı genetik hastalıklar, artmış lösemi eğilimiyle ilişkilidir. Bunlar; Down Sendromu, nörofibromatoz tip I, ataksi-telanjiektazi, Bloom sendromu, Swachman sendromu ve Fankoni anemisi gibi kromozomal kırıklarla ilişkili sendromlardır.

Kromozom 14 ve 7'de anomali gözlenen bir immün yetmezlik hastalığı olan ataksi telanjiektazide, ALL dahil olmak üzere lenfoid malignite riski yüksektir ⁽²⁵⁾.

2.1.2.8.1. Çocuklarında Lösemi Olan Ailelerde Lösemi Ve Kanser

Tüm lösemili çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda; kardeşler, ebeveynlerde ve çocuklarda kanser oranında fazlalık saptanmamıştır. Akut lösemi odaklı çalışmalarda ise; kardeşlerde akut lösemi görülme sıklığının beklenen oranı, oldukça düşük olsa da, artmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar; uzak akrabaların çalışmaya alınmış olması nedeniyle kanser verifikasyonunun zor olması, düzensiz takip ve akrabalık hikâyesi olan ailelerin çalışmaya alınmış olması gibi faktörler nedeniyle kısıtlanmıştır ⁽²⁵⁾.

2.1.2.9. Hamilelik Sırasında Geçirilen Enfeksiyonlar

Çocukluk çağı lösemisinin etyolojisinde alternatif bir model de, kritik enfeksiyöz etkenin erken çocukluk döneminde değil de gebelikte ortaya çıkmış olmasıdır. Bu modele göre, primer enfeksiyona yol açan etyolojik ajan anneden bebeğe geçmekte ve 5 yaş öncesi ALL görülme riskinde artışa neden olmaktadır. Bu enfeksiyöz ajanın sahip olması gereken özellikler:

- 1) Genomik instabilite yaratma kapasitesi,
- 2) T lenfositlere değil de B lenfositlere özgü etkileri olması,
- 3) Düşük sosyoekonomik düzeydeki kesimde daha yüksek oranda enfeksiyona yol açması,
- 4) Genel onkogenik potansiyelinin sınırlı olması,
- 5) Primer enfeksiyonla ilgili az miktarda semptom görülmesi,
- 6) Plasentayı geçerek fetüsü enfekte etme yetisi olması ama fetüste ağır fetal anomalilere yol açmaması. Polyoma virüs ailesinden JC virüsü, bu kriterlerin bir kısmını karşılamaktadır ⁽³¹⁾.

2.1.2.10. Aşılanma

Önceki çalışmalar, süt çocukluğu döneminde aşılanmanın, çocukluk çağı lösemisi riskini azaltabileceğini öne sürmüştür. Lösemi ve aşılanma arasında

tutarlı bir ilişki saptanmamış olmasına rağmen, son zamanlarda yapılan iki çalışmada Hemophilus İnfluenza tip B' ye karşı erken aşılamanın, çocukluk çağı lösemisi görülme insidansını azaltabileceği yönünde bulgular saptanmıştır ^(32,33). Groves ve arkadaşları, ALL tanısı almış 439 hastanın ve yaş, ırk yönünden benzer olan 439 kişilik kontrol grubunun aşılama hikâyelerini karşılaştırmıştır ⁽³²⁾. Oral polio, difteri-boğmaca-tetanoz ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak gibi aşılarla herhangi bir ilişki bulunmazken, konjuge Hemophilus İnfluenza tip B aşısı olanlarda çocukluk çağı lösemisinde azalma kaydedilmiştir. Destekleyici çalışmalar gerekmektedir.

2.1.2.11. Kloramfenikol

Kloramfenikol, kemik iliğini baskılayarak, çocukluk çağı lösemisi gelişiminde potansiyel rol oynayabilir. Shu ve arkadaşları, Shangay'da yaptıkları bir çalışmada kloramfenikolle lösemi arasında pozitif ilişki saptamışlardır ⁽³⁴⁾. Kloramfenikol kullanımıyla ilişkili lösemi riski, kloramfenikolün kullanıldığı gün sayısı arttıkça artış göstermiştir. Bu ilişki AML'de ALL'ye oranla daha yüksek bulunmuştur.

2.1.2.12. Çevresel faktörler

2.1.2.12.1. Radyasyon

Çift sarmallı DNA' da kırılmalar yaparak ya da onkojen virüs replikasyonunu artırarak lösemi gelişimine neden olabileceği bildirilmektedir ⁽¹¹⁾. Çernobil nükleer kazasının neden olduğu düşük düzeyde intrauterin iyonizan radyasyona maruz kalmaya bağlı olarak, Yunanistan'da çocukluk çağı lösemilerinde artış olduğu ileri sürülmüştür ⁽³⁵⁾. Buna karşın daha büyük çaplı araştırmalarda, nükleer reaktör kazalarından etkilenen bölgelerde çocukluk çağı akut lösemi riskinde artış gösterilememiştir ⁽³⁶⁾. 1945'de Hiroşima ve Nagazaki' ye atılan atom bombalarından sonra hayatta kalanlarda lösemi insidansı artmıştır. Risk artışı ilk 5-7 yıl içinde en belirgin olup 20 yıl sonrasında kadar beklenilenin üzerinde lösemi vakası bildirilmiştir ⁽³⁷⁾. Risk artışının maruz kalınan toplam radyasyon dozu ile orantılı olduğu saptanmıştır ⁽¹³⁾. Radyasyona maruz kalma AML ve KML sıklığını artırırken, Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) riskinde bir artış saptanmamıştır ⁽¹³⁾. Çeşitli vaka-kontrollü çalışmalarda, intrauterin dönemde radyasyon maruziyetinin az miktarda, ama istatistiksel anlamlı şekilde çocukluk çağı lösemisi oluşum riskini

artırdığı bildirilmiştir ⁽²⁵⁾. Tahmini risk oranı 1,6 olarak belirtilmekle birlikte, 1.1 den 2' ye kadar değişebilmektedir.

2.1.2.12.2. Kimyasal ajanlar ve ilaçlar

En çok suçlanan ajan, benzen ve türevleridir. Benzene maruz kalan kişilerde önce kemik iliği aplazisi olmakta daha sonra bir kısmında miyelodisplazi, eritrolösemi ve ANLL' nin diğer tipleri gelişmektedir. Kırk yılı aşkın bir süre 10 ppm üzerinde benzene maruz kalındığında, lösemi riskinin normal popülasyondan 154.5 kat daha fazla arttığı gösterilmiştir ⁽³⁸⁾. Alkilleyici ajanlar başta olmak üzere, kanser tedavisinde kullanılan bazı sitotoksik ilaçların lökomojenik olduğu saptanmıştır. Bu ajanlara uzun süre maruziyet ANLL riskini artırmaktadır ^(10,12).

2.1.2.12.3. Pestisitler

Kimyasalların biyolojik rolü göz önünde bulundurulduğunda ve çocukluk çağı lösemisinin kırsal kesimde daha fazla görülmesi üzerine; insektisitler, fungusitler ve herbisitleri içeren pestisitlerin çocukluk çağı lösemisiyle ilişkisi, oldukça dikkat çekmiştir. Leiss ve Savitz, 'pest strip'adlı insektisit kullanımıyla çocukluk çağı lösemisi arasında pozitif ilişki saptamıştır ⁽³⁹⁾. Lowengart ve arkadaşları; annenin gebelik ve laktasyon sırasında pestisitlere maruz kalması ile, babanın ise annenin hamile kaldığı dönemde evde ve bahçede kullanılan pestisitlere veya herbisitlere maruz kalmasıyla lösemi arasında pozitif ilişki saptamışlardır ⁽⁴⁰⁾. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, artmış lösemi riskiyle kırsal kesimde yaşama ve evde pestisit kullanma arasındaki ilişkiye dair kanıtlar sunulmuştur. Başka çalışmalarda da pestisit maruziyetinin çocukluk çağı lösemisiyle ilişkisi bildirilmiştir ⁽²⁵⁾.

2.2. Akut Lenfoblastik Lösemide Tedavi

Akut lenfoblastik löseminin tedavisi remisyon indüksiyonu fazı, konsolidasyon fazı, reindüksiyon ve rezidüel hastalığı yok etmek için idame tedavisinden oluşur. Tedavi ayrıca SSS'de sekestre olmuş lösemik hücrelere bağlı gelişebilecek relapsı önlemek için klinik seyrin erken aşamalarında, genellikle konsolidasyondan hemen sonra SSS'ne yönelik tedaviler verilmektedir. Hastaların

risk gruplarına uygun kemoterapi protokolleri ile tedavi edilmeleri, SSS profilaksisi ve idame tedavileri ile relapsların gelişmesi azaltılmıştır ⁽⁴¹⁾.

2.2.1. Remisyon indüksiyonu fazı

Remisyon indüksiyonu tedavisinin amacı, başlangıçtaki lösemik hücre yükünün % 99'undan fazlasını eradike etmektir ve normal hematopoez ve sağlıklı performans durumuna dönüşü sağlamaktır. 4-8 hafta arasında sürmektedir. Bu faz glukokortikoid, vinkristin ve en azından üçüncü bir ilacı içerir. Üç ilaçlı indüksiyon rejimi, çoğu standart risk hasta için yeterli iken yüksek riskli ALL'li çocuklar ve tüm erişkin vakalar remisyon indüksiyonu için dört ilaçlı rejimlerle tedavi edilirler ⁽⁴¹⁾.

2.2.2. Konsolidasyon (intensifikasyon) fazı

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. Güçlendirilmiş rejim ise reindüksiyon tedavisi ve miyelosupresyon dönemlerinde vinkristin, asparaginaz ve intravenöz metotreksat içerir ⁽⁴¹⁾.

2.2.3. İdame fazı

İdame tedavisinde genel prensip, risk gruplarına uygun olacak şekilde relapsı önlemek için tedaviye devam etmektir. Her ne kadar çocukluk çağı vakalarının 2/3'si başarılı bir şekilde tedavinin yalnızca on iki ayı ile kür elde edebilirken, bu süre prospektif olarak kesin bir biçimde tanımlanamamıştır ^(41,42). Bundan dolayı tüm hastalar 2,5-3 yıl tedavi alırlar. Günlük merkaptopürin ve her hafta metotreksat, idame rejimlerinin bel kemiğini oluşturur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı tarafından Nisan 2005- Eylül 2013 tarihleri arasında Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı ile izlenmiş hastalar üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan alınan B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/ sayılı onay belgesinden sonra başlatıldı.

Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı için tüm hastaların periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon yayması değerlendirildi. İlk tanı anında tüm hastaların kemik iliği aspirasyonundan akım sitometri yöntemi ile lösemi alt grup belirlenmesi yapıldı. Hastalardan tanısal amaçlı yapılan ilk kemik iliği aspirasyonunda alınan örneklerde bazı testler yapılarak risk gruplarının net olarak belirlenmesi hedeflendi. Bunlar aşağıda belirtilmiştir:

Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılarak moleküler sitogenetik çalışma ile t (9;22) (q34;q11)(BCR/ABL), cMYC geni (8q24.1), t(1;19)(q23;p13) (TCF/PBX), IGH geni (14q32), MLL geni (11q23), P16 geni (9p21), t(12;21)(p13;q22)(TEL/AML) değerlendirildi.

Tüm hastalardan konvansiyonel sitogenetik yöntemle, kemik iliği karyotip analizi yapıldı. Real Time PCR, PCR ve Floresan Rezonans Enerji (FRET) teknikleri kullanılarak; E2A-PRL gen füzyonu t(1;19), MLL-AF4 gen füzyonu (4;11), TEL-AML1 gen füzyonu t(12;21), MDR1 gen sunumları çalışıldı ve sonuçlar cDNA kantitasyonu ile ifade edildi.

Tüm hastalarda RT-PCR tekniği ile BCR-ABL gen füzyonu t(9;22) çalışıldı ve sonuçlar cDNA kantitasyonu ve NCN (BCR gen mRNA kopya sayısı/ ABL gen mRNA kopya sayısıx100) sonuçları değerlendirildi.

Tanı anında tüm hastaların beyin omurilik sıvılarından örnek alındı, direk bakı ve sitolojik değerlendirme ile SSS tutulumu açısından değerlendirildi. Göz dibi bakıları, kranial görüntüleme yöntemleri ile SSS tutulumu değerlendirilmeye çalışıldı.

