

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ SONRASI
REMİSYONDA OLAN 7-12 YAŞ ARASI ÇOCUKLARIN BİLİŞSEL
DURUM, FİZİKSEL KAPASİTE VE GÜNLÜK YAŞAM
AKTİVİTELERİNİN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ELİF KELEŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ÜLKER KOÇAK

**ANKARA
TEMMUZ - 2017**

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

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ SONRASI
REMİSYONDA OLAN 7-12 YAŞ ARASI ÇOCUKLARIN BİLİŞSEL
DURUM, FİZİKSEL KAPASİTE VE GÜNLÜK YAŞAM
AKTİVİTELERİNİN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ELİF KELEŞ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÜLKER KOÇAK

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
25.01.2016 tarih ve 2016-2/15 sayılı kararı proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
TEMMUZ - 2017

KABUL VE ONAY

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:../../2017

BAŞKAN

İmza

Unvanı, Adı ve Soyadı

Gazi Üniversitesi

ÜYE

İmza

Unvanı, Adı ve Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı, Adı ve Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı, Adı ve Soyadı

TEŞEKKÜR

Tezin oluşturulması sırasında eşsiz bilgi birikimini, özverisini, sabrını ve yol göstericiliğini hiç esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ülker KOÇAK'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aysun BİDECİ başta olmak üzere uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım anabilim dalımızın tüm öğretim üyelerine,

Tezimin oluşturulması ve değerlendirilmesinde beni bilgileriyle destekleyen sayın Doç. Dr. Bülent ELBASAN ve Doç. Dr. Şebnem SOYSAL ACAR'a

İstatistik analiz çalışmalarında büyük bir özveri gösteren ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. DİLEK EKİCİ'ye

Beraber çalışmaktan her zaman zevk aldığım tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak sonsuz sabırları ve destekleri için tüm aileme ve yetişmemde emeği olan bütün değerli hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Saygılarımla

Dr. Elif KELEŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Tanım.....	4
2.3. Sınıflandırma	4
2.3.1. Morfolojik Sınıflandırma.....	5
2.3.2. İmmünolojik Sınıflandırma	7
2.3.3. Sitogenetik ve Moleküler Sınıflandırma	8
2.4. Epidemiyoloji ve İnsidans	9
2.5. Etyoloji	9
2.5.1. Çevresel Faktörler	9
2.5.2. Viral Enfeksiyonlar	11
2.5.3. Genetik Faktörler.....	11
2.5.4. İmmün Yetmezlik.....	12
2.6. Klinik Bulgular	12
2.6.1. Hematolojik Anormallikler	13
2.7. Prognostik Faktörler	14
2.7.1. Lökosit Sayısı ve Yaş	15
2.7.2. Genetik Değişiklikler.....	17
2.7.4. İmmünofenotip	20
2.7.5. Irk ve Etnik Köken	20
2.7.6. Tedavi Yanıtı ve Minimal Rezidüel Hastalık.....	20

2.8. Tedavi	21
2.8.1. İndüksiyon	22
2.8.2. Santral Sinir Sistemi Koruyucu Tedavi	25
2.8.3. Postindüksiyon Tedavi	27
2.9. Tedavi Sonuçları	28
2.9.1. Tedavinin Geç Etkileri	29
2.9.2. Nörobilişsel Etkiler	29
2.9.3. Büyüme.....	31
2.9.4. Osteopeni/Osteonekroz.....	32
2.9.5. Obezite.....	32
2.9.6. Kardiyotoksosite.....	32
2.9.7. İnfertilite	33
2.9.8. İkincil Malign Neoplaziler	33
2.9.9. Psikososyal Etkiler	34
2.9.10. Motor Sistem Etkiler	34
2.10. Yaşam Kalitesi Kavramı.....	35
2.10.1. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Kanser Modülü; 5-7 Yaş ve 8-12 Yaş Çocuk Ve Ebeveyn Modülü (Ek-2):.....	37
2.11. WeeFIM (Wee Functional Independence Measure for Children) (Ek-3).....	38
2.12. Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlik Testi (BOMYT-2) (Ek-4)	40
2.13. Raven Progresif Test Matrisleri (Ek-5)	41
2.14. Okuma, Yazma, Matematik Becerileri Değerlendirme Formu	43
2.14.1. Okuma Testi (OT)	46
2.14.2. Okuma Hatalarının Belirlenmesi	46
2.14.3. Okuduğunu Anlama Becerisinin Ölçülmesi	47
2.14.4. Yazma Testi (YT).....	47
2.14.5. Matematik ve Aritmetik Beceri Testi	48
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER	49
3.1. Yöntem	49
3.1.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri	50

3.1.2. Dışlama Ölçütü	50
3.2. İstatistik Değerlendirme Yöntemleri	50
3.3. Gereçler	51
4. BULGULAR.....	54
4.1. WeeFIM Sonuçları	55
4.2. Yaşam Kalitesi İle İlgili Sonuçlar	57
4.3. Bruninks-Osersky Motor Yeterlilik Testi-Kaba Motor Beceriler İle İlgili Sonuçlar	64
4.3.1. BOMYT Toplam Skor Sonuçlarının Sınır (Cut-Off) Değerinin Tahmini.....	72
4.4. Raven Skoru İle İlişkili Sonuçlar.....	72
4.5. Okuma Hatalarıyla İlgili Sonuçlar.....	77
4.6. Yazma Hatalarıyla İlgili Sonuçlar	77
4.7. Okuma Yazma ve Matematik Güçlüğü İle İlgili Sonuçlar (Tablo 24).....	79
5. TARTIŞMA.....	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	98
7. KAYNAKLAR	100
8. ÖZET	127
9. SUMMARY	130
10. EKLER	133
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	133
EK-2: PEDİATRİK YAŞAM KALİTESİ ENVANTERİ ÇOCUKLAR İÇİN EBEVEYN RAPORU (8-12 YAŞ).....	135
EK-3: BRUİNİNKs-OSERETSKY MOTOR YETERLİK TESTİ KISA FORM ALT BOYUTLARI (129).....	141
EK-4: FONKSİYONEL BAĞIMSIZLIK ÖLÇEĞİ (WeeFIM).....	151
EK-5: RAVEN PROGRESİF TEST MATRİSLERİ	158
11.ÖZGEÇMİŞ.....	159

KISALTMALAR

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
FAB	: Fransız Amerikan İngiliz
EGIL	: Avrupa Lösemi İmmünolojik Sınıflama Grubu
MIC	: Morfolojik, İmmünolojik ve Sitogenetik
CALLA	: Common ALL Antijen ya da CD10
TdT	: Terminal deoksinükleotidil Transferaz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
PAS	: Periyodik Asit Schiff
B-ALL	: B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi
T- ALL	: T hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi
Gy	: Gray
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni(Human Leukocyte Antigen)
OSK	: Olaysız Sağ Kalım
COG	: Çocuk Onkoloji Grubu (Children's Oncology Group)
MRD	: Minimal Rezidüel Hastalık
HKHN	: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
PEG	: Polietilen Glikol
IT	: İntratekal
MTX	: Metotreksat
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
6-MP	: Merkaptopürin
BFM	: Berlin Frankfurt Münster
IV	: İntravenöz
MR	: Manyetik Rezonans
DTI	: Diffüz Tensor Görüntüleme
fMR	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

- PedsQL** : Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçeği (Pediatric Quality of Life Inventory)
- WeeFIM** : Wee Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçeği (Functional Independence Measure for Children)
- BOMYT-2** : Bruininks – Osereretsky Motor Yeterlilik Testi İkinci Versiyonu
- RSPM** : Raven Progresif Test Matrisleri
- ÖÖG** : Özgül Öğrenme Güçlüğü
- DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	Hematolojik Malignitelerin İmmüfenotipik Belirteçleri	5
Tablo 2.	ALL’li Hastalarda Prognostik Faktörler	15
Tablo 3.	ALL’de Genetik Özellikler İyi ve Kötü Prognoz	18
Tablo 4.	Çocukluk Çağı ALL’lerine Eşlik Eden Genetik Değişiklikler.....	19
Tablo 5.	Hastaların Yaşlarına Göre Sosyodemografik Özellikleri	54
Tablo 6.	Hastaların Anne, Babalarının Sosyodemografik Özellikleri	55
Tablo 7.	WeeFIM Alt Boyut Ortalamaları.....	56
Tablo 8.	WeeFIM Alt Boyut Ortalamaları ile Remisyonadaki Ay arasındaki İlişki.....	57
Tablo 9.	Anne Baba Eğitim Durumu, Aile Geliri ile Yaşam Kalitesi Belirleyicileri Arasındaki İlişki	57
Tablo 10.	PedsQL 3.0 Çocuk Ölçeği ile Yaşam Kalitesi Ortalamaları	58
Tablo 11.	PedsQL 3.0 Ebeveyn Ölçeği ile Yaşam Kalitesi Ortalamaları	59
Tablo 12.	Remisyonda Geçirilen Aya Göre Hasta ve Ebeveynlerin Yaşam Kalitesi ve Alt Boyutlarıyla Arasındaki Farklar.....	61
Tablo 13.	PedsQL Total Çocuk Skoru ve Alt Gruplar ile Total Ebeveyn Skoru ve Alt Grupları Arasındaki İlişki	63
Tablo 14.	Hasta ve Sağlıklı Çocukların Bruninks-Oseretsky Motor Yeterlilik Testi Kısa Formu Kaba Motor Beceri Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	67
Tablo 15.	Hasta ve Sağlıklı Çocukların Bruninks-Osersky Kaba-İnce Motor Sonuçlarının Karşılaştırması.....	68
Tablo 16.	Hasta ve Sağlıklı Çocukların Bruninks-Osersky İnce Motor Beceri Sonuçlarının Karşılaştırması	70
Tablo 17.	BOMYT Total Skorun Remisyonadaki Ay, WeeFIM Total Skor PedsQL Çocuk ve Ebeveyn Skoru, Raven Skoru İle Arasındaki İlişkinin Analizi	71

Tablo 18. Yaşına Uyumlu ve Uyumsuz Olan Çocukların Raven Skoru Karşılaştırması	73
Tablo 19. Normal ve Hasta Kız Çocuklarının Raven Skorlarının Karşılaştırması	73
Tablo 20. Normal Ve Hasta Erkek Çocuklarının Raven Skorları Karşılaştırması	74
Tablo 21. Remisyonadaki Ay İle Raven Skoru, Okuma Yazma Becerileri Arasındaki Regresyon Analizi Sonuçları	76
Tablo 22. Remisyonadaki Çocukların Okuma Hatalarıyla İlgili Sonuçları.....	77
Tablo 23. Remisyonadaki Çocukların Yazma Hatalarıyla İlgili Sonuçları	78
Tablo 24. Okuma Yazma ve Matematik Güçlüğü İle İlgili Sonuçlar	80
Tablo 25. Matematik Güçlüğü Olan ve Olmayan Çocukların Yaşam Kalitesi ve Raven Skorlarının Karşılaştırılması	80

1. GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağıının en sık görülen kanseridir ve dünya çapında çocukluk çağı kanserlerinin % 26,8'ini oluşturur (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 4900 çocuk ALL tanısı almaktadır. ABD'deki yıllık insidansı 20-50/1000000'dir (2). Ülkemizde ise 50/1.000.000'dir (3). 2 ve 5 yaş arasında en yüksek oranda görülmektedir (2).

Hastalar genellikle solukluk, ateş, kanama, peteşi, kemik ve ekstremitte ağrısı ile başvurur. Ancak akut olarak yaşamı tehdit eden hemoraji veya solunum sıkıntısıyla da ortaya çıkabilir. Asemptomatik çocukta rutin periferik kan sayımı sırasında saptanabilir. ALL'de kemik iliği ve periferik kanda malign blastik hücre infiltrasyonunun yanı sıra herhangi bir dokuda da blastik hücre infiltrasyonu olabilir. İlk tanı anında % 30-50 arasında hepatosplenomegali ve lenfadenopati eşlik eder (4).