Hastaların tedavi risk gruplaması her protokolün önerdiği şekilde gerçekleştirildi. Hastaların tanı yaşları, başvuru sırasındaki beyaz küre sayısı, tedavi sonrası 8. gün periferik kan, 15. ve 33. gün kemik iliği yanıtları, t(4;11), t(9;22) varlıkları, kemik iliğinde hipodiploidi, risk gruplamasında dikkate alındı.

Hastalarda standart risk grubunda (SRG) yer alma kriterleri:

TRALL BFM 2000 için:

(Tüm kriterler olmalı)

1. Lökosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$ ve
2. Yaş ≥ 1 ve < 6 yıl
3. 8. Gün periferde blast sayısı $<1000/\text{mm}^3$
4. T İmmunolojisi yok
5. t(9;22) ve BCR/ABL (-)
6. t(4;11) ve MLL/AF4 (-)
7. 33.gün M1 Kemik iliği

BFM ALL-IC 2002 için:

(Tüm kriterler olmalı)

1. 8. Gün periferde blast sayısı $<1000/\text{mm}^3$
2. Yaş ≥ 1 ve < 6 yıl
3. Lökosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$ ve
4. 15.gün kemik iliği M1/M2 ve 33.gün kemik iliği M1

ALL IC-BFM 2009 için:

(Tüm kriterler olmalı)

1. 8. Gün periferde blast sayısı $<1000/\text{mm}^3$
2. ≥ 1 yaş - < 6 yaş
3. Lökosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$
4. FC MRD $< \%0,1$ veya 15. gün Kİ M1/M2
5. 33. gün kemik iliği M2/M3 olmamalı

Orta Risk Grubunda (MRG) yer alma kriterleri:

TRALL BFM 2000 için:

Lökosit <20.000/mm³ veya yaş <1 veya yaş ≥6 yıl veya T hücreli ve:

1. 8. Gün periferde blast sayısı <1000/mm³ ve
2. t (9;22) ve (BCR/ABL) (-) ve
3. t (4;11) ve MLL/AF4 (-) ve
4. 33.gün tam remisyon (M1 kemik iliği)

ALL IC- BFM 2002 için:

1. 8. Gün periferde blast sayısı <1000/mm³ ve
ve Yaş <1 veya ≥6 ve/veya BKH >20,000/μL
ve 15. gün kemik iliğinde M1 veya M2
ve 33. gün kemik iliğinde M1
2. Standart risk kriterleri
ama 15. gün kemik iliğinde M3
ve 33. gün kemik iliğinde M1

BFM ALLIC 2009 için:

Standart ve orta risk grubuna girmeyen tüm hastalar

Yüksek risk grubunda (HRG) yer alma kriterleri:

TRALL BFM 2000 için:

(Kriterlerden biri yeterli)

1. 8.gün periferde blast sayısı ≥1000/mm³
2. t (9;22) ve (BCR/ABL) (+)
3. t (4;11) ve MLL/AF4 (-)
4. 33.gün M2/M3 kemik iliği
5. Medistinal kitle >başlangıç çapının %30'u
6. SSS hala (+)

ALL IC-BFM 2002 için:

(Kriterlerden biri yeterli)

1. Orta risk grubu ve 15. gün kemik iliğinde M3 (Standart risk olmamalı ve 15.gün kemik iliği M3 olmamalı)
2. 8.gün periferde blast sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$
3. 33.gün M2/M3 kemik iliği
4. Translokasyon t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) (MLL/AF4)

ALL IC-BFM 2009 için:

(Kriterlerden biri yeterli)

1. Orta risk ve FC MRD $>10\%$
2. Orta risk ve ve 15.gün M3 Kİ
3. Standart risk ve FC MRD $>10\%$
4. 8.gün periferik yayma: >1000 hücre
5. 33. gün Kİ M2/M3
6. t(9;22) (BCR/ABL)
7. t(4;11) (MLL/AF4)
8. Hipodiploidi (≤ 44 kro)

Kök hücre nakil endikasyonları:

TRALL BFM 2000 için:

Yüksek risk grubundaki hastalardan:

1. t(9;22), BCR/ABL rekombinasyonu
2. t(4;11), MLL/AF4 rekombinasyonu
3. 33.gün kemik iliği M2 veya M3 olan hastalar (%5 veya daha fazla)

Veya 8.gün yanıtı olmayan ve aşağıdakilerden en az biri olan hastalar:

1. T immünolojisi
2. Pro-B (prepreB immünolojisi)
3. Tanıda lökosit sayısı $>100.000/\text{mm}^3$
4. (RF ≥ 1.7)

ALL IC- BFM 2002 için:

1. 33. Günde remisyon olmaması
2. T-ALL ve prednisona zayıf yanıt
3. Pro B ALL ve prednisona zayıf yanıt
4. BKH > 100.000/ µL ve prednisona zayıf yanıt
5. t(9;22) veya BCR/ABL ve prednisona zayıf yanıt
6. (<1 yaş infantlar için) t(4;11) veya MLL/AF4ve prednisona zayıf yanıt
7. t(9;22) veya BCR/ABL ve prednisona iyi yanıt
8. Yüksek risk grubu ve 15.gün kemik iliği M3

ALL IC- BFM 2009:

1. 33. Günde remisyon olmaması
2. Hipodiploidi <44 Kromozom
3. T-ALL ve prednisona zayıf yanıt
4. Pro B ALL ve prednisona zayıf yanıt
5. BKH > 100.000/ µL ve prednisona zayıf yanıt
6. (t(9;22) veya BCR/ABL) ve prednisona zayıf yanıt
7. (t(4;11) veya MLL/AF4 (<1 yaş infantlar için)) ve prednisona zayıf yanıt
8. t(9;22) veya BCR/ABL ve prednisona iyi yanıt
9. Yüksek risk grubu ve 15.gün kemik iliği M3

Hastalara uygulanan tedavi protokolleri ALL IC-BFM 2009 (Ek. 1), ALL IC-2002 (Ek. 2), TRALL BFM-2000 (Ek. 3) ekte belirtilmiştir.

Hastaların tanı anındaki yaş, cinsiyet, hastalık risk grupları, tedavi yanıtları, uygulanan tedavi protokolleri, hasta dosyaları ve elektronik kayıt sisteminden geriye dönük olarak değerlendirildi.

Her hastanın özgün tedavi protokolünde belirtilen kemoterapi ajanlarını belirlenmiş zamanda ve dozda alıp almadıkları belirlendi.

Hastaların yoğun tedavi protokollerindeki bu değişiklikler dikkate alındı ancak idame tedavi sürecindeki değişiklikler değerlendirilmedi. Eğer tedavi zamanlamasında bir değişiklik yapıldıysa tedavinin uygulanmasına kadar geçen

sürenin ne kadar olduğu saptandı. Hiç verilmemiş olma durumları nedenleri ile birlikte belirlendi. Hastaların tedavi almaları gereken günde tedaviyi alamamış olma nedenleri, veya tedavide doz değişikliği ya da ilacın hiç alınamaması durumları, geriye dönük olarak hasta kayıtlarından saptandı. Her hasta için standart tedavi protokolünden sapma nedenleri ve süreleri ile hastaların klinik ve demografik verileri arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların sağkalım ve olaysız sağ kalımlarında tedavi protokolünden sapmaların önemi değerlendirildi.

Araştırmanın verileri SPSS 18.0 istatistik programında analiz edildi. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler (yüzde dağılımı, ortalama, ortanca), normal dağılıma uyan iki sürekli değişkenin karşılaştırmasında Student T testi, normal dağılıma uymayan iki sürekli değişkenin karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorow-Smirnow ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Sağkalımın tek değişkenli analizler ile incelenmesi, Log Rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler belirlenerek sağkalımı öngörmede Cox Regresyon Analizi kullanıldı. Sağkalım hızları, Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Sağkalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden, modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçildi. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları, rezidüel (Schoenfeld ve Martingale) analizleri kullanılarak değerlendirildi. Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı.

4. BULGULAR

Tablo 4.1: Hastaların Yaş ve Cinsiyetlerinin Dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde*
Yaş (Ay)		
≤59	62	50,8
≥60	62	49,2
Ortalama±SS:82,2±57,7 Ortanca:59 En Küçük:3 En Büyük:208		
Cinsiyet		
Erkek	72	58,1
Kız	52	41,9

Araştırma 124 ALL tanılı hasta üzerinden yapılmıştır. Araştırmaya dahil edilen çocukların yaş ortalaması 82,2 ay olup %50,8'i 59 ay ve altında, %58,1'i (n:72) de erkektir (Tablo 4.1).

Tablo 4.2: Hastaların Ailesine Ait Bazı Özellikler

Özellik	Sayı	Yüzde
Kardeş Sayısı		
0	26	20,9
1	46	37,1
2	24	19,4
3	16	12,9
>3	12	9,7
Anne-Baba Arasında Akrabalık		
Var	26	20,9
Yok	98	79,1

Katılımcıların %20,9'unun (n:26) kardeşi bulunmamakta, %9,7'sinin (n:12) 3'ün üzerinde kardeşi bulunmakta, %20,9'unun (n:26) anne ve babası arasında akrabalık bulunmaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.3: Hastaların Başvurularındaki Semptomları

Semptomlar	Sayı	Yüzde*
Solukluk		
Var	84	67,7
Yok	40	32,3
Halsizlik		
Var	63	50,8
Yok	61	49,2
Yorgunluk		
Var	44	35,4
Yok	80	64,6
Ateş		
Var	64	51,6
Yok	60	48,4
Burun Kanaması		
Var	6	4,8
Yok	118	95,2
Morluk		
Var	14	11,2
Yok	110	88,8
Kemik Ağrısı		
Var	27	21,7
Yok	97	78,3
Kilo Kaybı		
Var	19	15,3
Yok	105	84,7
İştahsızlık		
Var	32	25,8
Yok	92	74,2
Ağız İçi Mukozada Lezyon		
Var	10	8
Yok	114	92
Üfürüm		
Var	25	20,1
Yok	99	79,9

Katılımcıların %67,7'sinde (n:84) başvuru sırasında solukluk, %50,8'inde (n:63) halsizlik, %51,6'sında (n:64) ateş ve %35,4'ünde (n:44) yorgunluk semptomları bulunmakta idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.4: Hastaların Başvurularındaki Bazı FM Bulguları

Bulgular	Sayı	Yüzde
LAP		
Var	81	69,2
Yok	43	30,8
Hepatomegali		
Nonpalpabl	7	5,6
1 cm	16	12,9
2 cm	33	26,7
3 cm	31	25
4 cm	22	17,7
5 cm	4	3,1
6 cm	5	4
≥7 cm	6	4,8
Splenomegali		
Nonpalpabl	19	15,4
1 cm	16	12,9
2 cm	25	20,2
3 cm	25	20,2
4 cm	18	14,5
5 cm	8	6,4
6 cm	3	2,4
≥7 cm	10	8
Traube		
Açık	19	15,3
Kapalı	105	84,7
SSS Tutulumu		
Var	7	5,6
Yok	117	94,4

Katılımcıların %69,2'sinde (n:81), başlangıçtaki fizik muayenesinde LAP bulunmakta iken, %94,4'ünde en az 1 cm hepatomegali, %84,6'sinde en az 1 cm splenomegali tespit edildi. Ayrıca %15,3'ünde(n:19) traube açık ve %5,6'sında (n:7) ise SSS tutulumu bulunmakta idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.5: Hastaların PY Sonuçları

Laboratuvar Değerleri	Sayı	Yüzde
8. Gün PY Blast Sayısı <1000/mm³		
Evet	91	73,3
Hayır	33	26,7
15. Gün Blast Yüzdesi <%25		
Evet	83	68
Hayır	39	32
33. Gün Blast Yüzdesi <%5		
Evet	95	77,8
Hayır	27	22,2

Katılımcıların %73,3'ünün (n:91) 8. günde PY'da blast sayısı 1000'in altında, %68'inde (n:83) 15. günde blast yüzdesi %25'in altında ve %77.8'inde (n:95) 33. günde blast yüzdesi %5'in altında bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.6: Hastaların Translokasyon Sonuçları

Translokasyonlar	Sayı	Yüzde
t(14;18)		
Pozitif	1	0,8
Negatif	123	99,2
t(12;21)		
Pozitif	24	19,3
Negatif	100	80,7
t(8;14)		
Pozitif	5	4,0
Negatif	119	96
t(9;22)		
Pozitif	5	4,0
Negatif	119	96
t(1;19)		
Pozitif	6	4,8
Negatif	118	95,2
t(4;11)		
Pozitif	2	1,6
Negatif	119	98,4

Katılımcıların %0,8'inde (n:1) t(14;18), %19,3'ünde (n:24) t(12;21), %4'ünde (n:5) t(8;14) ve t(9;22), %4,8'inde (n:6) t(1;19), %1,6'sında (n:2) t(4;11) translokasyonu tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.7: Hastaların Tanı, Tedavi ve Risk Gruplarının Dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
Tanı (n:124)		
PreB Cell ALL	109	87,9
T Hücreli	13	10,5
Mix	2	1,6
Risk Grubu (n:122)		
SRG	24	19,7
SRG İnfant	2	1,7
ORG	50	40,9
HRG	46	37,7
Aldığı Tedavi (n:122)		
TRALL BFM 2000	62	50,8
IntreALL 2010	2	1,6
ALL-IC-BFM 2002	35	28,7
ALL-IC-BFM 2009	23	18,9

Katılımcıların %87,9'u (n:109) PreB Cell ALL, %10,5'i (n:13) T hücreli ALL iken, %40,9 (n:50) ORG, %37,7'si (n:46) de HRG'dadır. Ayrıca %50,8'i (n:62) TRALL BFM 2000 tedavi protokolünü, %28,7'si de (n:35) ALL-IC-BFM 2002 tedavi protokolünü almıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.8: Hastaların Aldıkları Tedavi Protokolü Bölümleri

Tedavi (n:122)	Sayı	Yüzde*
Protokol I Faz I	120	98,3
Prot I Faz II	118	96,7
Prot M	80	65,5
HR blok	46	37,7
Prot II Faz I	110	90,1
Prot II Faz II	109	89,3
İdame Tedavi	107	87,7

*n:122 üzerinden satır yüzdesi verilmiştir

Katılımcıların %98,3'ü Protokol I Faz I, %96'7 si Protokol I Faz II'yi, %90,1'i Protokol II Faz I'i ve %89,3'ü de Protokol II Faz II'yi almışlardır (Tablo 4.8).

Tablo 4.9: Hastaların Tedavilerinde Zamanlamadan Sapma ve Nedenleri

Özellik	Sayı	Yüzde
Tedavi Protokolünde Zamanlamadan Sapma (n:124)		
Var	55	44,4
Yok	69	55,6
Zamanlamadan Sapma Nedenleri*		
Enfeksiyonlar (n:39)		
Bakteriyel	13	33,3
Viral	5	12,8
Mantar	2	5,1
Febril Nötropeni	19	48,8
Laboratuvar Değerleri Nedeniyle (n:19)		
Nötropeni	12	63,1
Transaminaz Yüksekliği	5	26,3
Böbrek Fonksiyon Testlerinde Bozukluk	2	10,6
Allerjik Reaksiyonlar	7	10
Diğer	5	7,1

*Bir kişide birden fazla gecikme olabildiği için toplam 55'i geçmektedir.

Araştırmaya katılan hastaların %44,4'ünde en az bir aşamada tedaviden sapma bulunmaktadır. Ayrıca enfeksiyon nedeniyle tedaviden sapma olan hastaların %33,3'ünde bakteriyel, %12,8'inde de viral enfeksiyon, %48,8'inde febril nötropeni nedeniyle sapma olmuştur. Laboratuvar tetkiklerinde bozukluk nedeniyle tedaviden sapma olan hastaların %63,1'inde nötropeni ve %26,3'ünde transaminaz yüksekliği nedeniyle tedaviden sapma olmuştur. Tüm hastaların %10'unda allerjik reaksiyonlar nedeniyle tedaviden sapma olmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.10: Tedavi Protokollerini Tam Alma Durumları

Protokol	Sayı	Yüzde*
Prot I Faz I	118	96,7
Prot I Faz II	102	83,6
Prot M	77	63,1
HR	28	23
Prot II Faz I	99	81,1
Prot II Faz II	109	89,3
İdame	101	82,7

*n:122 üzerinden satır yüzdesi verilmiştir

Katılımcıların %96,7'si Protokol I Faz I'i, %83,6'si Protokol I Faz II'yi, %89,3'ü Protokol II Faz I'i, %81,1'i Protokol II Faz I'i ve %82,7'si idame tedaviyi tam olarak almışlardır (Tablo 4.10).

Tablo 4.11: Tedavi Protokollerinde Zamanlamadan Sapma Aşamaları

Gecikme Aşaması			Gecikme Süresi				
	Sayı	Yüzde*	Ortalama	Std Sapma	Ortanca	Min	Max
Prot I Faz I	2	3,6	3,0	0,0	3	3	3
Prot I Faz I ve Faz II arası	12	21,8	8,5	1,2	8	7	10
Prot I Faz II	16	29,1	10,0	3,5	9	3	16
Prot I Faz II ve Prot M arası	2	3,6	2,0	1,4	2	1	3
Prot M	3	5,5	7,0	0,0	7,0	7	7
Prot M ve Prot II Faz I arası	1	1,8	5,0	0,0	5	5	5
Prot II Faz I	11	20,0	9,6	2,0	10	7	13
Prot II Faz I ve Prot II Faz II arası	3	5,5	6,0	1,0	6	5	7
Prot II Faz II	3	5,5	8,3	1,5	8	7	10
HR blok ve Protokol II arası	6	10,9	5,0	1,9	5,0	2	8
HR	7	12,7	7,0	1,8	7,0	5	10
Toplam	55	44,3	8,3	3,0	8,0	2	16

*n:55 üzerinden satır yüzdesi verilmiştir

Tüm katılımcıların %44,3'ünde zamanlamadan sapma varken; zamanlamadan sapma olanlarda, en çok sapma %29,1 ile Protokol I Faz II'de, ikinci sıklıkta sapma Protokol I'in Faz I ve II kısmı arasında, üçüncü sıklıkta sapma da Protokol II Faz I'de olmuştur. Araştırmada zamanlamadan en kısa sapma süresi 2 gün iken, en uzun sapma süresi de 16 gün olarak bulunmuştur. Zamanlamadan sapma ortancası ise 8 gündür. Hastaların %3,6'sında Protokol 1 Faz I'de gecikme olmuştur (ortanca değer 3 gün). Hastaların %96,4' ü Protokol I Faz I'i tam almıştır. Hastaların %21,8'inde Prot I Faz I ve Faz II arasında gecikme olmuştur (ortanca değer 8 gün). %78,2 si tam almıştır. Prot I Faz II' de hastaların %29,6' sında gecikme vardır (ortanca değer 9 gün). %70,4'ü protokolü tam almıştır. Prot I Faz II ve Prot M arası %3, 6 hastada gecikme vardır (ortanca 7.0 gün). %96,4 hastada gecikme olmamıştır. Prot M' de %5,5 hastada gecikme olmuştur ve %94,5 hasta protokolü tam almıştır. Prot M ve Prot II Faz I arası %1,8 hastada gecikme vardır. Prot II Faz I' de %20' sinde gecikme olmuştur. %80'i protokolü tam almıştır (ortanca değer 10 gün). Prot II Faz I ve Prot II Faz II arası %5,5'inde gecikme olmuştur. %94,4' inde gecikme olmamıştır. Prot II Faz II' de %5,5'inde gecikme olmuştur. %94,4 inde gecikme olmamıştır (ortanca değer 8 gün). HR blok ve Protokol II arası %10,9 hastada gecikme vardır, %89,1 hastada gecikme olmamıştır. HR blokta %12,7' i hastada gecikme olmuştur. %77,3 hasta bloğu tam almıştır (ortanca değer 8 gün) (Tablo 4.11).

Tablo 4.12: Tedavi Protokollerinde Zamanlamadan Sapma Nedenleri

Gecikme Aşaması	Gecikme Nedeni	Sayı	Yüzde
Prot I Faz I	Sepsis	1	50,0
	A. pankreatit	1	50,0
Prot I Faz I ve Faz II arası	FEN	6	50,0
	Agranulositoz	4	33,3
	PLT sayı düşüklüğü	2	16,7
Prot I Faz II	Sepsis	7	36,8
	FEN	12	63,2
Prot I Faz II ve Prot M arası	Enfeksiyon	2	100,0
Prot M	KCFT yüksekliği	2	66,7
	Cilt döküntüleri	1	33,3
Prot M ve Prot II Faz I arası	Enfeksiyon	1	100,0
Prot II Faz I	Sepsis	8	72,7
	Septik şok	3	29,3
Prot II Faz I ve Prot II Faz II arası	Enfeksiyon	2	66,7
	WBC düşüklüğü	1	33,3
Prot II Faz II	FEN	3	60,0
	Aplazi	2	40,0
HR blok ve Protokol II arası	Sepsis	6	100,0
HR	Sepsis	5	71,4
	Ateş	1	14,3
	Karaciğer enzim yüksekliği	1	14,3

Araştırmada zamanlamadan sapmaya neden olan faktörler incelendiğinde; sepsis, enfeksiyonlar, agranülositoz, KCFT yüksekliği ve FEN en sık tespit edilen faktörler olarak bulunmuştur (Tablo 4.12).

Tablo 4.13: Hastaların Tedavi Sonuçlarının Dağılımı

Tedavi Sonucu	Sayı	Yüzde*
Hayatta	107	86,3
Ölü	17	13,7
Relaps	11	8,8

*n:124 üzerinden satır yüzdesi verilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen çocukların %86,3'ü tedavi sonucu hayatta iken, %13,7'si ise ölmüştür. Ayrıca araştırmaya dahil edilen hastaların %8,8'i de relaps görülen hastalardır (Tablo 4.13).

Tablo 4.14: Katılımcıların Bazı Özelliklerine Göre Tedavide Zamanlamadan Sapma Durumu

Özellik	Tedaviden Sapma				
	Var		Yok		
Yaş (Ay)	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
≤59	28	45,2	34	54,8	0,857
≥60	27	43,5	35	56,5	
Cinsiyet					
Erkek	32	44,4	40	55,6	0,981
Kız	23	44,2	29	55,8	
Tedavi Protokolü*					
TRALL BFM 2000	34	55,7	27	44,3	0,007
ALL-IC-BFM 2009	4	17,4	19	82,6	
ALL-IC-BFM 2002	16	45,7	19	54,3	
Risk Grubu					
SRG	11	44,0	14	56,0	0,894
ORG	24	48,0	26	52,0	
HRG	20	43,5	26	56,5	
Tip					0,612
PreB hücreli ALL	50	45,9	59	54,1	
T Hücreli ALL	5	38,5	8	61,5	
8. Gün PY Blast Sayısı <1000/mm ³					
Evet	42	46,2	49	53,8	0,903
Hayır	10	47,6	11	52,4	
15. Gün Blast Yüzdesi <%25					
Evet	37	44,6	46	55,4	0,507
Hayır	15	51,7	14	48,3	
33. Gün Blast Yüzdesi <%5					
Evet	44	46,3	55	53,7	0,849
Hayır	7	43,8	9	56,3	
Tedavi Sonucu					
Hayatta	47	43,9	60	56,1	0,809
Ölü	8	47,1	9	52,9	
SSS Tutulumu					
Var	4	44,4	5	55,6	1,000*
Yok	51	44,3	64	55,7	

*Fisher'in Kesin testi

Araştırmada ALL-IC-BFM-2009 tedavi protokolünü alanların %17,4'ünde tedaviden sapma varken, bu değer TRALL BFM 2000 alanlarda %55,7 ve ALL-IC-BFM 2002 alanlarda %45,7 olarak bulunmuştur. ALL-IC-BFM 2009 alanlarda tedaviden sapma durumu anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,007). Tedaviden sapma ile yaş, cinsiyet, risk grubu, ALL tipi, 8. Gün blast sayısı, 15. ve 33. Gün blast yüzdesi, tedavi sonucu ve SSS tutulumu arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.14). Ayrıca tedaviden sapma ile bütün translokasyonlar arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.15: Katılımcıların Bazı Özelliklerine Göre Tedavi Sonucu Durumu