Pediyatrik ALL'li olguların iyileşme oranları 1950'lerde yüzde 0 iken; günümüzde % 90'a ulaşmıştır (5). Aktif kemoterapötik ajanların geliştirilmesiyle birlikte bireysel doz hesaplaması, kombinasyon rejimleri ve destek bakımlarında gelişmelerle yaşam oranları artmıştır. Hastaların tedaviye uyumu, tedaviye iyi yanıt alınması, relaps riskinin fazla olduğu hastalarda kemoterapinin yoğunlaştırılması da iyileşme olasılığını artırmıştır (6). Tedavi başarısının artması ve sağ kalım oranlarının yükselmesiyle birlikte kısa ve uzun dönem morbidite önem kazanmış olup ve en az düzeye indirilmesi hedeflenmektedir. Kısa ve uzun dönem morbiditenin değerlendirilmesi için yaşam kalitesi ölçümleri gündeme gelmiştir (7). Yaşam kalitesi; hastanın içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi

doğrultusunda, kendi amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri açısından yaşamdaki durumu ile ilgili algı olarak tanımlanmaktadır (8). Sağlık ilişkili yaşam kalitesi ise hastanın fiziksel, duygusal, mental ve sosyal davranışlar bakımından iyilik halini kapsayan çok boyutlu bir kavram olup, bir hastalığın ve tedavisinin yarattığı etkilerin hasta tarafından algılanışı olarak tanımlanmaktadır (9). Ülkemizde ALL tanısı ile hastalıksız olarak izlenen çocukların yaşam kalitesine yönelik geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamız remisyonda olan ALL hastalarında akut lenfoblastik lösemiye özgü yaşam kalitesini; yaşam kalitesinin diğer bileşenlerle ilişkisini görmek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmamızda ALL tedavisi sonrası remisyonda olan 7-12 yaş arası çocukların sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerinin, nörobilişsel durumlarının, fiziksel kapasitelerinin ve günlük bağımsız yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza akut lenfoblastik lösemi tedavisini tamamlayıp remisyonda olan, şu anki yaşı 7-12 arasında çocuklar alınmıştır. Hastalarımızın 7-12 yaş grubunda seçilmesinin nedeni; hastalığın en sık 2-5 yaş arasında görülüyor olması ve remisyon dönemindeki çocukların okula başlama, hastalık ve tedavi süresince izole olduğu sosyal yaşama tekrar dönme dönemini değerlendirmek ve durum saptaması yapabilmek içindir. Hastalarımızın kansere özgü yaşam kalitesi ölçeği ile mevcut yaşam kaliteleri değerlendirilmiştir. Kullanılan yaşam kalitesi ölçeğinin jenerik değil hastalığa özgü olması nedeniyle yaşam kalitesi ölçeği için sağlıklı çocuklardan olan kontrol grubu oluşturulmamıştır.

Bu doğrultuda çalışmamızda, remisyonda olan ALL'li çocuk hastalarda, yaşam kalitesi, fiziksel ve bilişsel kapasite remisyon üzerinden geçen zaman ve çocuk ve aile özellikleri göz önüne alınarak araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Löseminin tarihçesi 200 yıl öncesine uzanmaktadır. 1811'de Peter Cullen, açıklanamayan süte benzer kanı olan bir hastayı splenik akutus olarak tanımlamıştır. Alfred Velpeau, 1825'de lösemi ile ilişkili semptomları tanımlamış ve kan damarlarında püy gördüğünü söylemiştir. Alfred Donné, 1844'te beyaz kan hücrelerinin olgunlaşmasında duraklama olduğunu saptamış, John Bennett, 1845'te pürülan lökositlerin mikroskopik birikimine dayanarak hastalığı lökositemi olarak adlandırmıştır. Aynı yıl, Rudolf Virchow beyaz ve kırmızı kan hücreleri arasındaki dengenin tersine döndüğünü söyleyerek hastalığı 1847'de leukämie olarak tanımlamıştır (10).

2.2. Tanım

Kelime anlamı 'kanda beyazlaşma' olan lösemi, lenfoid veya myeloid öncül hücrelerin klonal ekspansiyonu, neoplastik hücrelerin kemik iliği ve diğer dokularda periferik kanda birikmesiyle karakterize ve tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanan geniş bir hastalık grubudur (4).

2.3. Sınıflandırma

Çocukluk çağı lösemileri akut veya kronik olarak sınıflandırılır. Akut lösemi immatür hematopoetik öncül hücrelerin, kronik lösemi ise olgun kemik iliği elemanlarının klonal ekspansiyonu sonucu oluşmaktadır. Konjenital lösemi ise hayatın ilk 4 haftası içinde ortaya çıkan hastalığı tanımlamaktadır. Çoğalan hücreler

morfolojik, sitokimyasal, immünolojik ve sitogenetik özelliklerine göre başlıca iki ana sınıfa ayrılır; akut myeloid lösemi (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL). Myeloid orijinli hücreler miyeloperoksidaz ve Sudan Black B ile boyanır, periodik asit Schiff boyası ile boyanmaz (11). İmmunolojik özellikleri ise içerdikleri yüzey belirteçlerine göre belirlenir (Tablo 1).

Tablo 1. Hematolojik Malignitelerin İmmünfenotipik Belirteçleri (11)

Genel CD45	B Hücreli CD19 CD20 CD22 CD79a PAX5 Kappa/Lambda
Myeloid CD13 CD15 CD33 CD117	T Hücreli CD2 CD3 CD5 CD7 CD4/CD8
Myelomonositik CD14 CD64 CD163	İmmatür Hücreli TdT CD34
Megakaryosit CD41 CD61	

2.3.1. Morfolojik Sınıflandırma

Hücre boyutu, nükleus-sitoplazma oranı, nükleus şekli, nükleolus sayı ve belirginliği, sitoplazmik boyanma özelliği, sitoplazmik granüllerin varlığı, sitoplazmik vakuollerin belirginliği ve nükleer kromatinin karakteri gibi kriterler

kullanılarak ALL hücrelerini morfolojik olarak sınıflandırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (12, 13). Bu çalışmalarda teknik zorluk ya da anlamlı klinik korelasyon olmaması nedeniyle başarıya ulaşamamıştır (14, 15). Fransız, Amerikan ve İngiliz (FAB) Kooperatif Çalışma Grubu tarafından öne sürülen bir sistem kabul edilmiştir. Kemik iliği aspirasyon preparatlarının morfolojik incelenmesiyle, hücrelerin büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmanın bazofili derecesi esas alınarak lenfoblastlar üç gruba ayrılmıştır (16, 17).

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

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 vakuolizasyon vardır. Çekirdek yuvarlak, sınırları düzenlidir. Çekirdekçik büyük ve belirgin olup veziküller içerir. Bu hücrelerde mitoz sıklığıdır. L3, Burkitt lenfomasının lösemik şekli olarak kabul edilmektedir.

Geçmiş yıllarda ALL’de FAB morfolojisinin remisyon indüksiyonu, hastalıksız sağ kalım ile toplam sağ kalım süresi için belirgin bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (16, 18, 19). Ancak modern ve yoğun kemoterapi

protokollerinin kullanılmasıyla günümüzde L1 ve L2 morfolojideki lenfoblastlar prognostik önem taşımazken L3 en kötü prognoza sahiptir (12, 20).

Akut lösemide; hücre yüzey antijenleri ve sitogenetiğin öneminin fark edilmesi ve FAB sınıflamasının yeterli olmadığının gözlenmesi, akut lösemi immünolojik sınıflamalarını (MIC ve EGIL) gündeme getirmiştir (21).

2.3.2. İmmünolojik Sınıflandırma

Lösemik lenfoblastlar bazen spesifik morfolojik ve sitokimyasal özelliklerden yoksun olabildiğinden immünofenotipleme tanısal değerlendirmede önemlidir. Lösemi tanısını koymak ve immünolojik alt gruplar arasında ayrım yapabilmek için bir antikor paneli kullanılmaktadır. Bu panel spesifik işaretleyiciler içermelidir.

İmmünolojik sınıflandırmaya göre ALL dört tipe ayrılır:

Erken pre - B hücreli ALL: Lenfoblastlar CD 10 (CALLA) adı verilen membran antijeni taşır. Membran ve intrasitoplazmik immünglobulin ile T hücre antijenleri yoktur. Terminal deoksinukleotidil transferaz (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 immünglobulin taşır. TdT pozitifdir ve çocukluk dönemi ALL'lerinin % 20'sini oluşturur. Kemik iliği ve santral sinir sisteminde (SSS) 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 negatiftir ve FAB L3 morfolojik özelliklerini gösterir. Burkitt lenfomasına özgü kromozom anomalileri taşıyabilir. Çocuk ve erişkin ALL'lerinin % 1-2'sini oluşturur. SSS tutulum insidansı daha yüksek, tedaviye yanıt kötü ve sağ kalım süresi kısadır.

T hücreli ALL: Lenfoblastlar T hücresine özgü yüzey antijenleri ve koyun eritrositleri için reseptör taşır. CD 10 (CALLA) genellikle negatif, TdT pozitif, PAS genellikle negatiftir. Asit fosfataz boyasıyla pozitif reaksiyon verirler. Çocuk ve erişkin ALL'lerinin % 10-15'ini oluşturur. Bir yaş altında ve 50 yaş üstünde seyrek görülür. Çoğunlukla erkeklerde yüksek lökosit sayısı ile birliktedir. Hastaların % 50-60'ında mediastinal kitle vardır ve SSS tutulumu diğer ALL tiplerinden daha yüksektir. Geleneksel tedaviyle remisyon süresi kısadır (16, 22).

2.3.3. Sitogenetik ve Moleküler Sınıflandırma

Lösemide gözlenen sitogenetik anormalliklerin biyolojik ve prognostik önemi vardır. Lösemi sitogenetiğinin öneminin anlaşılması, lökomogenezin çeşitli mekanizmalarını anlamak için moleküler metodların kullanılması ve böylece prognostik öneme sahip spesifik sitogenetik anormallikler gösterilmesiyle sonuçlanmıştır (11).

Çocukluk çağı ALL'lerinin % 25-30'unda hiperdiploidi gözlenmektedir ve prekürsör B hücrelilerde ve düşük lökosit sayısı olan süt çocuklarında hiperdiploidi daha sıklıkla görülmektedir (23). Yüksek hiperdiploidi olan ALL hastalarından trizomi 4, 10 ve 17 olanlarda daha iyi prognoz beklenmektedir (24, 25).

Translokasyonlar en sık izlenen yapısal anomali olup; B-ALL’lerde en sık görülen translokasyon t(12;21)(p13;q22)’dur ve iyi prognozla ilişkilidir (11).

2.4. Epidemiyoloji ve İnsidans

ALL çocukluk çağının en sık görülen kanseridir. Bütün çocukluk çağı kanserlerinin 1/4’ü ve çocukluk çağı lösemilerinin % 72’sidir. ABD’de yılda 4900 çocuk her yıl ALL tanısı almakta olup pik insidansı 2-5/100.000’dir (2). Ülkemizde ise 50/1000000’dir (3). En sık 2 ile 5 yaş arasında tanı almaktadırlar (2). ALL, erkeklerde kızlara göre 1.1-1.4 kat fazladır (4).

2.5. Etyoloji

Lösemilerin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir.

2.5.1. Çevresel Faktörler

Kronik kimyasal maruziyet erişkinlerde AML gelişimi ile yakın ilgiliyken; ALL’de kimyasal maruziyetin çocukluk çağı lösemisi oluşumuyla ilişkisi oldukça azdır (26). Pre ve postnatal parental sigara içimi, DNA hasarına yol açarak ALL gelişimi için artmış risk oluşturur (27). Postnatal ev boyası maruziyetinin, poliklorinil bifenil, kimyasallarla pestisit kullanımının da ALL gelişimiyle ilişkisi olduğu gösterilmiştir (28-30). Bu maruziyetlerin ne düzeyde çocukluk çağı ALL insidansını etkilediği ile ilgili sonuçlar çelişkilidir (11).

İyonizan radyasyon da çocukluk çağı lösemilerine neden olmaktadır. Japonya’da 2. Dünya savaşı sırasında atom bombası patlaması sonrasında lösemi sıklığının arttığı bilinmektedir. Lösemi görülme riski doz ilişkili olup patlamaya en yakın olanlarda en yüksektir. Bir Gy’den daha yüksek dozda maruziyeti olanlarda, lösemi görülme olasılığı dozla doğrusal ilişkilidir. Maruz kalınan yaşa göre; çocukluk çağında maruziyet var ise ALL, erişkin dönemde maruziyet var ise AML görülmektedir (11).

Atom bombasına maruz kalan hamile kadınların in utero radyasyona maruz kalan çocuklarında lösemi insidansında artış görülmemiştir. Bu deneyim özellikle ilk trimesterde tanısal amaçlı radyasyona maruz kalanlarda artmış lösemi insidansı görülmesi ile çelişkilidir. Alternatif görüntüleme teknolojilerinin gelişmesiyle rutin prenatal işlemlerde radyasyon kullanımının azaltılması sonucu in utero radyasyon maruziyeti lösemi riskini artıran bir faktör olarak görülmemektedir. Terapötik radyasyon da akut lösemi gelişim riskiyle ilişkilidir. Buna karşın hangi düzeyde radyasyonun lösemi riskini ne kadar artırdığıyla ilgili kesin bilgi mevcut değildir (11).