Özellik	Tedavi Sonucu				
	Hayatta		Ölü		
Yaş (Ay)	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
≤59	52	83,9	10	16,1	0,433
≥60	55	88,7	7	11,3	
Cinsiyet					
Erkek	61	84,7	11	15,3	0,550
Kız	46	88,5	6	11,5	
Tedavi Protokolü*					
TRALL BFM 2000	50	82,0	11	18,0	0,082
ALL-IC-BFM 2009	23	100,0	0	0,0	
ALL-IC-BFM 2002	31	88,6	4	11,4	
Risk Grubu					
SRG	24	96,0	1	4,0	0,197
ORG	43	86,0	7	14,0	
HRG	37	80,4	9	19,6	
Tip					
PreB hücreli ALL	95	87,2	14	12,8	0,798
T Hücreli ALL	11	84,6	2	15,4	
8. Gün PY Blast Sayısı <1000/mm ³					
Evet	84	92,3	7	7,7	0,115
Hayır	17	81,0	4	19,0	
15. Gün Blast Yüzdesi <%25					
Evet	75	90,4	8	9,6	0,912
Hayır	26	89,7	3	10,3	
33. Gün Blast Yüzdesi <%5					
Evet	83	87,4	12	12,6	0,209*
Hayır	16	100,0	0	0,0	
SSS Tutulumu					
Var	48	82,8	10	17,2	0,585*
Yok	7	100,0	0	0,0	
Tedaviden Sapma					
Var	47	85,5	8	14,5	0,809
Yok	60	87,0	9	13,0	
*Fisher'in Kesin Testi					

*Fisher'in Kesin Testi

Araştırmada tedavi sonucu ile yaş, cinsiyet, alınan tedavi türü, risk grubu, ALL tipi, 8. Gün blast sayısı, 15. ve 33. Gün blast yüzdesi, tedavi sonucu ve SSS tutulumu arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.15). Ayrıca tedavi sonucu ile bütün translokasyonlar arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.16: Hastaların Temel Özelliklerine Göre Ortalama Yaşam Sürelerinin Karşılaştırılması

Özellik	Grup	Ortalama*	%95 GA		P
Yaş	≤59	110,6	98,0	123,3	0,375
	≥60	86,5	78,6	94,4	
Cinsiyet	Erkek	87,6	78,8	96,5	0,515
	Kız	116,0	103,2	128,7	
Tedaviden Sapma	Var	114,4	102,9	125,9	0,572
	Yok	86,7	75,1	98,3	
Tedavi Protokolü**	TRALL BFM 2000	110,3	98,2	122,4	0,591
	ALL-IC-BFM 2009	-	-	-	
	ALL-IC-BFM 2002	92,2	81,5	103,1	
Risk Grubu	SRG	127,5	116,9	138,0	0,102
	ORG	90,2	80,7	99,6	
	HRG	72,8	59,9	85,5	
Tip	PreB hücreli ALL	114,3	105,1	123,4	0,693
	T Hücreli ALL	58,3	45,1	71,5	
8. Gün PY Blast Sayısı <1000/mm ³	Evet	122,3	114,6	129,9	0,043
	Hayır	69,6	53,8	85,3	
15. Gün Blast Yüzdesi <%25	Evet	119,8	111,1	128,4	0,870
	Hayır	98,8	84,8	112,8	
Gecikme Süresi (Gün)	≤8	79,74	66,71	92,77	0,172
	≥9	122,88	109,5	136,2	

*Ortanca yaşam süreleri hesap edilemediği için ortalama yaşam süreleri verilmiştir.

**Tedavi Protokolü 2. Grupta ölen vaka olmadığı için hesaplama 1 ve 3. Grup arasında yapılmıştır.

Araştırmada 8. Gün blast sayısı 1000'in altında olanların ortalama yaşam süresi (122,3 ay); 8. Gün blast sayısı 1000'in üzerinde olanlardan anlamlı olarak fazla bulunmuştur (p=0,043). Ortalama yaşam süresi ile yaş, cinsiyet, tedaviden sapma, risk grubu, ALL tipi, 15. ve 33. Gün blast yüzdesi ve gecikme süresi arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.16). Ayrıca sağkalım süresi ile bütün translokasyonlar arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.17: Katılımcıların Bazı Özelliklerine Göre Hayatta Kalma Sürelerine Etki Eden Faktörlerin COX Regresyon Modeli İle İncelenmesi

Özellik	Grup	N	p	HR*	%95 GA	
Yaş (Ay)	≤59 (Ref)	55		1		
	≥60	53	0,148	0,287	0,053	1,556
Cinsiyet	Erkek (Ref)	61		1		
	Kadın	47	0,922	1,068	0,290	3,938
Tedaviden Sapma	Yok (Ref)	40		1		
	Var	63	0,159	0,403	0,114	1,428
Risk Grubu	SRG (Ref)	25		1		
	ORG	45	0,370	2,936	0,279	30,907
	HRG	38	0,082	6,977	0,783	62,183
Tanı	Pre B Cell (Ref)	96		1		
	T Hücreli	12	0,355	2,710	0,327	22,446
8. Gün PY Blast Sayısı <1000/mm ³	Evet (Ref)	89		1		
	Hayır	19	0,268	2,123	0,560	8,047
HR: Hazard Ratio						

Araştırmada dönemsel ölüm riskine (Hazard Ratio) etki eden değişkenler, çok değişkenli Cox Regresyon Modeli ile incelenmiştir. Dönemsel ölüm riski ile yaş, cinsiyet, tedaviden sapma, risk grubu, tanı ve 8. Gün blast sayısı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.17).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji bölümünde takip edilmekte olan, ALL tanısı alıp çeşitli tedavi protokolleriyle tedavi edilen 18 yaş ve altındaki çocukların, tedavilerinde her hangi bir gecikme olmasının prognoza etkisi incelenmeye çalışılmıştır. Araştırmamıza dahil edilen çocukların %44,4'ünün tedavilerinde, çeşitli nedenler ile zamanlamadan sapma tespit edilmiştir (Tablo 4.9). Yapılan çok değişkenli analiz sonucunda tedavide zamanlamadan sapma ile sağkalım arasında her hangi bir istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4.16). Bu sonuç rasgele çıkmış olabileceği gibi, tedavide zamanlamadan sapma ile sağkalım arasında her hangi bir farkın bulunamamış olmasının nedeni, tedaviden sapma süresinin düşük olmasının (ortanca: 8 gün) prognoza yansımamış olabileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tedavi sonucu ile zamanlamadan sapma arasında her hangi bir istatistiksel farkın çıkmamış olması da (Tablo 4.14), bu durumu destekleyen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Konu ile ilgili Koka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada⁽⁴⁵⁾, tedavide gecikme süresi ortalama değeri 21 gün iken, hastaların %13,4'ünde 1-10 gün, %55'inde 11-30 gün ve %25'inde ise 30 günden fazla olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamıza ait tedavide gecikme süresi ortancası daha düşüktür.

Çalışmamızda hastaların ortalama yaşam süresine (Overall Survival, OS), yaş, cinsiyet, uygulanan tedavi protokolü, risk grubu, ALL tipi, 15. gün blast yüzdesi ve tedavide gecikme süresi etki etmemiş iken, 8. gün blast sayısı 1000'in altında olanların OS'ı daha fazla bulunmuştur (Tablo 4.16). Ayrıca, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ölen hastaların tamamında 33. gün blast yüzdesinin %5'in üzerinde ve SSS tutulumu olduğu bulunmuştur (Tablo 4.15). Koka ve arkadaşlarının çalışmasında⁽⁴⁵⁾ ise, OS ile yaş ve risk grubu ilişkili bulunmuş iken, cinsiyet ile OS arasında ilişki bulunmamıştır. Araştırmada, 10 yaşın üzerinde olan çocuklarda 5 yıllık sağkalımın 10 yaşın altındaki çocuklardan daha düşük olduğu, HRG'daki hastaların 5 yıllık sağkalımının MRG ve SRG'den daha düşük olduğu bulunmuştur. Cinsiyet, immünofenotip ve tanı anındaki kan değerleri ile 5 yıllık sağkalım arasında da her hangi bir ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda hastaların %81,3'ünün 8. Gün blast sayısı 1000'in altında iken, Koka ve arkadaşlarının çalışmasında⁽⁴⁵⁾ bu değer %89,5 olarak

bulunmuştur. Aynı çalışmada 8. gün blast sayısı 1000'in altında olan hastaların OS'ının, bizim çalışmamıza benzer şekilde daha iyi olduğu bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde kemik iliği cevabının OS ile ilişkili olmadığı, OS ile tanı yaşı, SSS tutulumu, 64. Gün siklofosfamid dozunun atlanması arasında ilişki olduğu bulunmuştur.

Araştırmamızda, hastaların %19,3'ünde t(12;21), %4,8'inde t(1;19), %4'ünde de t(8;14) ve yine %4'ünde t(9;22) translokasyonu tespit edilmiştir. Ayrıca translokasyonlar ile tedavi sonucu, tedavide zamanlamadan sapma ve sağkalım arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır. Bu durumun, çalışmaya alınan hastalarda tespit edilen translokasyon sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Koka ve arkadaşlarının çalışmasında ⁽⁴⁵⁾ hastaların %8'inde t(12;21), %3'ünde de t(9;22) ve t(1;19) translokasyonu bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada t(12;21) translokasyonuna sahip hastaların OS'ının daha kötü olduğu bulunmuştur.

Araştırmamızda zamanlamadan en sık sapma (%29,1) protokol I faz II aşamasında olmuş iken, zamanlamadan sapmanın olduğu diğer dönemler sırasıyla Protokol I Faz I ve II arası (%21,8) ve Protokol II Faz I aşamasıdır. Tedavide zamanlamadan sapmaların nedenleri incelendiğinde ise en sık nedenler sepsis, enfeksiyon, KCFT yüksekliği ve FEN olarak bulunmuştur. Amaranto Suarez ve arkadaşlarının ⁽⁴⁶⁾ yaptığı bir çalışmada, tedavide 4 haftadan fazla gecikme olan hastaların hastalıksız geçen süreleri, tedavide 4 haftadan daha kısa gecikme olan hastaların hastalıksız geçen sürelerinden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Koka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ⁽⁴⁵⁾ ise en sık sapma Protokol M'den Protokol II'ye geçiş aşamasında (%55,6) ve Protokol I' in Faz II' sinde olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada zamanlamadan sapma nedenleri olarak FEN, hepatosteoaz, ilaç toksisitesi ve elektrolit bozukluğu olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda zamanlamadan sapma ile sağkalım arasında her hangi bir ilişki bulunmamış iken, aynı çalışmada ise sepsis nedeniyle zamanlamadan sapma olan olguların genel sağkalımlarının daha kötü olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada Protokol M'den Protokol II'ye geçerken 5 günden fazla zamanlamadan sapma olan hastaların genel sağkalımının, 5 günden az sapma olan hastalardan daha fazla olduğu bulunmuştur. Amaranto Suarez ve arkadaşlarının⁽⁴⁶⁾ yaptığı çalışmada, tedavide gecikmelerin %25'inin nedeni

enfeksiyon gibi tıbbi nedenler iken, %75'i ise tıbbi olmayan nedenler ile ilişki olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada gecikme nedenleri ile hastalıksız sağkalım arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır.

Araştırmamızda hastaların %40,7'si ORG, %37,4'ü HRG ve %20,3'ü de SRG'dadır. Ayrıca tek değişkenli analizlerde, tedaviden sapma, tedavi sonucu ve yaşam süreleri ile risk grubu arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır. Çok değişkenli sağkalım analizlerinde de risk grubu ile sağkalım arasında her hangi bir istatistiksel fark bulunmamış olsa da, çok değişkenli analiz sonucunun sınır değerlerinde ($p=0,082$) anlamsız olması, risk grubu ile yaşam süresi arasındaki ilişkinin ihtiyatlı yorumlanması gerektiğini düşündürmektedir. Daha fazla sayıda hasta ile yapılabilecek çalışmalarda risk grubu ile sağkalım arasında ilişki bulunabileceği düşünülmektedir. Koka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ⁽⁴⁵⁾ hastaların %26,9'u SRG, %56,6'sı MRG ve %16,5'i HRG olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada SRG'da protokol M'den Protokol II'ye geçişte hiçbir hasta ölmemiş iken, takiplerde 24 hastanın sadece 1'i ölmüştür. Oysa MRG/HRG'de takiplerde 71 hastanın 4'ü ölmüş iken, protokol M'den Protokol II'ye geçişte 59 hastanın 10'u ölmüştür. Risk grubu arttıkça ölüm riskinin de arttığı tespit edilmiştir.

Araştırmamızda tüm hastaların %13,7'si ölmüştür. Hazar ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada ⁽⁴⁷⁾ hastaların %17,7'sinin, Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ⁽⁴⁸⁾ %12,9'nun, Koka ve arkadaşlarının çalışmasında ⁽⁴⁵⁾ ise %19,4'ünün öldüğü tespit edilmiştir.

Araştırmamızda relaps hızı ise %8,8 olarak bulunmuştur. Koçak'ın yaptığı çalışmada ⁽⁴⁸⁾ ve Koka ve arkadaşlarının çalışmasında ⁽⁴⁵⁾, relaps hızı %13, Hazar'ın yaptığı çalışmada ⁽⁴⁷⁾ %20,4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki relaps hızı diğer çalışmalardan biraz daha düşük bulunmuştur.

Lösemili çocukların sağ kalımları yıllar içinde çok belirgin olarak artmıştır. Tedavi yoğunluğunun risk gruplarına göre düzenlenmesi, risk gruplarının çok ayrıntılı tetkiklerle iyi planlanması, destek tedavilerin artması, destek bakım ünitelerinin koşullarında iyileşme olması ve kök hücre nakil gereksinimi gösteren hastaların uygun bir şekilde belirlenip uygun donöre ulaşabilme ve nakil olabilme şanslarının artması bu konuda etkili olmaktadır. Ancak halen tekrar riski ve tekrar

nedeniyle hasta kaybı önemli bir sorundur. Hastalık tekrarında uygun risk gruplaması yapılamaması önemli olmakla birlikte günümüzde pek çok gelişmiş merkezde bu sorun aşılmıştır. Ancak planlanmış standart tedavinin tam olarak zamanında uygulanması, hastaya ait nedenlerle bazen mümkün olamamaktadır. Hasta ilişkili faktörler arasında enfeksiyonlar, ilaç duyarlılıkları nedeniyle çok ağır sitopeni, nörolojik, hepatik ve renal toksisite bulunmaktadır. Bu nedenlerle tedaviye ara verilmesi veya ilaçların tamamen protokolden çıkarılması ile relaps sıklığında artış olabileceği endişesi hekimler için çok büyüktür. Çalışmamızda, hastaların tedaviye ara vermeleri mümkün olan en kısa sürede sonlandırılarak, tedaviye tekrar hızlıca başlanması sağlanmış ve protokole zamanlamasından sapma, ilaç uygulanmasını iptal etme durumları hastalık tekrar riskinde artışa yol açmamıştır. Hastaların tedavisi sırasında verilen araların kar zarar hesabı ile yapılması ve çok gerekli durumlarda gerçekleştirilmesi ve en kısa zamanda tedavinin yeniden başlatılması önemli görünmektedir.

6. SONUÇLAR

- Araştırmamızda tedavide zamanlamadan sapma ile sağkalım arasında her hangi bir ilişki bulunamamıştır.
- Araştırmada 8. gün blast sayısı 1000'in altında olanların sağkalım süresi, 1000'in üzerinde olanlardan daha fazla bulunmuştur.
- Translokasyonlar ile tedavi sonucu, tedavide zamanlamadan sapma ve sağkalım arasında her hangi bir ilişki bulunmamıştır.
- Araştırmamızda zamanlamadan en sık sapma (%29,1) protokol I faz II aşamasında olmuş iken, zamanlamadan sapmanın olduğu diğer dönemler sırasıyla Protokol I Faz I ve II arası (%21,8) ve Protokol II Faz I aşamasıdır.
- Tedavide zamanlamadan sapmaların en sık nedenleri sepsis, enfeksiyon, KCFT yüksekliği ve FEN olarak bulunmuştur.
- Risk grubu ile yaşam süresi arasındaki ilişkinin ihtiyatlı yorumlanması gerekmektedir.

ÖZET

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARIN TEDAVİ PROTOKOLLERİNE VE ZAMANLAMASINA UYUMUNUN VE BUNUN HASTALIK SONLANIMINA ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji kliniğinde takip edilmekte olan Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) tanılı hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları göz önünde bulundurularak, tedavi protokol içeriği ve protokol zamanlamalarına olan uyumun geriye dönük olarak değerlendirilmesi ve bunun hastalık sağkalımı üzerine etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Mayıs 2005- Eylül 2013 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ünitesinde izlenen ALL tanılı çocuk hastalar üzerinde geriye dönük olarak gerçekleştirildi. Hastaların dosyaları tarandıktan sonra hastaya ait demografik, morfolojik ve klinik veriler, alınan tedavi türleri, tedavide gecikme olması ve kaç gün gecikme olduğu bilgileri kaydedildi. (Araştırma verileri SPSS 18 programında analiz edildi. Analizlerde tanımlayıcı istatistikler, ki kare, Fisher'in kesin testi, Kaplan Meier Analizi ve Cox Regresyon analizi kullanıldı. $p < 0,05$ olduğu durumlar istatistik olarak anlamlı Kabul edildi.)

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 82,2 ay olup, %58,1'i erkek hastadan oluşmaktaydı. Hastaların %87,9'u PreB Cell ALL, %40,7'si standart risk grubunda (SRG) olup, %50,8'i TRALL BFM 2000 protokolünü almaktaydı. Hastaların %81,3'ünde periferik kanda 8. Gün blast sayısı $1000/\mu\text{L}$ 'nin altında, %19,3'ünde ise $t(12;21)$ mevcut idi. Tüm hastaların %44,4'ünde tedavide zamanlamadan sapma tespit edilmiştir. Tedaviden sapmanın en sık görüldüğü aşama Protokol I Faz II aşamasıydı. Çalışmada tedavide zamanlamadan sapma ile sağkalım arasında her hangi bir fark saptanmadı. Sekizinci gün blast sayısı $1000/\mu\text{L}$ 'nin altında olan hastaların ortalama yaşam süresi daha fazla bulundu. Risk grubu ile tedaviden sapma, tedavi sonucu ve yaşam süreleri arasında her hangi bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, tedavide zamanlamadan sapma ile prognoz arasında her hangi bir ilişki bulunamamıştır. Ancak periferik kandaki sekizinci gün blast sayısı 1000'in altında olan hastaların prognozunun daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Tedavide zamanlamadan sapma ile prognoz arasındaki ilişkiyi değerlendiren prospektif araştırmaların yapılması, tedavide zamanlamadan sapma ile prognoz arasındaki ilişkiyi daha aık bir şekilde gsterebilecektir.

Anahtar Szckler: ALL, Prognoz, Tedavi, Zamanlama, Sapma, Pediatri

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF COMPLIANCE TO TREATMENT PROTOCOL SCHEDULES AND IT'S EFFECT TO DISEASE OUTCOMES IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the compliance to treatment protocol contents and protocol schedules with the demographic, clinical and laboratory characteristics of acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients retrospectively, and to determine the effect on survival of disease.

Materials and Methods: The study was held retrospectively among the pediatric patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, which had been followed in Ege University Pediatric Hematology Unit between May 2005 and April 2013. After receiving the files of the patients, demographic, morphological and clinical data, types of treatment, delay in treatment and schedules were recorded. In analysis, descriptive statistics, chi-square, Fisher's exact test, Kaplan-Meier analysis and Cox regression analyzes were used. In instances, which $p < 0.05$, was considered statistically significant.

Results: The average age of the patients were 82.2 months, consisting 58,1% male patients. 87.9% of the patients were PreB Cell ALL, 40,7% were standart risk group (SRG), 50,8% were receiving TRALL BFM 2000 protocol. In 81.3% of the patients, blast count in peripheral blood was below 1000/ μ L at day 8. And in 19.3%, t(12; 21) was present. Deviations from treatment schedule were detected in 44.4% of all treated patients. Most frequent deviations from treatment were in Protocol I Phase II stage.

No relationship was found in this study, between survival and deviation in timing of treatment. Average life expectancy was found higher in patients with less than 1000/ μ L blasts in peripheral blood at day 8 of treatment. No relationship was found between risk groups, treatment outcomes, deviations from the treatment and life

expectancy. No relationship was found, between deviations from the treatment timing and prognosis in this study. However, it was concluded that, patients with less than 1000/ μ L blasts, have better prognosis. The prospective studies evaluating the relationship between treatment outcomes and deviation in treatment schedules, can show the relationship between deviations from treatment schedule and prognosis more clearly.

Keywords: ALL, Prognosis, Treatment, Timing, Deviation, Pediatrics

KAYNAKLAR

1. World Health Organization, Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014, Geneva. "Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility.
2. Soycan LY. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL). Anak S, Aydoğan G, Çetin M et al (eds). Pediatrik Hematoloji. İstanbul Tıp Kitabevi, 1.Baskı, İstanbul, 2011; 597-610
3. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:83.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanseri İstatistikleri Ankara, 2015. (<http://kanser.gov.tr/Dosya/kayitcilik/2011Caistatistikleri.pdf>) Erişim Tarihi: 01.09.2015
5. Cancer Statistic Review, 1973-1999. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2000. P.467
6. Tekgündüz E, Demir M, Akpınar S. Prognostik Faktörler Işığında Akut Lenfoblastik Lösemi UHOD 2010; 20(1): 57-66
7. Ching-Hon Pui. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT editors. Williams Hematology 2006. 7th ed. McGraw-Hill Companies, Inc.USA.
8. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2004;350:1535-1548
9. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/results_merged/sect_28_childhood_cancer.pdf) Erişim Tarihi: 08.09.2015
10. Poplack DG, Morgolin. Management of common cancers of childhood. In: Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology I. Philadelphia: Saunders, 1997:409-504.

11. Lanzkowsky P. Editors. Leukemias. San Diego: Academic press,1999: 359-411.
12. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia In: Oski FA, Nathan DG editors. Hematology of Infancy and Childhood II. Philadelphia; Saunders, 1993:1249-1353.
13. Henderson ES. Acute Leukemia: General considerations, in Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA editors. Hematology 4 ed. McGraw Hill Publishing Company 1991: 236-251.
14. Bennett J. M, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for the classification of the acute leukemias.Br J Haematol 1976; 33: 451-458.
15. Mathe G, Rappaport H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization. Geneve 1976.
16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Fladrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C, French - American-British (FAB) Cooperative Group: The Morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. Br J Heamatol 1981; 47: 533-561.
17. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Eden OB, Richards SM. The French American British morphological classification of childhood lymphoblastic leukemia and its clinical importance. J Clin Pathol 1986; 39: 998-1002
18. Miller DR, Krailo M, Bleyer WA. Prognostic implications of blast cell morphology in acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Study Group. Cancer Treat Rep 1985; 69: 1211-1221.
19. Berg AD, Bartram CR, Basso G. Minimal requirements for the diagnosis classification and evaluation of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the BFM Family Cooperative Group. Med Ped Oncol 1992;20:497-503.