Elektrik ve manyetik alanlar ile ilgili geniş çaplı araştırmalar yapılmamış olmasına karşın; radyofrekans maruziyeti kanser ile ilişkili olası risk faktörü olarak gösterilmektedir (31). Radyo vericisine 2 km yakınlıkta yaşayanların çocukluk çağı lösemisi için 2 kat risk taşıdığı ve istatistik olarak bu etkinin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir (32). Elektromanyetik alan maruziyetinin kesin etkileri bilinmese de maruziyet durumunda çocukluk çağı lösemisi açısından yakın izlem gerektiği önerilmektedir (11).

2.5.2. Viral Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonların lösemi patogeneğinde olası rolüne yönelik araştırmalar sürmektedir. Endüstrileşmiş toplumlarda 2-5 yaşta pik insidans görölmesi, bu dönemde immun sistem gelişirken viral enfeksiyonların onkojenik etkisine daha duyarlı olunmasıdır. Viral enfeksiyonların tetiklediği lösemi gelişiminde etkili olduğu düşünölmektedir. Her iki hipotez, löseminin genetik olarak duyarlı bireylerde yaygın enfeksiyonlara karşı anormal bir immün yanıt sonucu ortaya çıkabileceğini önermektedir. Greaves ve arkadaşları, bebek ve çocukların erken yaşta enfeksiyonlara maruz kalmalarının "immünolojik açıdan naif" olan immun sistemde malign transformasyona neden olabileceğini ileri sürmüştür (33). Erken çocukluk döneminde gündüz bakım hizmetine devam etmenin lösemi gelişimine karşı koruyucu olduğuna dair önemli kanıtlar bu hipotezi desteklemektir. ALL'den korunma düzeyi, sosyal irtibatların sayısı ve sıklığı ile orantılı olabilir (34, 35) Her iki teori de, ALL gelişiminin, çocukluk çağında yaygın enfeksiyöz maruziyete olağandışı bir yanıt olarak ortaya çıkabileceğini öne sürmektedir (11).

2.5.3. Genetik Faktörler

Down sendromu, nörofibromatosis tip 1, ataksi telenjiektazi, Bloom sendromu, Schwachman Diamond Sendromu, Fanconi aplastik anemisi, Nijmegen kırık sendromu gibi bazı genetik sendromlar, Langerhans hücreli histiositozis, Klinefelter ve Bardet Biedl sendromları lösemiye yatkınlığın artmasıyla ilişkilidir (4).

2.5.4. İmmün Yetmezlik

Wiskott-Aldrich sendromu, konjenital hipogammaglobulinemi ve ataksi telenjiiektazi gibi konjenital immün yetmezliklerde lenfoid malignite görülme olasılığı artmaktadır. İmmüspresif ilaçları kronik kullanan hastalarda da lenfoid malignite görülme olasılığı artmaktadır (11).

Bağışıklık sisteminin anormallikleri, yeni tanı konmuş ALL hastalarında sık görülür. Hastaların % 30'unda anormal derecede düşük serum immünoglobülin seviyeleri mevcuttur. Bu tür anormalliklerin löseminin nedeni veya sonucu olup olmadığı belirsizdir (36). Benzer şekilde, bağışıklık sistemi anormallikleri tedaviden sonra da devam edebilir, ancak tedavinin etkileri ile hastalık etkisinin anlaşılması zor olabilir. Enfeksiyon riski veya komplikasyonlarına ek olarak, anormal bağışıklık durumunun lökomogeneizde bir faktör olması yanında, prognoz üzerinde önemli bir etkisinin de nüks duyarlılığı ve/veya gelişimi olduğu düşünülmektedir (36).

2.6. Klinik Bulgular

Akut lenfoblastik löseminin en önemli klinik belirti ve bulguları; kemik iliği veya diğer organların lösemik hücrelerce infiltrasyonu ve ekstramedüller hastalık bulgularının yayılımıyla kendini gösterir. Tipik bulgu ve semptomlar normal hematopoezin bozulmasından kaynaklanan anemi, trombositopeni ve nötropeni ile ilişkili klinik bulgular olarak kendini gösterir. Solukluk, yorgunluk, kemik ağrısı,

peteşi, purpura, kanama ve ateş sıklıkla mevcuttur. Ekstramedüller lösemik hücrelerin yayılımıyla lenfadenopati, hepatosplenomegali sıklıkla eşlik eder. Hepatosplenomegali hastaların 2/3'ünde semptomsuz olarak görülür; lenfadenopati de sıklıkla ağrısız olarak jeneralize veya lokalize görülmektedir (11).

Santral sinir sistemi bulguları ilk tanı anında çok nadir olarak görülmektedir. İlk tanı anındaki klinik özellikler ve laboratuvar bulgularının prognostik önemi bulunmaktadır (11). Oküler, üriner, mesane, meme, pankreas gibi ekstramedüller bölge tutulumları ve endokrinolojik tutulum bulguları nadir olarak görülmektedir (37, 38). Bu bölgelerdeki tutulumlar tanı sırasında, relaps veya tedaviye refrakter hastalarda görülebilir (11).

Akut lenfoblastik lösemi ile ilişkili semptomların görülmesi günlerden aylara kadar değişebilir. Sıklıkla anoreksiya eşlik eder. Kemik ağrısı da sıklıkla uzun kemikleri etkilemekte olup periosteum ve kemikteki lösemik infiltrasyondan kaynaklanmaktadır. Yürümeyi reddetme, kemikte hassasiyet gibi bulguların juvenil romatoid artrit ve osteomyelitten ayırt edilmesi gerekir. ALL'li hastalarda kemik ağrısı bazen tamamen normal periferik kan sayımı bulgularıyla birlikte olup tanı konulmasında gecikmeye neden olabilir. Düz x-ray grafilinde ve T2 ağırlıklı MR'da lösemik hatlar görülmesi tanının doğrulanmasında yardımcı olmaktadır. Ancak tanı için kemik iliği aspirasyonu yapılması gerekir (11).

2.6.1. Hematolojik Anormallikler

Tanı anında ALL'li hastaların yaklaşık yarısında $10.000/\text{mm}^3$ üzerinde, % 20'sinde ise $50.000/\text{mm}^3$ üzerinde artmış lökosit sayısı bulunur. Tanıda lökosit

sayısı yüksekliği, ALL'de en önemli prognostik faktörlerden biridir. Nötropeni (<500 granülosit/mm³) yaygın olup ciddi enfeksiyon riski artışı ile ilişkilidir. Anemi tanı anında (hemoglobin <10 g/dL), hastaların yaklaşık % 80'inde görülür. Anemi şiddetli olsa bile, genellikle normokrom normositik olup retikülosit sayısı düşüktür. Çoğu hastada trombositopeni görülür ve yaklaşık % 75 olguda trombosit sayısı 100.000/m³'den azdır. Kanama şiddeti ve derecesi trombositopeni derecesi ile ilişkilidir. Trombosit sayıları 20.000/mm³'den az olsa bile ateş ve enfeksiyon eşlik etmediği sürece kanama nadirdir.

2.7. Prognostik Faktörler

Tanı anındaki klinik ve laboratuvar özellikler yanı sıra indüksiyon tedavisine erken yanıt oranı da prognostik değere sahiptir. Bu tür faktörlerin tanımlanması, modern tedavi protokollerinin tasarımı ve analizi için gerekli hale gelmiştir. Hastaları, prognostik faktörler temelinde farklı risk gruplarına sınıflandırmak ve buna göre tedavi şekillendirmek çağdaş bir uygulamadır. Çocukluk çağı ALL'sinin önemli prognostik özellikleri arasında ilk tanı anındaki lökosit sayısı, tanı yaşı, cinsiyet, ırk ve etnisite, genetik değişiklikler, immünofenotip, ekstramedüller hastalık ve tedavi yanıtı bulunmaktadır (Tablo 2). Geçmişte, organomegali ve lenfadenopati, mediastinal kitle varlığı, başlangıçtaki hemoglobin ve trombosit sayısı, FAB morfolojik sınıflaması, myeloid antijenlerin birlikte ekspresyonu, serum immünglobülin düzeyi ve HLA tipi gibi çeşitli prognostik faktörler kullanılmıştır. Modern, yoğun tedavi olanaklarıyla, bir zamanlar önemli prognostik özellik kabul edilen birçok klinik ve laboratuvar bulgu

önemini kaybetmiştir. Ayrıca, kooperatif çalışma gruplarının farklı tedavi rejimlerinde, sonuçları etkileyen, farklı prognostik faktörler de bildirilmektedir (11).

Tablo 2. ALL’li Hastalarda Prognostik Faktörler (11)

ALL’li Hastaların Prognozu ile İlişkili Faktörler
Yaş
Tanı anındaki beyaz küre sayısı
Cinsiyet
İrk ve Etnik Köken
İmmünofenotip
Ploidi
Sitogenetik
Tedavi yanıtı
Beslenme durumu

2.7.1. Lökosit Sayısı ve Yaş

Başlangıçtaki lökosit sayısı ve tanı yaşı geleneksel olarak hastanın risk sınıflandırması için en güvenilir ölçüttür. Farklı kooperatif çalışma grupları, farklı risk grubu yönelimli tedaviler için farklı kriterler uygulamasına karşın; lökosit sayısı ve tanı anındaki yaş pek çok çalışma grubu tarafından belirlenmiş ortak bir prognostik faktör olarak kabul görmektedir (39).

B-ALL'deki başlangıç lökosit sayısı ile sonuç arasında doğrusal bir ilişki vardır, bu farklılık T-ALL'de gözlenmemesine rağmen, daha yüksek lökosit sayıları kötü prognoz ile ilişkilidir (40). NCI Roma kriterleri, başlangıç lökosit sayısı $\geq$

50.000 hücre olan hastaları (ALL'li çocukların yaklaşık % 20'si) yüksek riskli ve < 50.000 hücre olanları da standart risk olarak tanımlamıştır. Bazı lökosit sayıları için biyolojik temel belirsizdir, ancak bazı biyolojik özellikler ile lökosit sayısı arasında kesin ilişkiler vardır. T-ALL'li hastalar ve t(4; 11) olan bebekler başlangıçta genellikle yüksek lökosit sayısına sahiptir (11).

NCI Roma kriterlerine göre, hastaların <1 yaş ve ≥ 10 yaş üstü olması kesin olarak kötü prognoz kriteridir. 10 yaş üzerindeki hastalarda, tanı alınan yaş arttıkça prognoz kötüleşmektedir (41). İnfant ALL'de (1 yaş altında) prognoz, 3 aydan küçük bebeklerde en kötüdür (Olaysız sağ kalım-OSK % 30'un altında) (42). Bebeklerde tanı anında yüksek lökosit sayısı, SSS tutulumu, MLL geni oluşumu, tedaviye yavaş yanıt alınması kötü prognostik özellikler olup MLL geni yeniden düzenlenmesi olan bebekler en kötü prognoza sahiptir (5, 11, 43, 44).

2.7.2. Genetik Değişiklikler

ALL tekrar eden genetik sayısal ve yapısal anormalliklerle karakterizedir, bunların birçoğu önemli prognostik etkiye sahiptir (11) (Tablo 3).

Genetik anormallikler, ALL'nin biyoloji ve tedavisini anlamakta çok önemlidir (45, 46). Lökogenezin moleküler temelleri, hematopoietik proliferasyon, farklılaşma ve apoptozu kontrol eden anahtar düzenleyici süreçlerin değiştirilmesiyle ilişkilidir. Bu durum hücre sinyal yollarındaki belirli kinaz ve diğer proteinlerin aktivite veya ekspresyonunu etkileyen mutasyonların, proto-onkogenlerin anormal ekspresyonu veya baskılayıcı genlerin susturulması ve kromozomal translokasyonlarla kodlanmış transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu gibi çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir (47).

Pediyatrik ALL'de hücrel onkogenin düzenlenmesi ve işlevinde değişikliğe neden olan çok sayıda kromozom değişikliği ortaya çıkar (11). ALL'de bildirilen genetik değişiklikler, hem kromozom sayısı olarak (ploidi) hem de yapısal yeniden düzenlemeler içerir (Tablo 4) (11).

Tablo 3. ALL’de Genetik Özellikler İyi ve Kötü Prognoz (4, 5)

Kromozomal anomali	Sıklık (%)	Moleküler bulgu	İlgili özellikler	OSK % (5 yıllık)	Prognoz
B-öncül hücreli ALL Hiperdiploidi DNA indeksi > 1.16 t(12;21)(p12-13;q22)	27 20 21-24	? TEL-AML1	B-öncül, 1-10 yaş, düşük lökosit sayısı B-öncül, 1-10 yaş, pseudodiploidi	80-90 85-90	İyi İyi
B-öncül hücreli ALL t(9;22)(q34;q11)	3-4	BCR/ABL	B-öncül, ileri yaş, hiperlökositoz	25-35	Kötü
B-öncül hücreli ALL t(4;11)(q21;q23), diğer 11 q23 translokasyonları	2	MLL/AF4	CD10(-), süt çocuğu, hiperlökositoz	10-35	Kötü
B-öncül hücreli ALL Hipodiploidi, yakın haploidi	1	?	Yok	20-30	Kötü
B-öncül hücreli ALL t(1;19)(q23;p13.3)	5-6	E2A/PBX1	Pre-B, pseudodiploidi, hiperlökositoz	70-80	Kötü
T-hücreli ALL t(1;14)(p34;q11) ve TAL 1 del	3	TAL 1	CD10 (-), erkek, hiperlökositoz	60-70	İyi

OSK: Olaysız sağ kalım

Tablo 4. Çocukluk Çağı ALL'lerine Eşlik Eden Genetik Değişiklikler (11)

Kromozomal Anormallik	Gen Bölgesi B-ALL	Görülme Sıklığı(%)
t(12;21)(p13;q22)	ETV6-RUNX1	22
t(1;19)(q23;p13)	TCF3-PBX1	6
t(17;19)(q22;p13)	HLF-TCF3	<1
t(4;11)(q21;q23)	MLL-AFF1	2
t(11;19)(q23;p13)	MLL-MLLT1	<1
t(9;11)(p21-p22;q23)	MLLT-3-MLL	<1
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1	3
t(5;14)(q31;q32)	IL3-IGH	<1
t(X;14)(p22;q32) t(Y;14)(p11;q32)	CRLF2-IGH	2
iAMP21	RUNX ve 21. kromozomdaki genler	2
t(8;14)(q24;q32)	MYC-IGH	1-2
t(2;8)(p11-p12;q24)	IGK-MYC	<1
t(8;22)(q24;q11)	MYC-IGL	<1
	T-ALL	
t(11;14)(p13;q11)	TRD-LMO2	1
t(11;14)(p15;q11)	TRD-LMO1	<1
t(10;14)(q24;q11)	TRD-TLX1	<1
t(7;10)(q35;q24)	TCRB-TLX1	<1
t(1;14)(p32-p34;q11)	TRD-TAL1	<1
t(8;14)(q24;q11)	MYC-TRD	<1
t(7;9)(q34;q32)	TRB-TAL2	<1
t(7;9)(q34;q34.32)	TRB-NOTCH1	<1
t(7;19)(q34;p13)	TRB-LYL1	<1
t(1;7)(p34;q34)	TRB-LCK	<1

2.7.3. Cinsiyet

Cinsiyetin prognostik önemi, modern kemoterapi protokolleri ile önemli ölçüde azalmıştır ve en son tamamlanmış COG ALL çalışmalarında sağ kalımda kızlar % 1.1 oranında daha avantajlıdır. Erkeklerde testiküler relaps ve T-ALL'nin daha fazla, hiperdiploidinin daha az görülmesi buna neden olabilir (11).

2.7.4. Immünofenotip

B-ALL'de, T-ALL'ye göre daha iyi sağ kalım oranları mevcuttur. Fark önemli ölçüde daralmış olsa da 2000 ve 2005 yılları arasındaki COG çalışmalarında tedavi edilen hastalar için % 10 sağ kalım farkı bildirilmiştir (41). Genetik değişikliklerin daha stabil prognostik belirteçler olduğu düşünüldüğünden prognozu değerlendirmek için diğer spesifik immünofenotipik özellikler artık yaygın olarak kullanılmamaktadır (11).

2.7.5. Irk ve Etnik Köken

Yaşlılık, cinsiyet, tedavi dönemi ve sosyo-ekonomik durum gibi potansiyel risk faktörleri düzeltildikten sonra beyaz ırk ve Asyalılar ile karşılaştırıldığında Afrikalı Amerikalı ve Hispanik hastalarda daha kötü yaşamda kalım oranları bildirilmiştir (48, 49). Irk ve etnik kökene dayalı sağ kalım farklılıkları son yıllarda belirgin olarak azalmıştır (41, 50).

2.7.6. Tedavi Yanıtı ve Minimal Rezidüel Hastalık

Tedaviye hızlı cevap alınması prognozun çok önemli bir göstergesidir. İndüksiyon başarısızlığı olarak bilinen, 4-6 haftalık indüksiyon süresinde tam remisyona ulaşılamaması nüks oranını yükseltmekte ve sağ kalımı kısaltmaktadır. Birden fazla grup, indüksiyon tedavisi sırasında 1 veya 2 hafta sonra ölçülen periferik kan ve kemik iliğindeki blastların temizlenmesinin de prognostik önemini göstermiştir (5, 51).

Son yıllarda, antijen reseptör genlerinin akım sitometri veya PCR amplifikasyonu ile minimal rezidüel hastalık (MRD) ölçümü, kemik iliğinin erken morfolojik değerlendirmesini değiştirmiş ve risk sınıflamanın önemini artırmıştır (52). Bir hastada MRD ne kadar hızlı negatif olursa o hastanın prognozu genellikle, o kadar iyi olmaktadır. Standart indüksiyonun sonunda (veya tercihen daha erken), saptanamayan veya 10^{-4} 'ten düşük MRD seviyeleri en iyi prognoz ile ilişkilidir (44, 51). İndüksiyondan sonra kalıcı veya artan MRD hem yeni teşhis edilen ALL için, hem de kemoterapi veya hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) ile tedavi edilen hastalar için kötü klinik yanıt ve kötü prognostik faktör olarak kabul edilir (52).

2.8. Tedavi

ALL'nin, risk sınıflaması ile tedavi edilebilen heterojen bir hastalık olarak tanımlanması, bu hastalığın tedavisini etkilemiştir. ALL hastasında ilk değerlendirme, uygun immünolojik, sitogenetik, ve moleküler bilgileri elde etmek için pek çok laboratuvar testini gerektirir. Modern protokoller, belirli zaman noktalarında MRD değerlendirmeleri, destekleyici bakım kılavuzlarının titizlikle uygulanması ve yan etkilerin hemen rapor edilmesini gerektirir. Bu nedenle, ALL'li çocukların, en yeni tedavi protokollerini kullanan pediatrik kanser merkezlerinde değerlendirilmesi ve yönetilmesi gerekmektedir (53).

Çeşitli risk gruplarındaki hastalara özgü yaklaşımlar ve tedavinin evrelerini açıklayan terminoloji klinik araştırmalar arasında değişiklik gösterse de, modern ALL tedavi rejimleri tedaviyi üç ile beş evreye böler: remisyon indüksiyonu, SSS önleyici tedavi/konsolidasyon, ara idame, gecikmiş yoğunlaşma ve idame tedavisi.

Tedavinin yoğunluğu daima nüks riski göz önüne alınarak planlanır, en yoğun tedavi genellikle ilk 6 ay içindedir. Yüksek riskli hastalara daha yüksek dozda, daha uzun süre yoğun tedavi uygulanır. Daha düşük riskli hastalar için protokoller, yalnızca üç evreden oluşurken (indüksiyon, konsolidasyon ve idame) yüksek riskli hastalar için daha yoğun protokoller, ara idame ve gecikmiş yoğunlaştırılmış tedavi evrelerini (genellikle bir yeniden indüksiyon ve yeniden konsolidasyon evresi) içerir (11).

2.8.1. Indüksiyon

ALL'de tedavinin amacı remisyon elde edilmesidir. Standart tanıma göre, remisyonda olan hastalarda fizik muayene, periferik kan değerleri ve kemik iliği değerlendirmesi (ışık mikroskopisi) lösemi bulgusu taşımamalıdır. Remisyon için periferik kan değerleri normal sınırlarda ve kemik iliğinde % 5'ten daha az lenfoblast olmalıdır (54).

Geleneksel olarak tanımlanmış bir remisyonun başarılması, antilösemik tedavinin temel ilkesidir ve uzun süre sağ kalım için bilinen bir ön şarttır. Çağdaş tedavi rejimleri sıklıkla indüksiyon sırasında (8. veya 15. gün) ve indüksiyonun sonunda (29 veya 36. gün) MRD (periferik kanda veya kemik iliğinde) değerlendirmelerini de içerir (11).

Klinik açıdan ALL'de tanı anında lösemik hücre yükünün yaklaşık 10^{12} lösemi hücresi olduğu tahmin edilmektedir. Tam bir remisyon oluşturmak için, toplam lösemi hücreleri > % 99 oranında azalmalıdır(44, 51).Kemoterapinin erken

yoğunlaştırılması, yüksek riskli yavaş yanıt verenlerin çoğunu kurtarabilmektedir (11).

Vinkristinin bir glukokortikoid ile kombinasyonu ALL'li çocukların yaklaşık % 85'inde remisyonu sağlasa da, L-asparaginaz, antrasiklin veya her ikisinin eklenmesi, remisyon indüksiyon hızını yaklaşık % 95'e yükseltir. Prednizon ve prednizolon bu amaçla kullanılan orijinal glukokortikoidlerdir; bununla birlikte, deksametazon kemik iliği remisyon indüklemeye ve SSS tutulumunu tedavi etme konusunda daha etkilidir. Deksametazonun indüksiyonda kullanılmasının, sonraki tedavi evrelerinde daha üst düzey hastalık kontrolü ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı henüz net değildir (54). Ancak, deksametazon kullanımı ile steroidle ilişkili komplikasyonlarda anlamlı artışlar görülmüştür. Bunlar, hayatı tehdit eden enfeksiyonlardan, uyku bozukluğu, avasküler nekroz ve nörobilişsel bozukluk gibi uzun dönemde görülen problemlere kadar uzanmaktadır (54-56).

Vinkristin ve glukokortikoide L-asparaginaz eklenmesi yalnızca indüksiyon yanıt oranlarını arttırmakla kalmaz aynı zamanda remisyon süresini uzatır. L-asparaginaz plazmadaki asparagininin tükenmesini tetikleyerek lenfoblastlarda apoptoza neden olur; blastlar asparagini sentez yeteneğine sahip değildir. PEG ile birleştirilmiş L-asparaginaz daha gelişmiş bir tedavi ajanıdır, çünkü pegile form daha az sıklıkta doz ile plazmada daha uzun süreli seviyesini sürdürür ve daha az immünojenik olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda hem sessiz hem de klinik alerjik reaksiyonların frekansını azaltır (57).

ALL tedavisinde asparaginaza karşı alerjik reaksiyonlar, IgE aracılı anafilaksi, sessiz inaktivasyon önemli bir sorundur. Sessiz inaktivasyon,

asparaginaz aktivitesinin azalmasına neden olur ve bu durum asparagin seviyelerinde artışa neden olarak nüks riskini artırır. Asparaginaz, 10 yaşından büyük hastalarda tromboz ve pankreatite yol açabilir (58). Asparaginaz ile tedaviye devam edilmesi durumunda tromboz düşük molekül ağırlıklı heparinle tedavi edilebilir (59). Hastaların yaklaşık % 7'sinde pankreatit görülür (60). ALL tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar (glukokortikoidler, merkaptopurin) de pankreatit oluşturabilir ve/veya asparaginaz kullanan vakalarda pankreatit gelişimine katkıda bulunur (58).

İndüksiyon esnasında yeni ilaçların eklenmesi tedaviye bağlı morbidite ve mortaliteyi artırabileceği için, birçok merkez yüksek riskli veya relaps hastaları için dört veya daha fazla ajan içeren indüksiyon ilaç kombinasyonlarının kullanımını daha sonraya bırakmaktadır. Antrasiklinler, vinkristin, glukokortikoidler ve L-asparaginaz indüksiyon rejimine eklendiğinde, akut miyelosüpresyon, mukozit ve kardiyomiyopati riski oluşturur. Her ne kadar kardiyomiyopati, ALL protokollerinde verilen dozlarda nadiren ortaya çıksa da, nükseden hastaların tedavisinde sorun oluşturabilir (11). Bununla birlikte, antrasiklin alan herhangi bir çocuğa, başlangıçta ve takip eden dozlarda kardiyak ekokardiyografi yapılmalı ve toplam antrasiklin dozu 300 ila 350 mg/m²'yi aşmamalıdır. Çünkü klinik olarak anlamlı kardiyomiyopati oranı % 1 - 2 oranında yükselir, kümülatif 400 ila 450 mg/m² dozlarda ise > % 10'a kadar yükselmektedir. Birçok standart risk ALL protokolü antrasiklin içermez veya çok düşük kümülatif doz (örn., 75 mg/m²) içerir. Daha yüksek risk taşıyan hastalara ilk tedavi rejimlerinde 75 - 120 mg/m² arasında antrasiklin dozu uygulanır (11).

2.8.2. Santral Sinir Sistemi Koruyucu Tedavi

SSS lösemi rekürrensının genel sağ kalıma önemli bir engel oluşturduğunun fark edilmesi SSS hastalığını önleme çabalarını artırmıştır. SSS profilaksisi; radyasyon, intratekal (IT) kemoterapi ve yüksek doz sistemik ajanlar (örn., metotreksat (MTX) veya sitozin arabinosid) gibi çeşitli yöntemler kullanılarak başarılabılır. Bazı gruplar mevcut tedavi rejimlerinden radyasyonu tamamen kaldırmış olmakla birlikte, kooperatif grup çalışmalarının çoğunda SSS relapsı açısından özellikle yüksek risk olan sınırlı durumlarda radyasyon kullanılmaya devam edilmektedir (61).