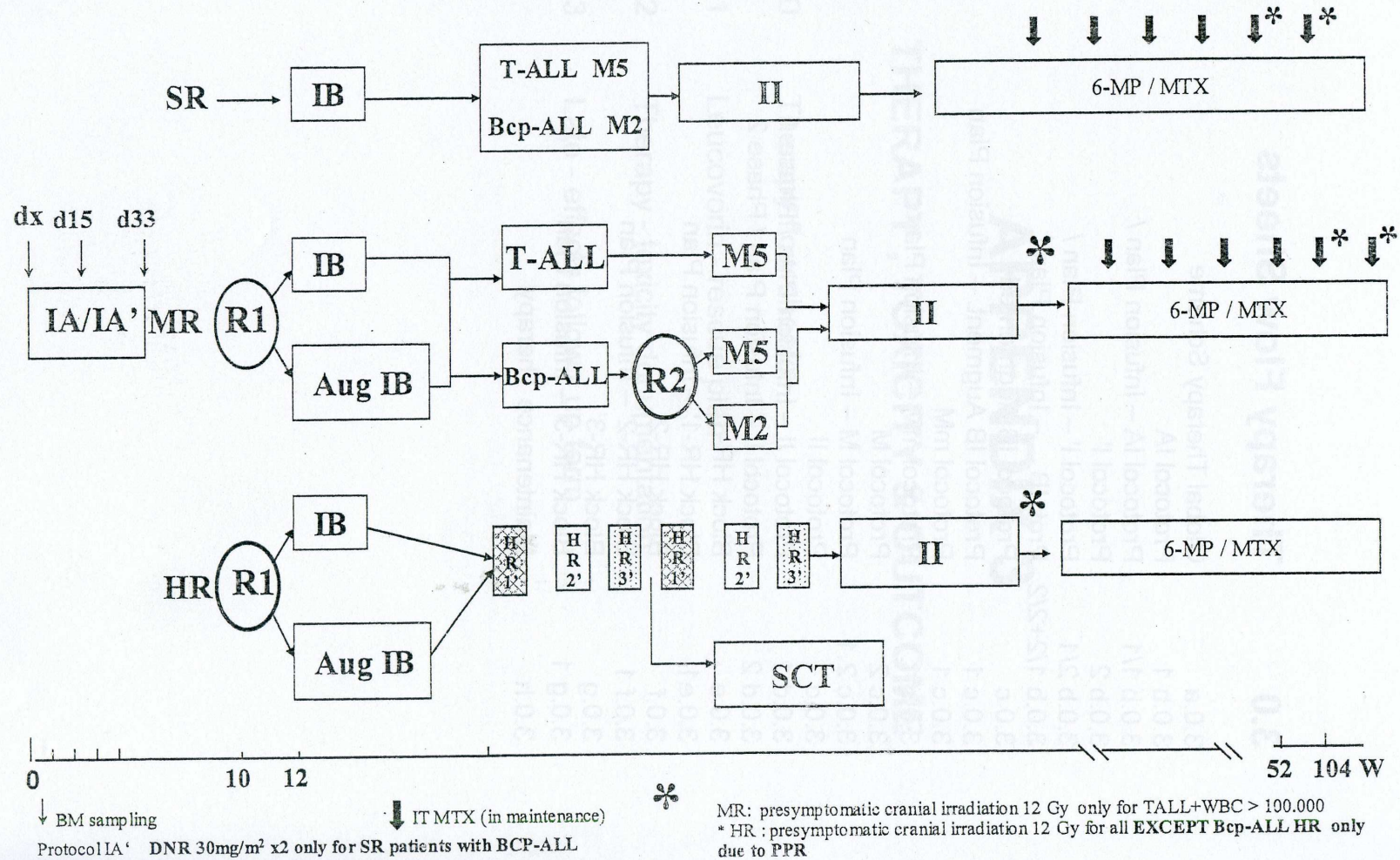
20. Korsmeyer SJ, Arnold A, Bakshi A, Ravetch JV, Sienbenlist U, Sharrow SO, et al: Immunoglobulin gene rearrangement and cell surface antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of T-cell and B-cell precursor origins. *J Clin Invest* 1983; 71: 301- 313.
21. Sklar J, Weiss LM. Applications of antigen receptor gene rearrangements to the diagnosis and characterization of lymphoid neoplasms. *Ann Rev Med* 1988; 39: 315-334.
22. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1996;14:18-24.
23. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;371:1030-1043.
24. Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukemia subtypes: second report of the Collaborative Group Study. *Leukaemia* 1993; 7: 27-34
25. Bhatia S, Robinson LL. Epidemiology of Leukemia in Childhood. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood VI* th ed. Saunders 2003: 1081-1100.
26. Greaves MF, Alexander FE: An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? *Leukemia* 1993; 7: 349-360.
27. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, et al (eds): *International Incidence of Childhood Cancer*, IARC Scientific Publications No.87. Lyon, IARC, 1988.
28. Linet MS, Devesa SS: Descriptive epidemiology of childhood leukemia. *Br J Cancer* 1991; 63:424-429.
29. Stiller CA, McKinney PA, Bunch KH, et al: Childhood cancer and ethnic group in Britain: A United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) study. *Br J Cancer* 1991; 64: 543-548.

30. Linet MS *et al.* Interpreting epidemiological research: lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics* 2003; 112:218-232
31. Smith M: Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Immunother* 1997; 20: 89-100.
32. Groves FD, Gridley G, Wacholder S, *et al*: Infant vaccinations and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in the USA. *Br J Cancer* 1999; 81: 175-178.
33. Auvinen A, Hakulinen T, Groves F: Haemophilus influenza type B vaccination and risk of childhood leukaemia in a vaccine trial in Finland. *Br J Cancer* 2000; 83: 956-958.
34. Shu XO, Gao YT, Brinton LA, *et al*: A population-based case-control study of childhood? Leukemia in Shanghai. *Cancer* 1988; 62: 635-644.
35. Peridou E, Trichopoulos D, Dessypris N. Infant leukemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 1996; 382: 352-353.
36. Parkin DM, Clayton D, Black RC. Childhood Leukemia in Europe after Chernobyl. 5 year follow up. *Br J Cancer* 1996; 73: 1006-1011.
37. Ross JA, Davies SM, Potter JD. Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiologic* 1994; 16: 243-272
38. Rinsky RA, Smith AB, Hornung R. Benzene and leukemia. *N Med* 1987; 316: 1044-1050
39. Leiss JK, Savitz DA: Home pesticide use and childhood cancer: A case-control study. *Am J Public Health* 1995; 85: 249-252.
40. Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, *et al*: Childhood leukaemia and parent' occupational and home exposures. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 39-46.
41. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006;354:166-178.

42. Woo HY, Kim DW, Park H, Seong KW, Koo HH, Kim SH. Molecular cytogenetic analysis of gene rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Korean Med. Sci.* 2005; 20; 36-41.
43. Akçay A, Ağaoğlu L. Akut lenfoblastik lösemi: tedavi. Aydoğan G, İrken G, Öztürk G, Yeşilipek MA, Çetin M, Anak SS (Editörler). *Pediyatrik hematoloji*'de. 1. Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık;2011.s.611-22.
44. Soycan LY. TR ALL-BFM 2000. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2007;1:63-70.
45. Koka A, Saygın C, Uzunaslın D, Ozdemir N, Apak H, Celkan T. A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Prognostic predictors and interruptions during protocol. *Leukemia Research* 38 (2014) 699–705
46. Suarez A, Pina M, Nichols-Vinueza DX, Lopera J, Rengifo L, Mesa M, et al. A Strategy to Improve Treatment-Related Mortality and Abandonment of Therapy for Childhood ALL in a Developing Country Reveals the Impact of Treatment Delays. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:1395–1402.
47. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: factors influencing treatment and outcome: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32(8):e317–22.
48. Kocak U, Gursel T, Kaya Z, Aral YZ, Albayrak M, Keskin EY, et al. ALL-BFM 95 treatment in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia—experience of a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(2):130–40.

ALL IC-BFM 2009 : TREATMENT

Version approved after Glasgow on October 2008



EKLER

Ek 1: ALL IC-BFM 2009 Tedavi Protokolü

Weight= _____ Kg Height= _____ cm
BSA = _____ m²

ALL IC-BFM 2009 Protocol 1A

Center _____
Name : _____
DOB : _____



PRED po 60 mg/m²/d = _____

VCR iv 1,5 mg/m²/d = _____
(maximum : 2.0 mg)

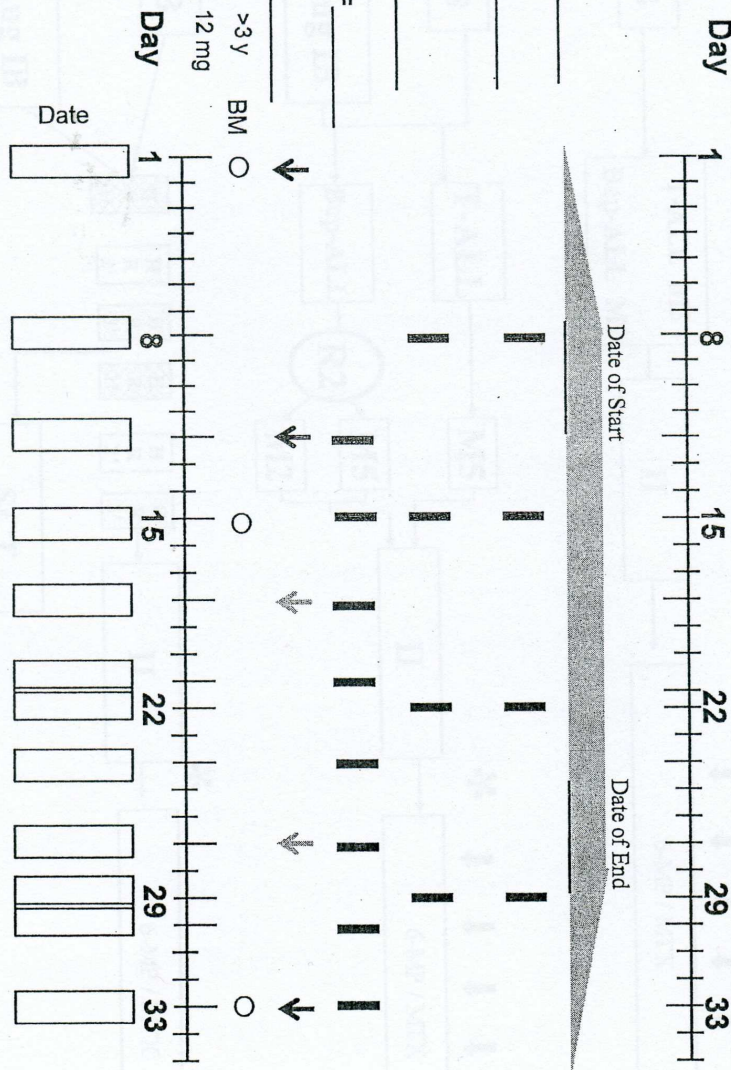
DNR iv 30 mg/m²/d = _____

L-ASP pi (1h) 5000 U/m²/d = _____

MTX IT = _____

Dose age-adapted <1 1 2 >3y BM ☐ ☐
6 8 10 12 mg

Day 33: Remission?
☐ Yes
☐ no > 5% blasts in BM
Blasts in CSF
Mediastinal tumor
>30% initial size



If CNS-2 or CNS-3 status, o/traumatic LP: additional MTX on day 18/27

Dose modification? Cytostatic agents added or omitted? Yes-No
Description of modification(s) and reason(s)

Weight= _____ Kg Height= _____ cm
 BSA = _____ m²

ALL IC-BFM 2009 Protocol 1A *

Center _____
 Name : _____
 DOB : _____



PRED po 60 mg/m²/d = _____

VCR iv 1,5 mg/m²/d = _____
 (maximum : 2.0 mg)

DNR iv 30 mg/m²/d = _____

L-ASP pi (1h) 5000 U/m²/d = _____

MTX IT = _____
 Dose age-adapted <1 1 2 >3 y

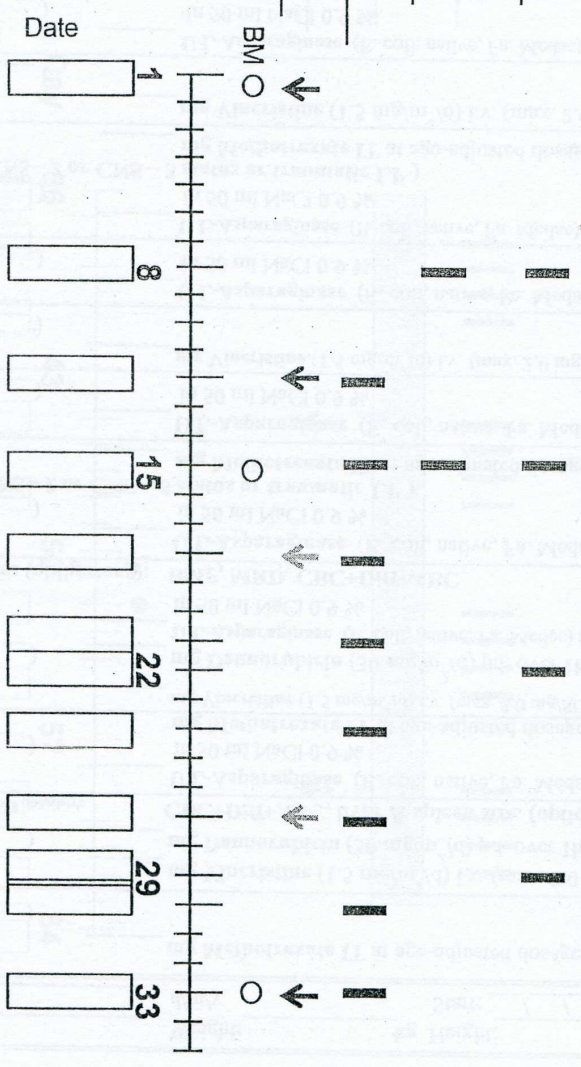
6 8 10 12 mg

Day 33: Remission?
 Yes ☐ no ☐

> 5% blasts in BM
 Blasts in CSF
 Mediastinal tumor
 >30% initial size

Date of Start

Date of End



If CNS-2 or CNS-3 status, orthotatic LP: additional MTX on day 18/27

Dose modification? Cytostatic agents added or omitted? Yes-No
 Description of modification(s) and reason(s)

BSA = _____ m²

DOB: _____

55

ALL IC-BFM 2009 Protocol mM

Weight= _____ Kg Height= _____ cm
BSA = _____ m²

Center _____
Name : _____
DOB : _____

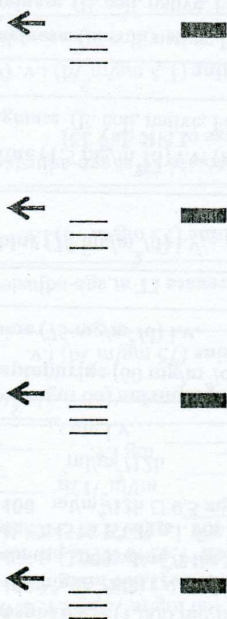
6-MP po (56d) 25 mg/m²/d = _____
(in evening, on empty stomach, w/o milk)

MTX pi (24h) 2000 mg/m²/d = _____
(10% in 0.5 h, 90% in 23.5 h)

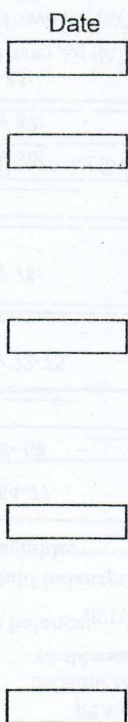
LCV-Rescue 15 mg/m² iv at h: 42, 48, 54

MTX IT = _____

Dose age-adapted <1 1 2 >3 y
6 8 10 12 mg



BM ☐



Dose modification? Cytostatic agents added or omitted? Yes-No
Description of modification(s) and reason(s)

ALL IC-BFM 2009 Protocol M

Weight= _____ Kg Height= _____ cm
BSA = _____ m²

Center _____
Name : _____
DOB : _____

6-MP po (56d) 25 mg/m²/d = _____
(in evening, on empty stomach, w/o milk)

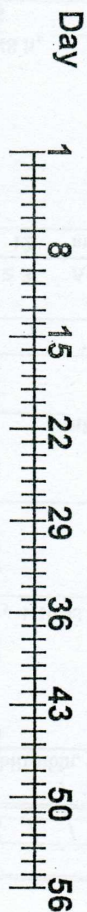
MTX pi (24h) 5000 mg/m²/d= _____
(10% in 0.5 h, 90% in 23.5 h)

LCV-Rescue 15 mg/m² iv at h: 42, 48, 54

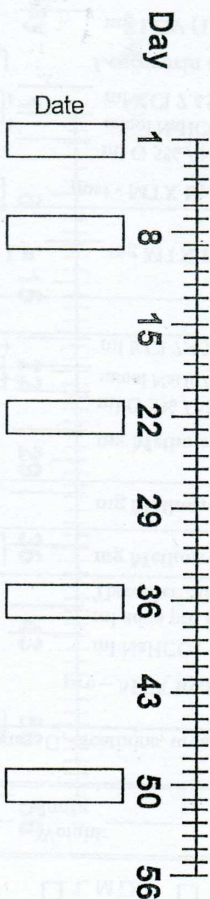
MTX IT = _____

Dose age-adapted <1 1 2 >3 y
6 8 10 12 mg

Dose modification? Cytostatic agents added
or omitted? Yes-No
Description of modification(s) and reason(s)



BM ○ ↓ ↓ ↓ ↓



Date

1 MTX

MTX (umol/l) CF-Rescue (mg)
24h _____
36h _____
42h _____
48h _____
54h _____
Extended rescue ☐ Yes ☐ No
Until hour _____

2 MTX

MTX (umol/l) CF-Rescue (mg)
24h _____
36h _____
42h _____
48h _____
54h _____
Extended rescue ☐ Yes ☐ No
Until hour _____

3 MTX

MTX (umol/l) CF-Rescue (mg)
24h _____
36h _____
42h _____
48h _____
54h _____
Extended rescue ☐ Yes ☐ No
Until hour _____

4 MTX

MTX (umol/l) CF-Rescue (mg)
24h _____
36h _____
42h _____
48h _____
54h _____
Extended rescue ☐ Yes ☐ No
Until hour _____

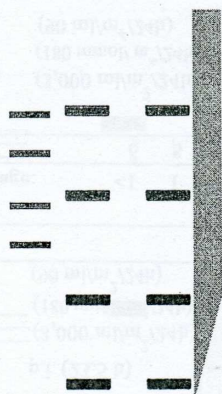
Day 36 43 50 57 64 71 78 85 92

Weight= _____ Kg Height= _____ cm
BSA = _____ m²

ALL IC-BFM 2009 Protocol II

Center _____
Name : _____
DOB : _____

Day 1 8 15 22 29 36 43 49



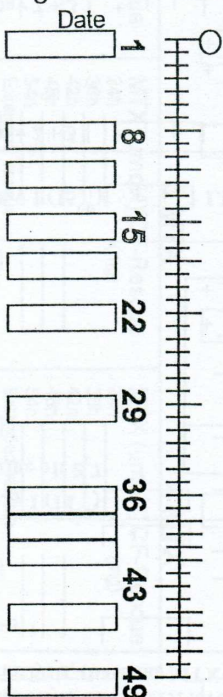
Start of 6-MP/MTX: _____

DEXA po/iv 10 mg/m²/d = _____
VCRA iv 1.5 mg/m²/d = _____
(maximum : 2.0 mg/SD)
DOXA po (1h) 30 mg/m²/d = _____
L-ASP pi (1h) 10000 U/m²/d = _____
CPM pi (1h) 1000 mg/m²/d = _____
(Mesna 400 mg/m² iv x 3 at 0.4, 8 h)
ARAC iv 75 mg/m²/d = _____
6-TG po 60 mg/m²/d = _____
MTX IT = _____
Dose age-adapted <1 1 2 >3 y
6 8 10 12 mg

BM

↘ If CNS-positive: additional MTX IT onday 1 & 18

Dose modification? Cytostatic agents added or omitted? Yes-No
Description of modification(s) and reason(s)



Cranial radiotherapy
☐ No
☐ Yes, from: _____
till: _____
Total dose: _____ Gy
Fractions(n): _____

Weight=_____ Kg Height=_____ cm
BSA = _____ m²

ALL IC-BFM 2009 Block HR-1

Center _____
Name : _____
DOB : _____

Day 1 2 3 4 5 6

DEXA po/iv 20 mg/m²/d = _____

VCR iv 1.5 mg/m²/d
(maximum : 2.0 mg/SD) = _____

HD-MTX pi (24h) 5000 mg/m²/d = _____

LCV-Rescue iv 15 mg/m²
x3 (h 42, 48, 54) = _____

CPM pi (1h) 200 mg/m²/d = _____
(Mesna 70 mg/m² iv x 3 at 0; 4; 8 h)

HD-ARAC pi(3h)2000 mg/m²/d = _____

L-ASP pi (2h) 25000 U/m²/d = _____

MTX /ARA/PRED IT ** = _____

Dose by age

12	30	10 mg	>3y
10	26	8 mg	2 <3y
8	20	6 mg	1 <2y
6	16	4 mg	<1y

Day 1 2 3 4 5 6

BM ○ ↓

** If prednisone not available, use dexametasone (see table 16)

Data before start of block

Patient in remission? ☐ Yes ☐ No

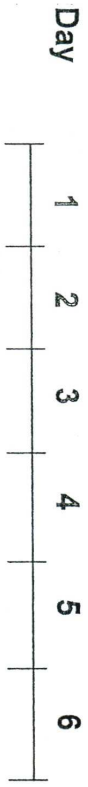
Dose modification? Cytostatic agents added or omitted? Yes-No
Description of modification(s) and reason(s)

MTX (umol/l)	CF-Rescue (mg)
24h _____	_____
36h _____	_____
42h _____	_____
48h _____	_____
54h _____	_____
Extended rescue	
☐ Yes	
☐ No	
Until hour	

Weight= _____ Kg Height= _____ cm
BSA = _____ m²

ALL IC-BFM 2009 Block HR-2

Center _____
Name: _____
DOB: _____



DEXA po/iv 20 mg/m²/d = _____

VDS iv 3 mg/m²/d = _____
(maximum : 5 mg/SD)

HD-MTX pi (24h) 5000 mg/m²/d = _____

LCV-Rescue iv 15 mg/m² x3 (h 42, 48, 54) = _____

IFO pi (1h) 800 mg/m²/d = _____
(Mesna 300 mg/m² iv x 3 at 0, 4, 8 h)

DNR pi(24h) 30 mg/m²/d = _____

L-ASP pi (2h) 25000 U/m²/d = _____

MTX /ARA/PRED IT ** = _____

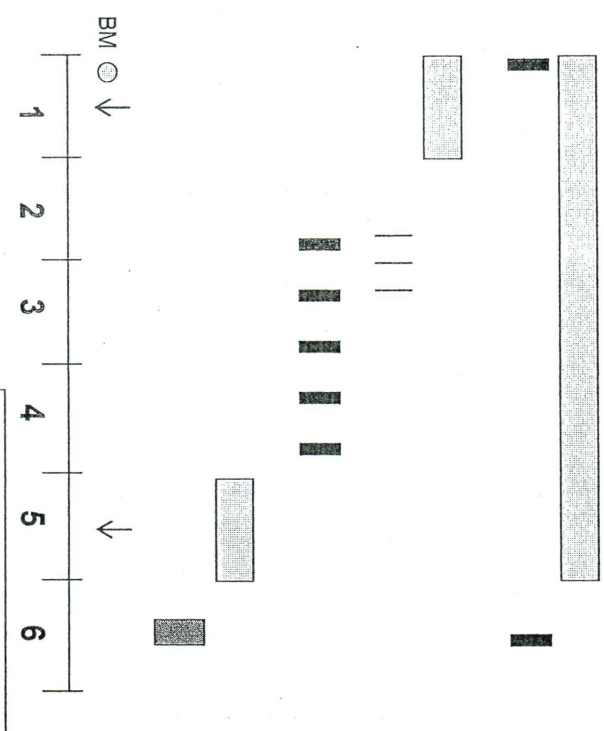
Dose by age

12 30 10 mg >3y
10 26 8 mg 2 <3y
8 20 6 mg 1 <2y
6 16 4 mg <1y

** If prednisone not available, use dexametasone (see table 16)

Data before start of block
Patient in remission? ☐ Yes ☐ No

Dose modification? Cytostatic agents added or omitted? Yes-No
Description of modification(s) and reason(s)



MTX (umol/l)	CF-Rescue (mg)
24h _____	_____
36h _____	_____
42h _____	_____
48h _____	_____
54h _____	_____
Extended rescue	_____
☐ Yes	☐ No
Until hour	

Weight= _____ Kg Height= _____ cm
BSA = _____ m²

ALL IC-BFM 2009 Block HR-3

Center _____
Name : _____
DOB : _____

Day



DEXA po/iv 20 mg/m²/d

= _____



HD-ARA pi (3h) 2000 mg/m² x4 = _____



VP-16 pi (1h) 100 mg/m² x5 = _____



L-ASP pi (2h) 25000 U/m²/d = _____



MTX/ARA/PRED IT ** = _____



Dose by age

Day

12	30	10 mg	>3y
10	26	8 mg	2 <3y
8	20	6 mg	1 <2y
6	16	4 mg	<1y

1 2 3 4 5 6

** If prednisone not available, use dexametasone (see table 16)

Data before start of block
Patient in remission? ☐ Yes ☐ No

Dose modification? Cytostatic agents added or omitted? Yes-No
Description of modification(s) and reason(s)