Ancak çağdaş protokollerin çoğunda, % 10'dan daha az hastaya profilaktik veya terapötik kraniyal ışın tedavisi verilmektedir. Bu yöntemin 1960'ların sonlarında ve 1970'lerin başında yaklaşık % 100 oranında kullanımıyla belirgin iyileşme sağlanmıştır. St.Jude çocuk araştırma hastanesinde geliştirilen protokollerde 24 Gy kraniyal radyasyon ve beş eşzamanlı IT MTX veya 24 Gy kraniyospinal radyasyon dozunun tek başına SSS relaps insidansını % 50'den fazla azalttığı gösterilmiştir. Kraniyospinal ışınlamanın spinal bileşeni, aşırı miyelosüpresyon ve spinal büyümenin gecikmesiyle ilişkili olduğundan, bu tedavi yöntemi terkedilmiş ve kraniyal ışınlama ve IT MTX, santral sinir sistemi koruyucu standart tedaviye dönüşmüştür (61).

Tomografik incelemelerde beyin anormalliklerinin belirlenmesi, entellektüel ve psikomotor fonksiyon değişikliklerinin değerlendirilmesi ve bu rejimle tedavi edilen hastalarda nöroendokrin disfonksiyon olması SSS önleyici

tedavinin alternatiflerinin yeniden değerlendirilmesi için yönlendirici olmuştur (61). Beyin fonksiyonlarındaki radyasyon sonrası bozulma doz ile ilintili, yaşla devam etmekte ve uzun vadeli ölümleri bile etkilemektedir (62, 63). Daha düşük dozda kraniyal ışınlamanın (18 Gy), IT MTX ile 24 Gy kadar etkili olduğu gösterilmiş ve uzun yıllar SSS önleyici tedavi rejimlerinde kullanılmıştır (64).

Çeşitli hasta özellikleri; başlangıç yüksek lökosit sayısı, T ALL, infant lösemisi ve t(1; 19) varlığı, ilk tanıda SSS lösemi riski ve SSS relaps riski artışı ile ilişkilidir (65, 66). SSS önleyici tedavisinin yoğunluğu bu tür risk faktörleri temel alınarak planlanmıştır. İyi prognostik göstergelere sahip hastalarda IT MTX tek başına yeterli SSS önleyici tedavi sağlar. SSS relaps riski yüksek olan hastalarda, radyasyondan kaçınmak için başarılı stratejiler arasında üçlü IT kemoterapi (sitarabin, metotreksat ve hidrokortizon) veya IT ve ara doz intravenöz (IV) MTX kombinasyonunun kullanılması sayılabilir (67). SSS önleyici tedavi rejimleriyle, SSS relaps insidansı genel olarak % 10'dan düşüktür ve iyi riskli hastalar için ise % 5'in altındadır (61).

Sistemik kemoterapi yoğunluğu, santral sinir sistemi koruyucu tedavi rejimlerinin etkinliğini değiştirmektedir. İndüksiyon süresince hızlı erken yanıt veren orta ve yüksek riskli hastalarda, yoğun sistemik tedavi kullanıldığında, IT MTX tek başına, 18 Gy kraniyal radyasyona eşdeğerdir. Hem IT MTX tek başına hem de üçlü intratekal tedavi, geniş bir akut, subakut veya kronik nörotoksik sekel spektrumuna neden olabilir. IT MTX uygulanmasından 12-24 saat içinde ortaya çıkabilecek akut araknoidit ile ilişkilidir ve semptomlar baş ağrısı, mide bulantısı ve bulantı, meningismus ve intrakraniyal basınç artışı gibi diğer belirtileri içerebilir.

Bu reaksiyonlar genellikle şiddetli değildir ve SSS hacmi ile yaş arasındaki ilişkiyi temel alan bir IT MTX doz çizelgesi kullanılarak sıklığının azalması sağlanmıştır. Subakut MTX nörotoksitesi, MTX maruziyetinden günler, haftalar sonra, sıklıkla 7-14 gün sonra ortaya çıkabilir ve semptomlar, çeşitli derecelerde ensefalopati, miyelopati, hemiparezi, nöbet ve hatta nadiren paraplejiyi içerebilir. İyileşme her zaman tam olmasa da belirtiler genellikle birkaç gün içinde düzelir. Kronik MTX nörotoksitesi aylar, yıllar sonra ortaya çıkabilir ve tipik olarak uyuşukluk, konfüzyon ve çeşitli nörolojik bozukluklarla bir lökoensefalopati tablosu şeklinde görülür (11). Kraniyal radyasyon da bazı hastalarda, uyku hali, letarji, iştahsızlık, ateş ve sinirlilik ile karakterize olan 5-7 hafta sonra ortaya çıkan subakut bir nörotoksik reaksiyona neden olabilir. Bu uyku hali eş zamanlı olarak deksametazon uygulamasıyla azaltılabilir. Uyku haline elektroensefalografik anormallikler ve BOS pleositozu eşlik edebilir, genellikle 1-3 hafta içerisinde düzelir (11).

2.8.3. Postindüksiyon Tedavi

Tam remisyon sağlandıktan sonra, tedavinin mutlaka devamı gereklidir. Ek tedavi yapılmayan hastaların çoğunun 1-2 aylık bir ortanca dönemde nüks olduğu ortaya konmuştur. Tam remisyonadaki hastalar teorik olarak 10^{10} aralığında lösemik bir hücre yüküne sahiptir. Başarılı indüksiyon, lösemik hücrelerin toplam vücut yükünde 2-4 logaritmalık veya daha fazla bir azalma oluştursa da, önemli miktarda lösemi hücrelerinin tamamen yok edilmesi için ek tedavi gereklidir (11). Post-indüksiyon tedavisi, nüksü önlemek için, ilaca dirençli klonların ortaya çıkmasına izin vermeden lösemik büyümeyi bastırmalı ve lösemi sitoredüksiyonunun

devamını sağlamalıdır. Çoğu ALL protokolü yoğun faz tedavilerini ilk 6-8 aya sınırlar, ancak bazen yoğun fazlar 1 yıl kadar sürebilir, ardından relapsı önlemek için idamede daha düşük dozlarda aktif ajanlar kullanılır (11). Yoğun fazlarda etkili olan ilaçlar ve dozlar genellikle idame tedavisi için yararlı değildir. Bunun nedeni ilişkili toksisiteler (derin miyelosüpresyon ile birlikte enfeksiyon riski) ve rezidüel lösemi hücrelerinde ilaç direncinin ortaya çıkma potansiyelidir. Bunun aksine, oral, düşük doz (20 mg/m²) MTX ve 6-MP ile idame tedavisi remisyonu önemli ölçüde uzatmaktadır (11).

2.9. Tedavi Sonuçları

ALL tedavisi çocuk kanserleri arasında önemli bir başarı öyküsüdür. 1981-2000 yılları arasında, çocukluk çağı ALL'lerinin, BFM protokolleri ile tedavi edildiği 5 klinik araştırmada 10 yıllık olaysız sağ kalım (OSK) % 65'den % 77'ye yükselmiş olup toplan sağ kalım ise %77 'den % 85'e yükselmiştir (68). ALL BFM 95 protokolü sonuçlarında 6 yıllık OSK, sağ kalım ve tam remisyona girme oranları sırasıyla %78,6,%86,3 ve %99,1 olarak saptanmıştır (69).

1984-1999 yılları arasında St.Jude protokolleri ile tedavi edilen çocukluk çağı ALL değerlendirmelerinde OSK'da anlamlı artış görülmüş olup; 1980'lerde hastaların % 75'i tedavi edilirken 1990'larda % 80'i tamamen iyileşmiştir. Tedavi ile ilgili en büyük beklenti tam iyileşme oranlarının artırılması yanı sıra sağ kalanların yaşam kalitesinin de artırılmasıdır (70).

Merkezimizde ALL BFM 95 protokolü kullanılan ALL hastalarında toplam remisyon oranı % 97,7 olup nüks oranı % 12,9 ölüm oranı % 17,9 'dır. Olaysız sağ

kalım, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım oranları 12 yıllık izlem süresince sırasıyla % 75, % 87,1 ve % 80,6'dır. Deneyimli merkezlerde, gelişmekte olan ülkelerde bile tedavi ile ilgili önemli toksisite görülmemekte ve orijinal protokol sonuçlarına benzer başarıya ulaşılmaktadır (71).

2.9.1. Tedavinin Geç Etkileri

Yoğun tedavi protokolleriyle ALL'li çocukların hayatta kalım süresi uzamıştır. Bu da hastalığa ve tedaviye bağlı geç yan etkileri gündeme getirmiştir.

2.9.2. Nörobilişsel Etkiler

SSS tedavisi çocukluk çağı ALL tedavisinde kritik bir bileşen oluşturmaktadır. Kranial radyasyon yan etkilerinden kaçınmak için sadece yüksek riskli hastalara veya SSS tutulumu olanlara kranial radyasyon tedavisi verilmektedir. Pediatrik ALL'nin büyük çoğunluğu için SSS'ye yönelik tedavi, risk sınıflamasına bağlı olarak yüksek doz IV MTX ve intratekal MTX içermektedir. Yirmi sekiz çalışmalık bir meta-analizde kranial radyasyona maruz kalanlarda, genel zihinsel işlevlerde kranial radyasyona maruz kalmayanlara göre çok belirgin gerilik olduğu gösterilmiştir (72). Ancak kranial radyasyon olmaksızın tek başına kemoterapi de önemli nörobilişsel geç etkilere, zeka ve bellek fonksiyonları üzerinde ölçülebilir anormalliklere ve nöroendokrin bozukluklara neden olmaktadır (72, 73).

SSS'de kemoterapi veya radyasyonun nörotoksik etkileri arasında kortikal atrofi, nekrotizan lökoensefalopati, subakut miyeloensefalopati, mineralize

anjyopati ve serebellar skleroz, mikroanjyopati görülebilir (74). Beyaz cevher değişiklikleri, başlıca çok odaklı demiyelinizasyon ile giden subakut lökoensefalopati olup düşük okul performansı ve hafif konfüzyondan letarji, dizartri, disfazi, ataksi, spastisite veya ilerleyici demansa kadar uzanan çeşitli klinik bulgularla kendini gösterir. Nekrotizan lökoensefalopati, miyelin dejenerasyonu ve periventriküler beyaz cevheri etkileyen yaygın nekroz şeklinde ortaya çıkabilir. Subakut miyeloensefalopati ise kraniyal sinir felci, nöbet, kuadripleji ve hatta komadan oluşan nadiren spinal kordda diffüz aksonal nekroz ve monositik infiltrasyon ile karakterize klinik tablodur (11).

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme, akut ve geç nörotoksisiteleri değerlendirmek için kullanılan en yaygın yöntemdir. Kortikal atrofi, zeka, dikkat ve akademik performansta gözlenen bozukluklarla korelasyon göstermektedir (75). Diffüz tensör görüntüleme (DTI) veya fonksiyonel MR (fMR) gibi daha yeni görüntüleme teknikleri hem disfonksiyonun erken saptanması hem de hasar gören bölgelerin spesifik nörobilişsel sonuçlarla ilişkilendirilmesi için daha yararlı olabilir (76).

Birçok çalışmada, hayatta kalan ALL'li çocuklarda SSS işlevlerinde bozukluklar tanımlanmıştır. Büyük bir kohort çalışmada, hastaların % 60'ında SSS tedavisinin türüne bakılmaksızın, işlem hızı, dikkat ve yürütücü işlevler üzerindeki etkiler gibi nörobilişsel bozukluk tespit edilmiştir (77). Kraniyal radyoterapi alanlarda bilişsel işlevlerde doza bağımlı olarak ve sağ kalım süresi ile artan problemler olduğu gösterilmiştir (78).

ALL'den sağ kalanlar, kardeşleriyle veya sağlıklı yaşlılarıyla karşılaştırıldığında, davranış sorunları, düşük yaşam doyumu düzeyleri, sosyal becerilere erişme yetersizliği ve okul performansında azalma daha sık görülmektedir (79, 80). Bu sorunlardan bazıları tedavi yoluyla önlenabilir. Kraniyal radyoterapi almayan sağ kalanlarda bile, sağlıklı popülasyona göre psikososyal yaşam kalitesi düşüktür; nörobilişsel bozukluklarla yaşam kalitesinin düşük olması arasında da güçlü bir ilişki mevcuttur (81). ALL'li birçok çocukta geç dönemde ortaya çıkan sekeller görülmeyebilir ancak potansiyel sorunların bilinmesiyle ALL'li çocukların topluma yeniden entegrasyonları sırasındaki gereksinimleri için farkındalık oluşturulmalıdır (11, 82).

2.9.3. Büyüme

ALL tedavisinin geç etkilerinden biri olan boy kısalığı, ağırlıklı olarak 18-24 Gy, total vücut ışınlaması, kraniyal veya kraniyospinal radyoterapi almış olan çocukları etkileyen bir durumdur. Bu etki, radyoterapi dozu ile yakın ilişkili olup kadın cinsiyet ve genç yaşta tanı alan hastalarda daha sıktır (80). Tedavi esnasında radyasyona maruz kalan ve kalmayan çocuklarda, ilk yıl boyunca büyüme hızında düşüş gösterilmiştir; kraniyal radyoterapi alanlar için ise büyüme hızında düşüş daha uzun süren bir bulgudur. Çoğu çalışma, kraniyal radyoterapiye maruz kalan çocuklar için bile, tedavi bitiminden sonra ortaya çıkan "büyümenin yakalanmasının" belirli bir derecede olduğunu göstermektedir (81) Kemoterapi almanın tek başına, cinsiyet, tanı konan yaş veya tedavi süresinden bağımsız olarak yetişkinlerin kısa boylu olma riskini arttırdığı ortaya konulmuştur (82).

2.9.4. Osteopeni/Osteonekroz

Kemik mineral yoğunluğu, hayatta kalan ALL'li hastalarda, normal popülasyona göre azalmıştır (83). Bu nedenle ALL'den sağ kurtulanların kırık, osteonekroz riski ve kemik morbiditesi belirgin olarak artmıştır (84). Kraniyal radyoterapi ve demineralizasyona neden olan uzun hastane yatışlarını içermeyen modern tedaviler bu etkiyi bir dereceye kadar hafifletebilir (85). Osteonekroz insidansı çoğunlukla kortikosteroid kullananlarda, kadınlar ve ergenlerde yüksektir (86). ALL tedavisi sırasında osteonekroz teşhisi konan hastaların yaklaşık % 60-84'ünde tedavi tamamlandıktan sonra semptomlar yıllarca sürmektedir (86, 87).

2.9.5. Obezite

Obezite, ALL tedavisini başarıyla tamamlayan çocuklar arasında yaygındır; ancak tedavinin etkilerini ailesel genetik ve psikososyal etkilerden ayırt etmek zordur. Tanı anında obez olmak ve 6 yaşından küçük olmak, 4 yaşından küçük kız cinsiyette olmak, > 20 Gy SSS radyasyonu almak, erişkin yaş obezitesinin güçlü ön göstergelerindendir (88, 89). Tedavi sırasında önemli kilo artışı, tedaviden sonraki 5 yıllık dönemde obezite açısından uyarıcıdır. Kilo kontrolünü hedefleyen erken yaşam tarzı müdahaleleri oldukça önemlidir (90).

2.9.6. Kardiyotoksisite

Antrasiklinler, birçok ALL tedavi protokolünde, özellikle yüksek riskli hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. ALL tedavisi sonrası hayatta kalanların çoğunda, tedaviden kaynaklanan kümülatif bir doz etkisi eşiği geçilmemektedir.

ALL tedavisi sonrası hayatta kalan çok yüksek riskli ALL hastalarında 250-300 mg/m²'den az dozlarda bile sol ventrikül fonksiyonu minimal etkilenmektedir. Antrasiklinlere maruz kalanlarda düzenli ekokardiyografi yapılmalıdır(11).

2.9.7. İnfertilite

ALL'li hastaların üreme kapasitesi ve cinsel fonksiyonu genellikle etkilenmemektedir. Primer gonadal hasar, testis radyasyonu veya siklofosfamid içeren yoğun ALL tedavi rejimlerinden dolayı ortaya çıkabilir. Kümülatif olarak 9 gr/m² üzerinde siklofosfamid maruziyetleri önemli oranda infertiliteyi göstermekte olup ALL tedavi rejimlerinin çoğunda bu doz üzerinde maruziyet söz konusudur (91). Menarş yakınlarında herhangi bir kraniyal radyoterapi dozu ile tedavi edilen ALL'li kadınlarda belirgin doğurganlık problemleri bildirilmiştir (92). On yaşından önce yüksek dozda kraniyal radyoterapi (24 Gy) verilen erkeklerde önemli infertilite oranları gözlenmiştir (93).

2.9.8. İkincil Malign Neoplaziler

Daha önceki tedavi çağlarında tedavi edilmiş hastalarda ikincil malign neoplaziler % 5-6 oranlarında görülmesine rağmen, 1983 yılından sonra tedavi edilen çocukluk çağı ALL'lerinde sıklık oldukça düşüktür: 15 yıllık izlemde % 2,1 (94). Tiroid ikincil malign neoplazmları kadınlarda daha sık görülmekte ve tedaviyle iyi sonuçlar alınmaktadır (95). Birincil olarak T-ALL immunofenotipine sahip olmak, 11q23 içeren anormalliklerle karakterize ikincil AML'nin gelişimi ile

ilişkilendirilmiştir (95). Çocukluk çağı ALL sonrası sağ kalanlarda ikincil malign neoplazm riski, sağlıklı popülasyona göre 4 kat daha yüksektir (95).

2.9.9. Psikososyal Etkiler

Kanser sürecinde görülen psikiyatrik bozuklukların çoğu zaman tanınmadığı bildirilmektedir. Çocukluk kanseri tedavisini bitirenlerle sağlıklı akranlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, tedavisi biten çocuklarda daha fazla depresyon ve somatik distres semptomlarının görüldüğü belirlenmiştir (96). Tedavi sonrası görülebilecek fiziksel sorunlar çocuğun sosyal yaşantısında değişikliklere neden olmaktadır. Dış görünümdeki değişiklikler, çocuğun arkadaşları tarafından kabul edilmesini etkileyebilir (97, 98). Fiziksel ve sosyal sorunlar; depresyon, posttravmatik stres bozukluğu, davranış ve uyum sorunları, benlik saygısında azalma gibi psikolojik sorunlara neden olmaktadır (99, 100). Tedavi bittikten sonra görülen fiziksel, sosyal ve psikolojik sorunların adölesanların yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilediği ve yaşam kalitelerinin sağlıklı yaşlıtlarına göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (96, 101, 102).

2.9.10. Motor Sistem Etkiler

Motor sistem en hızlı gelişimini ALL'nin en fazla görüldüğü 2-5 yaş döneminde yaptığından bu dönemde alınan kemoterapiden etkilenmektedir (103, 104). ALL tedavisi almış çocuklarda motor sistemdeki bozukluğun en önemli kanıtı periferik nöropati görülmesidir. Periferik nöropatiye bağlı duyu kaybı, ağrı ve ısı duyusu kaybı, azalmış derin tendon refleksleri, denge bozuklukları ve kas

güçsüzlüğü görülebilmektedir (105, 106). Motor sistemdeki değişikliklerin yalnızca periferik sinir sistemindeki değişikliklerle sınırlı olmadığı santral sinir sistemi ve motor sistemi de kapsadığı motor uyarılmış potansiyellerde gecikmenin gösterilmesiyle kanıtlanmıştır (107). Motor gelişim problemlerinin bilişsel akademik sosyal gelişimi engelleme potansiyeli olduğu için hastaların çevreyle etkileşimleri bozulmaktadır (108, 109). ALL tedavisi tamamlandıktan sonra okula giden çocuklar için el yazısı ve top oynama gibi motor yetkinlikte düşüklük olması; öğrenme ve oyun alanlarında ciddi problem yaşamalarına da neden olmaktadır (110). Motor sistem gelişiminin bozulması uzun süreli yaşam kalitesini etkilemekte; yaşamda kalanların % 35-40'ında yaşamdan izolasyon hayat kalitesini düşürmektedir (111).

2.10. Yaşam Kalitesi Kavramı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlık kavramını fiziksel, psikolojik ve sosyolojik olarak tam bir iyilik hali olarak tanımlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesi grubu tarafından yaşam kalitesi, hastanın içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi doğrultusunda ve kendi amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri açısından yaşamdaki durumu ile ilgili algısı olarak tanımlanmaktadır (8).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, hastanın fiziksel, duygusal, mental ve sosyal davranışlar bakımından iyilik halini kapsayan çok boyutlu bir kavram olup, bir hastalığın ve tedavisinin yarattığı etkilerin hasta tarafından algılanışı olarak tanımlanmaktadır. Hasta çocuk veya ergenin, hatta bazı durumlarda ebeveynlerin

sosyal, psikolojik ve duygusal işlevselliğini yansıtan bir kavramdır. Ayrıca hastalık ve tedavi sürecinin tüm aile bireyleri üzerindeki etkisini, çevrenin hasta üzerindeki etkilerini de göz önüne almaktadır (112).

Yaşam kalitesi çeşitli ölçeklerle değerlendirilerek standardize edilmekte ve veriler karşılaştırılabilir hale getirilmektedir. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmede bu konuya özel ölçekler kullanılır. Bu tür ölçekler hastanın klinik durumu yanında işlevsel becerisini, psikososyal iyilik halini, sosyal destek durumunu ve yaşamdan memnuniyetini de değerlendirmektedir (113).

Çocuklarda, DSÖ tarafından majör değerlendirme kısımları olarak belirlenen fiziksel, sosyal ve psikolojik işlevsellik değerlendirmeleri dışında başka bazı ölçütlerin de kullanılması gerektiği düşünülmektedir. Bunlar arasında bilişsel işlevsellik, otonomi ve vücut algısı sayılabilir. Hastalık nedeniyle her yaştaki çocuk ve erişkinde bilişsel işlev etkilenmekle birlikte, yaş küçüldükçe bu etki artmaktadır. Otonomi ise bağımsızlığın ilan edildiği ve karar alma mekanizmasının geliştiği ergenlik dönemine özgü bir kavramdır. Beden algısı da en fazla adölesan dönemde önem kazandığından erişkinlerden farklı olarak çocuklarda yaşam kalitesi ölçütü olarak kullanılması gerektiği düşünülmektedir (113).

Modern tedavi yöntemleriyle çocukluk çağı kanserlerinde genel yaşam oranları % 80'lere yükselmiş olup, tedavi ile sağlanan tam iyileşmeye rağmen kanserin kendisine veya tedaviye ikincil yan etkiler nedeniyle tedavi sonrası kronik bir süreç başlamaktadır. Kanserden kurtulanların yaklaşık üçte ikisinde yaşam kalitesini bozan bir geç etki; en az dörtte birinde de hayatı tehdit eden ciddi bir geç etki görülmektedir. Takiplerde geç yan etkilerin araştırılmasının yanı sıra, yaşam

kalitesinin değerlendirilmesi de amaçlanmaktadır. Kanserli çocuklarda yaşam kalitesi tedavi aşamasında veya tedavi sonrasında değerlendirilebilir (114).

2.10.1. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Kanser Modülü; 5-7 Yaş ve 8-12 Yaş Çocuk Ve Ebeveyn Modülü (Ek-2):

Varni ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan pediatrik yaşam kalitesi ölçeği (PedsQL), 2-18 yaş çocuklarda jenerik ve hastalığa özgü modülleri, hasta ve ebeveyn için olan formlarıyla sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesini sağlayan araçlardan biridir. Kısa, 5-15 dakikada uygulanabilir ve kolaylıkla skorlanabilir. Değerlendirme çocuk ve ebeveyn tarafından yapılır; 5-18 yaş arasındaki çocukların kendi sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (çocuk raporu) ve 2-18 yaş arasındaki çocukların ebeveynlerinin çocuğun sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini (ebeveyn raporu) değerlendirmeleri istenir (115). PedsQL 4.0 jenerik ölçekleri, sağlıklı ve hasta popülasyonlarında uygulama için özel olarak tasarlanmıştır. PedsQL 3.0 kanser modülü ise pediatrik kanserlere özgü sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini ölçmek için tasarlanmıştır (115). PedsQL 3.0 kanser modülü kullanımı için “Mapi Trust Research” araştırma enstitüsü üzerinden araştırma amaçlı kullanım için izin alınmış ve bu enstitü tarafından gönderilen Türkçe ölçekler kullanılmıştır. Bu enstrüman, İngilizce, Almanca, Çince, Japonca, Urduca ve Portekizce olarak onaylanmıştır (116-119). Türkiye’de de 8-12 yaş ve 13-18 yaşındaki çocuklar için PedsQL 4.0 jenerik çekirdek ölçekleri ve 2-4 yaş, 5-7 yaş ve 8-12 yaş için PedsQL 3.0 kanser modülü geçerli ve güvenli bulunmuştur (120-123). PedsQL 3.0 kanser modülü, 5-7 yaş için 26 maddeden oluşur: ağrı ve acı (2

madde), bulantı (5 madde), işlemsel kaygı (3 madde), tedavi kaygısı (3 madde), endişe (3 madde), bilişsel sorunlar (4 madde), algılanan fiziksel görünüm (3 madde) ve iletişim (3 madde). 8-12 yaş için ise 27 maddeden oluşur ağrı ve acı (2 madde), bulantı (5 madde), işlemsel kaygı (3 madde), tedavi kaygısı (3 madde), endişe (3 madde), bilişsel sorunlar (5 madde), algılanan fiziksel görünüm (3 madde) ve iletişim (3 madde). Format, talimatlar, Likert cevap seçenekleri ve puanlama yöntemi, PedsQL 4.0 jenerik çekirdek ölçeklerine benzerdir. Maddeler 0-100 arasında puanlanmaktadır. Sorunun yanıtı hiçbir zaman olarak işaretlenmişse 100, nadiren olarak işaretlenmişse 75, bazen olarak işaretlenmişse 50, sıklıkla olarak işaretlenmişse 25, hemen her zaman olarak işaretlenmişse 0 puan almaktadır. 8-12 yaş için 5'li Likert, 5-7 yaş için ise 3'lü Likert cevap seçeneklerinde; hiçbir zaman 100, bazen 50, sıklıkla 0 olarak puanlanmaktadır. Bu ölçek çocuk ve ebeveyn için iki paralel formdan oluşur. Yüksek puanlar, daha iyi sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini göstermektedir (124).