ALL IC-BFM 2009 : Maintenance Therapy

Cycle N°. Name. DOB Weight: kg Height: cm BSA: m²

										
										
Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

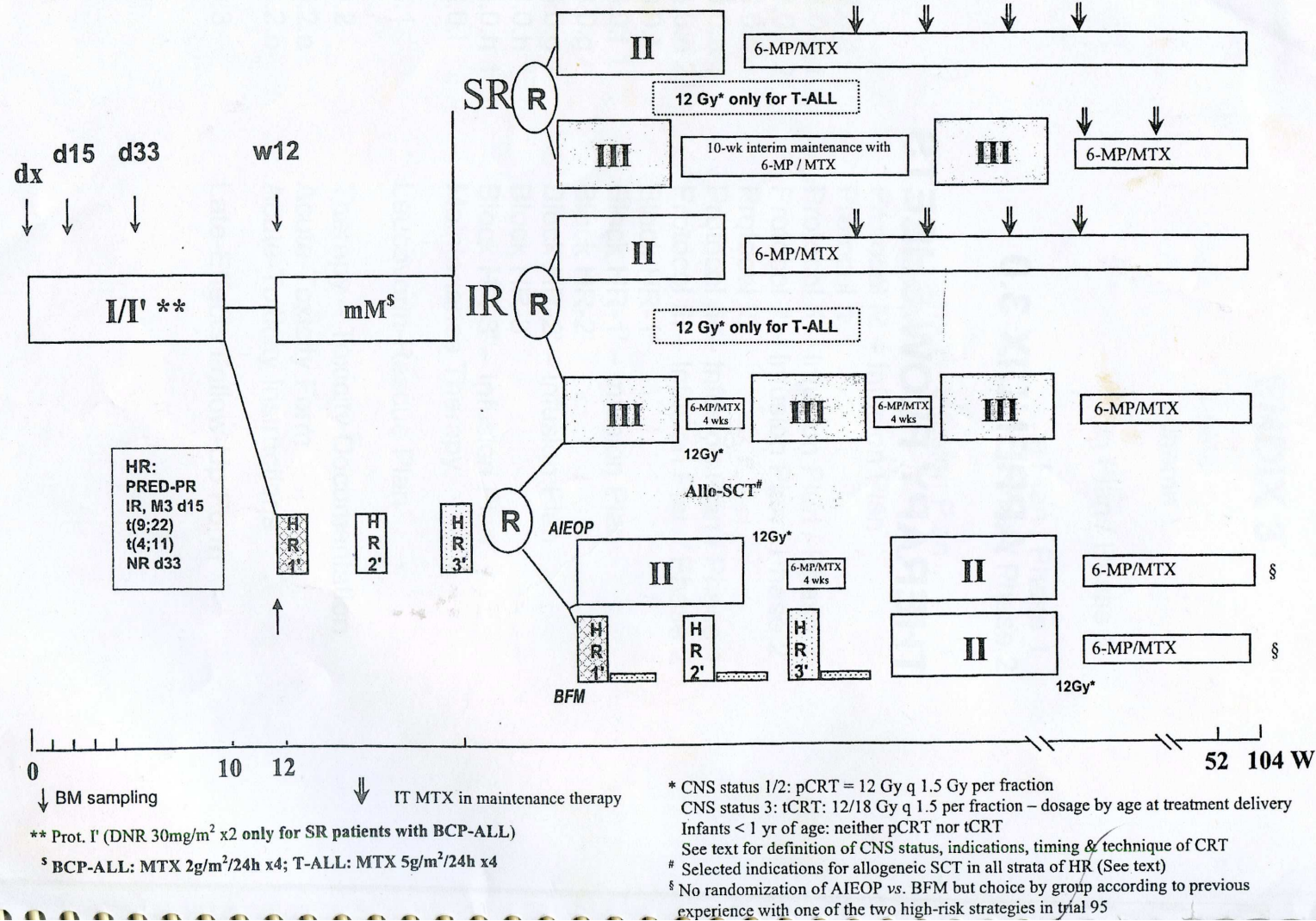
Date										
MTX mg/wk										
6-MP mg/d										
WBC µL										
Hg g/dL										
PLT µL										
iv ATB (n days)										
RBC transf (n)										
PLT transf (n)										
Fracture (? wk)										
Osteonecrosis (yes/no)										

TM/PM/SMZ 5/25 mg/kg po
3 consecutive days per week
Dose: / mg
Day: / /

Blood chemistry:

ALT U/L	
AST U/L	
Bili µmol/L	
ALP U/L	
Creat µmol/L	

ALL IC-BFM 2002

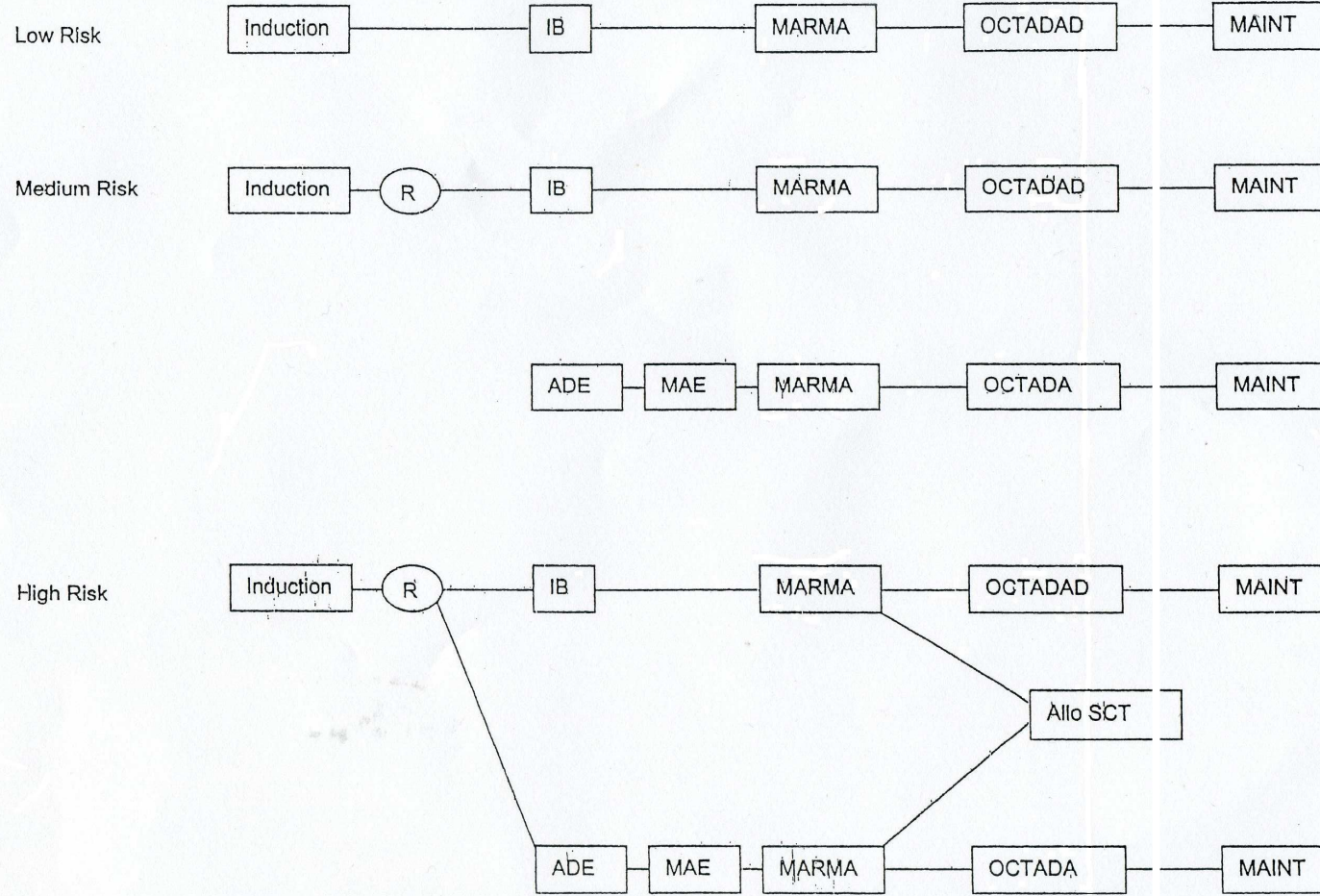


Ek.2: ALL IC-BFM 2002 Tedavi Protokolü

Ek.3: TRALL BFM 2000 Tedavi Protokolü



INTERFANT-06



SKION-versie 01 (april 2006)

Ek 4: İnfant ALL' de Kullanılan Tedavi Protokolü

Ek 5: Etik Kurul Onayı



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR
Tel: 0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 21 34
e-mail: aetikk@mail.ege.edu.tr www.aek.med.ege.edu.tr



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Lenfoblastik Lösemili Hastaların Tedavi Protokollerine ve Zamanlamasına Uyumunun ve Bunun Hastalık Sonlanımına Etkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Deniz Yılmaz KARAPINAR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	FAZ 4 ☐
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

ASLI GİBİDİR
TÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.04.2015	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 15-3/6	Tarih: 08.05.2015			
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, dosya /görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları kapsamında değerlendirilmiş ve araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Ayşenur OKTAY				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayşenur OKTAY Başkan	Radyodiagnostik	EÜ. Tıp Fakültesi Radyoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	[İmza]
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	[İmza]
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	[İmza]
Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN Üye	Çocuk Nörolojisi	EÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	[İmza]
Prof. Dr. Abdullah SAYINER Üye	Göğüs Hastalıkları	EÜ. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	[İmza]

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA [İmza]	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 1/2
---	----------------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 15- 3/6				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyofizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yard. Doç. Dr. Gülsün AYGÖRMEZ UĞURLUBAY Üye	Ceza Hukuku	Gediz Üniversitesi Hukuk Fakültesi	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Üye	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Dr. Özlem EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Serbest	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİDİR
EÜTF Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
--	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Lenfoblastik Lösemili Hastaların Tedavi Protokollerine ve Zamanlamasına Uyumunun ve Bunun Hastalık Sonlanımına Etkisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Deniz Yılmaz KARAPINAR		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

ASLI GİBİDİR
EÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.04.2015	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 15-3/6	Tarih: 08.05.2015		
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, dosya /görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif arşiv taramaları kapsamında değerlendirilmiş ve araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu oy birliği ile karar verilmiştir.			

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Ayşenur OKTAY				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayşenur OKTAY Başkan	Radyodiagnostik	EÜ. Tıp Fakültesi Radyoloji AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN Üye	Çocuk Nörolojisi	EÜ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Abdullah SAYINER Üye	Göğüs Hastalıkları	EÜ. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 1/2
---	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 15- 3/6				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Murat PEHLİVAN Üye	Biyofizik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yard. Doç. Dr. Gülsün AYGÖRMEZ UĞURLUBAY Üye	Ceza Hukuku	Gediz Üniversitesi Hukuk Fakültesi	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Üye	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Uzm. Dr. Özlem EKER Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Serbest	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

ASLI GİBİDİR
EÜTF Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ayşenur OKTAY	İMZA 	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	Sayfa 2/2
--	----------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------	--------------

EK 6: ÖZGEÇMİŞ FORMU

Adı - Soyadı : Senem BÜLENT ERDEM

Ünvanı : Uzmanlık Öğrencisi (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları)

Doğum Yeri ve Tarihi : Tekirdağ, 22.08.1985

Yabancı Dil : İngilizce, Almanca

Ev Adresi : Mevlana Mahallesi, 1722 Sokak, No: 37, Gencerler Sitesi, K:5 D: 18, Bornova- İZMİR

İş Adresi : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Bornova - İZMİR

Telefon : 0539 694 15 14

EĞİTİM ALDIĞI KURUMLAR :

1991-1992 : Özel Tekirdağ Koleji

1992-1996 : Tekirdağ Namık Kemal İlkokulu

1996 - 2003 : Tekirdağ Anadolu Lisesi

2003 - 2010 : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Lisans Eğitimi

2011- : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Uzmanlık Eğitimi

ÇALIŞTIĞI KURUMLAR VE GÖREVLERİ :

2010 Eylül – 2011 Eylül : Tekirdağ Süleymanpaşa (Merkez İlçe) Toplum Sağlığı Merkezi

2010 Eylül - : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Araştırma Görevlisi Doktor