2.11. WeeFIM (Wee Functional Independence Measure for Children) (Ek-3)

Çalışmamızda günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmek amacıyla WeeFIM testi kullanılmıştır. Günlük yaşam aktivitesi, fiziksel kapasite, yaşam kalitesi arasındaki ilişki değerlendirilmek istenmiştir.

Serebral palsi ve diğer gelişimsel bozukluğu bulunan çocukların gelişim, eğitim ve toplumsal açıdan fonksiyonel sınırlılıklarını tespit etmek için geliştirilmiş faydalı, kısa, kapsamlı bir ölçüm metodudur. *Uniform data system for medical rehabilitation* sisteminin erişkinler için geliştirdiği fonksiyonel bağımsızlık

ölçütünden (*functional independence measure*: FIM) yararlanılarak 1993’de ortaya atılmıştır. FIM; 10’lu yaşlardan başlayarak erişkinlik döneminde inme, kafa travması, spinal kord yaralanması gibi akkiz gelişen olaylar sonrasında kullanılmaktadır(125).WeeFIM, ilk olarak doğuştan bozukluğu olan 6 ay-7 yaş arası çocukların fonksiyonlarını değerlendirmek için geliştirilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmada okul öncesi ve okul çağında kullanılabilecek 6 ay-12 yaş arası çocuklarda geçerli, güvenilir bir metod olduğu ispatlanmıştır (125-127). Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Tur ve ark. tarafından yapılmıştır (127).

WeeFIM, kendine bakım, sfinkter kontrolü, transferler, hareket yeteneği iletişim, sosyal ve bilişsel olmak üzere 6 alanda toplam 18 madde içerir. Bu alanlardaki her bir madde fonksiyonunu gerçekleştirirken yardım alıp almadığı, zamanında yapıp yapmadığı veya yardımcı cihaz gerekip gerekmediğine göre 1’den 7’ye kadar skorlanır. Verilen görevi tamamen yardımla yaptığında 1, tamamen bağımsız olarak, uygun zamanda ve güvenli bir şekilde yaptığında ise 7 olarak değerlendirilir. Buna göre en az 18 (tam bağımlı), en fazla 126 (tam bağımsız) puan alınabilir (128). Değerlendirme yüz yüze görüşme veya telefonla yapılabilir. Doğrudan gözlemlerle, görüşme arasında fark olmadığı, test için 15-20 dakikanın yeterli olduğu gösterilmiştir. Özellikle sosyal bilişsel bölümün değerlendirilmesinde 1-2 saat gözlemin gerekebileceği, bu nedenle çocuğu yakından bilen kişiyle görüşmenin daha anlamlı, kolay ve çabuk olacağı ifade edilmiştir.

2.12. Bruininks-Oseretsky Motor Yeterlik Testi (BOMYT-2) (Ek-4)

Bruininks-Oseretsky motor yeterlilik testi ikinci versiyonu (BOMYT-2), 4-21 yaş grubu çocukların motor fonksiyonlarını ölçmek için geliştirilmiştir. Bu test, çocukların motor becerilerini ortaya koyabilmek için oldukça yaygın olarak kullanılan güvenilir bir testtir. Testin standart hale getirilmesi Bruininks'in yaşları 4-21 arasında değişen 1520 öğrenci üzerinde yapmış olduğu çalışma ile sağlanmıştır. BOMYT-2 eğitimciler, terapistler ve araştırmacıların çocukların motor becerilerini değerlendirmeleri, motor gelişim programı hazırlamaları, çeşitli motor fonksiyon bozukluklarını ve gelişim geriliklerini saptamaları ve değerlendirmeleri için kullanılan bir araçtır. Testin uygulama süresi bir çocuk için 40-60 dakika arasında değişebilmektedir. Tüm maddelerin toplam puanından toplam motor bileşik puanı da elde edilmektedir. Bütün test 8 alt birimden ve 46 alt maddeden oluşmaktadır. Testin kısa formu ise toplam 14 maddeden oluşmaktadır (129). Araştırmamızda BOMYT-2 testinin kısa formu uygulanmıştır; formun geçerlik ve güvenirliği 6-11 yaştaki çocuklarda Hassan ve arkadaşları tarafından, 5-8 yaştaki çocuklarda Kambas ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.(130, 131) Ülkemizde Mülazımoğlu tarafından 5 yaş altı Türk çocuklarında geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (132).

Kısa testin bileşenleri;

- Koşu hızı ve çeviklik (maksimum puan 15)
- Denge aleti üzerinde tercih edilen ayak üzerinde durma (maksimum puan 6)
- Denge aleti üzerinde aldım-verdim (topuk-başparmak) yürüyüşü (maksimum puan 4)
- Parmaklarla daireler çizerken ayakları sırayla (bir sağ, bir sol) yere vurma (maksimum puan 1)
- Yerde sıçrama ve el çırpma (maksimum puan 5)
- Durarak uzun atlama (maksimum puan 16)
- Tepki hızı (maksimum puan 17)
- Havaya atılan bir topu iki elle yakalama (maksimum puan 3)
- Topu hedefe tercih edilen elle atma (maksimum puan 3)
- Tercih edilen elle düz bir yol içinde çizgi çizme (maksimum puan 4)
- Tercih edilen elle üst üste gelen kurşun kalemleri kopyalama (maksimum puan 2)
- Tercih edilen elle bir daireyi kopyalama (maksimum puan 2)
- Tercih edilen elle şekilli kartları ayırma (maksimum puan 10 puan)
- Tercih edilen elle daire içine nokta koyma (maksimum puan 10 puan)

2.13. Raven Progresif Test Matrisleri (Ek-5)

Raven standart progresif matrisler testi (RSPM) ilk kez Court ve Raven tarafından 1938'de kullanıma sunulmuş, 1947 ve 1956 yıllarında testte bazı ufak

değişiklikler yapılmıştır (133). RSPM, Raven progresif matrislerin üç bağımsız alt testinden en yaygın kullanılanıdır. RSPM; görsel ve mekansal algılama, görselleştirme, kategori değiştirebilme, çalışma belleği, irdeleme ve genel yeteneği ölçmektedir. RSPM, görsel ve mekansal algılama testi olarak sağ serebral hemisfer ve pariyetal lob hasarlarına duyarlıdır. Genel yetenek testi olarak ise RSPM performansı, beyindeki birden fazla alanın işlevselliğini ölçmektedir (134).

RSPM, her biri kendi içinde giderek artan zorlukta maddeleri içeren beş sette oluşur. Her sette, deneğin anlamsız şekilleri kavraması, verilen ilişkiler sistemini tamamlayacak şeklin özelliklerini belirlemesi ve sistematik bir irdeleme yaklaşımı geliştirmesi gerekmektedir. Her sette maddelerin birbirine dayalı olarak giderek zorlaşması; deneğe çalışma yaklaşımı bakımından, standart bir alıştırmayı sağlamaktadır. Beş farklı setin kullanılması yoluyla; deneğin geçerli ilke ve ilgili yöntemi kavrama yeteneği, beş farklı görevle değerlendirilmektedir. Düzenli düşünme ve irdeleme yeteneğini ölçmede kullanılan RSPM, zihinsel beceri veya zihinsel faaliyet hızını ortaya koymakta da kullanılmaktadır (135). RSPM'nin Türkiye için geçerlik, güvenirlik ve norm çalışmaları Karakaş (2006) tarafından yapılmıştır (136).

RSPM test kitapçığında 5 sette her biri 12'şer maddeden oluşan, anlamsız şekillerden oluşan toplam 60 madde vardır. Her maddede, bir kısmı eksik olan bir problem şekil ve bir tanesi bu eksik kısmı tamamlayan seçenek şekiller vardır (135).

2.14. Okuma, Yazma, Matematik Becerileri Değerlendirme Formu

Özgül Öğrenme Güçlüğü (ÖÖG) bir veya daha fazla alanın işlevselliğinde bozulmaya yol açan, çocukluk çağıının sık görülen gelişimsel ve nörobiyolojik bozukluğudur (137). ÖÖG, DSM-IV’de “bireysel olarak uygulanan standart testlerde, kişinin kronolojik yaşı, ölçülen zeka düzeyi ve aldığı eğitim göz önünde bulundurulduğunda; okuma, matematik ve yazılı anlatımının, beklenenin önemli ölçüde altında olması” olarak tanımlanmaktadır (138).

ÖÖG’ nin okuma bozukluğu (disleksi), yazılı anlatım bozukluğu (disgrafi), matematik bozukluğu (diskalkuli) ve başka türlü adlandırılmayan öğrenme bozukluğu alt tipleri bulunmaktadır (138). Erkeklerde kızlara oranla 3–4 kat daha fazla görülmektedir (139).

DSM-V’e göre ÖÖG tanımı ve alt tiplerinin tanısını koymak için dört tanı ölçütü mevcuttur (140). Bu dört tanı ölçütü kişinin öyküsü (gelişim, sağlık, aile, eğitim), okuldan edinilen bilgiler ve ruhsal-eğitsel değerlendirmenin klinik açıdan bir araya getirilmesiyle değerlendirilir;

A. Gerekli girişimlerde bulunulmuş olmasına karşın, en az altı aydır süren, aşağıdaki belirtilerden en az birinin varlığı ile belirli öğrenme ve okul becerilerini kullanma güçlükleri:

1. Sözcük okumanın yanlış veya yavaş ve çok çaba gerektiriyor olması (tek tek sözcükleri yüksek sesle okurken, yanlış veya yavaş ve duraksayarak okur, sıklıkla sözcükleri kestirir, sözcükleri seslendirmede güçlükler yaşar).

2. Okunanın anlamını anlama güçlüğü (düzyazıyı düzgün okuyabilir ancak sırayı, ilişkileri, çıkarımları veya derin anlamları anlamaz).

3. Harf harf söyleme/yazma güçlükleri (ünlü veya ünsüz harfleri ekleyebilir, çıkarabilir veya bunların yerini değiştirebilir).

4. Yazılı anlatım güçlükleri (cümleler içinde birden çok dilbilgisi veya noktalama yanlışı yapar; paragraf düzenlemesi kötüdür; görüşlerinin yazılı anlatımı açık değildir).

5. Sayı algısı, sayı gerçekleri veya hesaplama güçlükleri (sayıları, bunların büyüklüğünü ve ilişkilerini anlaması kötüdür; yaşitlarının matematik dersinden öğrendiklerinden değişik olarak, tek rakamlı sayıları eklerken parmak hesabı yapar; sayısal hesaplamaların ortasında kaybolur ve işlemleri değiştirebilir).

6. Sayısal usamlama (akıl yürütme) güçlükleri (nicel sorunları çözmek için matematikle ilgili kavramları, gerçekleri veya işlemleri uygulamakta çok güçlük çeker).

B. Etkilenen okul becerileri, kişisel olarak uygulanan geçerli başarı ölçümleri ve kapsamlı klinik değerlendirme ile doğrulandığı üzere, kişinin kronolojik yaşına göre beklenenden önemli ölçüde ve ölçülebilir derecede altındadır ve okul veya işle ilgili başarıyı veya günlük yaşam etkinliklerini ileri derecede bozar.

C. Öğrenme güçlükleri okul yıllarında başlar, ancak etkilenen okul becerileriyle ilgili gerekler, kişinin sınırlı yeterliğini aşmadıkça tam olarak kendini göstermeyebilir (zamanla sınırlı sınavlar, dar bir zamanda uzun ve karmaşık raporları okuma veya yazma, okulda aşırı yüklenme).

D. Öğrenme güçlükleri, anlık yeti yitimleri, düzeltilmemiş görme veya duyma keskinliği, diğer ruhsal ve sinirsel bozukluklar, toplumsal güçlükler, okulda

kullanılan dili tam bilmeme veya eğitsel yönergelerin yetersizliği ile daha iyi açıklanamaz.

Bu tanı ölçütleri karşılandıktan sonra bozulan okulla ilgili bütün alanları ve alt becerileri tanımlanır(140). Birden çok alanda bozukluk varsa her biri aşağıdaki belirleyicilere göre kodlanmalıdır;

Okuma bozukluğu ile giden

- Sözcük okuma doğruluğu
- Okuma hızı ve akıcılığı
- Okuduğunu anlama

Yazılı anlatım bozukluğu ile giden

- Harf harf söyleme/yazma doğruluğu
- Dilbilgisi ve noktalama doğruluğu
- Yazılı anlatımın açıklığı veya düzeni

Sayısal (matematik) bozukluk ile giden:

- Sayı algısı
- Aritmetik gerçeklerin ezberlenmesi
- Doğru ve akıcı hesaplama
- Doğru sayısal usamlama

Son yıllarda yapılan çalışmalar ÖÖG'nin SSS'nin yapı ve işlevsel bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıktığı görüşünü öne sürmektedir (141). ÖÖG' de SSS'nin bir fonksiyonu olan bilginin kazanılması sürecinde güçlük yaşanmaktadır (137). Ülkemizde okul çağı çocuklarının %10 - 20'si öğrenme güçlüğü tanısı

almaktadır (142). Türk çocuklarının okuma ve yazma değerlendirmesi için geliştirilmiş metinler vardır (142-144).

2.14.1. Okuma Testi (OT)

İlköğretim 1-5. sınıfa devam eden çocukların OT'de çocukların metni kaç dakikada okuduğu, bir dakika süresince doğru olarak okuduğu sözcük sayısı, bir dakikada ve tüm metinde yaptıkları hata sayıları ve hata türleri ile okuduğunu anlama sorularına verdikleri doğru cevap sayıları kaydedilmektedir.

2.14.2. Okuma Hatalarının Belirlenmesi

Yazın bilgileri taranarak belirlenmeye çalışılan okuma hataları, 15 başlık altında toplanmıştır.

- Harf atlama
- Hece atlama
- Sözcük atlama
- Satır atlama
- Sözcüğü tersten okuma (ayna)
- Harf karıştırma
- Sözcüğü yanlış okuma
- Hece ekleme
- Sözcük ekleme
- Satır tekrarı
- Sözcüğün sonunu uydurarak okuma

- Heceleyerek okuma
- Parmakla takip etme
- Okuyamama

2.14.3. Okuduğunu Anlama Becerisinin Ölçülmesi

Metinle ilgili, paragraftaki ana fikri ölçtüğü düşünülen çoktan seçmeli sorulara verdikleri cevaplar değerlendirilmektedir. Beş soru yer almaktadır. Dört ve üstü doğru yaşıyla uyumlu; dörtten az sayıda doğru cevap yaşıyla uyumsuz olarak değerlendirilmektedir.

2.14.4. Yazma Testi (YT)

Özel öğrenme güçlüğü olan çocukların sık yaptığı işitsel algı ve işitsel ayırma hataları göz önüne alınarak, yazı hatalarını değerlendirmek üzere b-d-m-n-p-t gibi sessizlerin sık kullanıldığı standart 3 cümleden oluşan bir metindir. Metin yüksek sesle okunarak çocuğun duyduğunu yazması istenmekte ve harf/sözcük/hece atlama, ters yazma, harf karıştırma, birleşik yazma, hece ayırma, harf/sözcük ekleme, sözcüğü yanlış yazma, imla hataları değerlendirilmekte; toplam hata puanı hesaplanmaktadır. Yapılan her hata için 1 puan verilmektedir (142).

- Harf atlama
- Sözcük atlama
- Hece atlama
- Ters yazma
- Harf karıştırma

- Birleşik yazma
- Hece ayırma
- Harf ekleme
- Hece ekleme
- Sözcük ekleme
- Noktalama işareti kullanmama
- Yavaş yazma
- Büyük/ küçük harfi doğru kullanmama
- Yazamama

2.14.5. Matematik ve Aritmetik Beceri Testi

Aritmetik becerileri sınıf düzeyine göre toplama ve çarpım tablosu sorularıyla değerlendirilmektedir. Bu beceriler rakamları tanıma ve doğru yazabilme, sınıf düzeyine uygun basamaklı sayıları yazabilme ve sınıf düzeyine uygun basamaklı sayıları toplayabilme ve çarpım tablosunu öğrenmiş olmayı içermektedir (143).

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

3.1. Yöntem

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda ALL tanısı alarak tedavi görmüş halen remisyonda olan 7-12 yaş arasındaki hastalar alındı. ALL nedeniyle tedavi almış olup 7-12 yaş arasında olan 35 hasta ve ailesi çalışmaya katılmayı kabul etti. Hastalarımızın 33'ü B-ALL; ikisi T-ALL idi. Hastaların hiçbirinde tanı anında SSS tutulumu olmayıp; yalnızca T-ALL olan iki hastamızın risk sınıflaması nedeniyle kraniyal radyoterapi alma öyküsü mevcuttu. Araştırma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan (25.01.2016 tarih ve 2016-2/15 sayılı kararı Ek-1) onay alındı. Çalışmaya alınma koşullarını karşılayan hasta ve ailelerine çalışmanın amacı anlatıldı. Hasta bilgilendirme ve onam formu doldurulduktan sonra katılımcıların temel demografik bilgileri ailelerle yüz yüze görüşerek öğrenildi. Hastaların mevcut yaşam kalitesi düzeyini görmek için; çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği kanser modülünün 5-7 yaş ve 8-12 yaş formu (PedsQL 3.0 çocuk raporu), ebeveynlere ise, çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği kanser modülünün 5-7 yaş ve 8-12 yaş ebeveyn formu (PedsQL 3.0 ebeveyn raporu), günlük fonksiyonel bağımsızlıklarını görmek için WeeFIM ölçeği dolduruldu. Fiziksel kapasite değerlendirmesi için BOMYT kısa formu uygulandı. Bilişsel kapasite değerlendirmesi için, Raven progresif test matrisleri ve okuma, yazma, anlama ve matematik becerileri formu uygulandı. Uygulanan materyaller sonucunda; ALL tedavisi gören hastaların remisyon dönemindeki yaşam kalitesi, yaşam kalitesinin

bileşenleri olduğu düşünülen fiziksel kapasite, bilişsel kapasite, kendi kendine yetebilirlik düzeyleri ve birbirleriyle ilişkileri değerlendirildi.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri

Çalışma sırasında 7-12 yaş arasında olmak, ALL tedavisi sonrasında remisyonda olmak ve araştırmaya katıldığına dair bilgilendirilmiş yazılı onam vermiş olmak.

3.1.2. Dışlama Ölçütü

Klinik gözlemlerle fark edilebilecek derecede kavrama yeteneğini etkileyen nörobilişsel problem olması, fiziksel engel veya immobilitateye neden olan morbidite olması, daha önceden herhangi bir psikiyatrik tanının bulunması. Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılamayan veya katılmayı reddedenler çalışmaya alınmamıştır.

3.2. İstatistik Değerlendirme Yöntemleri

İstatistik analizler SPSS (20. versiyon) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı analizler için ortalama, standart sapma ve frekans analizleri kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile analiz edilmiştir. Normal dağılıma uyan verilerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan verilerde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerde yapılan ikili (cinsiyet gibi) karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Evren ortalaması ile araştırma sonucundan elde edilen verilerin karşılaştırılmasında one

sample-t testi kullanılmıştır. Kontrol grubu olan fiziksel kapasite testi değerlendirmesinde ise independent t testi kullanılmıştır.,

3.3. Gereçler

Çalışmaya alınan hastalara sırası ile uygulanan ölçekler:

- A. Sosyodemografik bilgi formu
- B. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği kanser modülü 5-7 yaş ve 8-12 yaş (PedsQL 3.0 kanser modülü) çocuk ve ebeveyn formu
- C. WeeFIM ölçeği
- D. Bruininks-Oseretsky motor yeterlilik testi kısa form
- E. Raven progresif test matrisleri
- F. Okuma, yazma, matematik becerileri değerlendirme formu

Çalışmamızda BOTMY kısa form; Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesinde uygun materyaller eşliğinde uygulanmıştır. Aynı yaş grubundaki sağlıklı Türk çocukları kontrol grubu olarak alınmış olup elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda araştırdığımız sorular şunlardır:

- Hastaların cinsiyetlerine göre yaşam kalitesi kanser modülü ölçeğinden aldıkları puanlar arasında fark var mıdır?
- Anne ve babaların eğitim düzeylerine göre hastaların yaşam kalitesi kanser modülü ölçeğinden aldıkları puanlar farklı mıdır?
- Anne ve babaların çalışma ve ekonomik durumuna göre hastaların yaşam kalitesi kanser modülü ölçeğinden aldıkları puanlar farklı mıdır?

- Ebeveynlerin çocuklarının yaşam kalitesini değerlendirmesi ile çocukların kendi yaşam kalitelerini değerlendirmeleri arasında ilişki var mıdır?
- Ebeveynlerin çocuklarının yaşam kalitelerini değerlendirmelerinde çocukların cinsiyetine göre farklılık var mıdır?
- Hastaların remisyon üzerinden geçen zamanına göre yaşam kalitesi ölçeğinden aldıkları puanlar arasında fark var mıdır?
- Hastaların remisyon üzerinden geçen zamanına göre ebeveynlerin yaşam kalitesi ölçeği değerlendirmeleri arasında fark mıdır?
- Remisyondaki lösemi hastası çocukların kendi kendilerine yetebilirlikleri, bağımsız yaşam sürdürme düzeyleri nasıldır ve bu çocukların günlük aktivitelerde bağımsızlık düzeyleri ile yaşam kalitesi ölçeklerinden aldıkları puanlar ve remisyon üzerinden geçen zaman arasında ilişki var mıdır?
- Anne ve babaların eğitim düzeyleri ve ekonomik durumlarına göre hastaların günlük aktivitelerdeki bağımsızlık düzeyleri ölçeğinden aldıkları puanlar farklı mıdır?
- Remisyondaki ALL’li çocukların fiziksel kapasite durumu ve fiziksel kapasite alt bileşenleri olan kaba motor, ince motor ve hız yanıtı nasıldır ve sağlıklı Türk çocuklarından farklı mıdır?
- Remisyondaki ALL’li çocukların fiziksel aktivite kapasiteleriyle remisyon üzerinden geçen zaman ve yaşam kalitesi ölçeklerinden aldıkları puanlar arasında ilişki var mıdır?

- Remisyondaki ALL’li çocukların fiziksel aktivite kapasiteleriyle günlük işlerdeki bağımsızlık düzeyleri değerlendirmesinden aldıkları puanlar arasında ilişki var mıdır?
- Anne ve babaların eğitim düzeyi ve ekonomik durumuna göre, hastaların fiziksel kapasiteleri farklı mıdır?
- Remisyondaki ALL’li çocukların bilişsel kapasiteleri sağlıklı Türk çocuk standartlarından farklı mıdır ve remisyon üzerinden geçen zamanla arasında ilişki var mıdır?
- Remisyondaki ALL’li çocukların okuma yazma ve matematik becerileri yaşlarıyla uyumlu mudur?
- Remisyondaki ALL’li çocukların bilişsel kapasiteleri ile okuma yazma ve matematik becerileri arasında ve remisyon üzerinden geçen zaman arasında ilişki var mıdır?
- Anne ve babaların eğitim düzeyi ve ekonomik durumuna göre hastaların bilişsel kapasiteleri farklı mıdır?
- Anne ve babaların eğitim düzeyi ve ekonomik durumuna göre hastaların okuma, yazma, matematik becerileri farklı mıdır?
- Remisyondaki ALL’li çocukların okuma, yazma, matematik alanlarında öğrenme güçlüğü durumu ile yaşam kaliteleri, bilişsel, fiziksel kapasiteleri, günlük yaşamlarındaki bağımsızlık ve remisyon üzerinden geçen süre arasında ilişki var mıdır?

4. BULGULAR

Çalışma grubunun 16'sı (% 45,7) kız, 19'u (% 54,3) erkektir. Katılımcıların yaşları 7-12 arasında değişmekle birlikte, çalışma grubunun yaş ortalaması $9,3 \pm 1,8$ yıl bulunmuştur (Tablo 5). Tanı alma yaşı $4,6 \pm 2,1$ yıl bulunmuştur. Kız ve erkek hastaların tanı alma yaşları arasında istatistik olarak fark saptanmamıştır. Hastaların remisyona girdikleri yaş $5,4 \pm 2,0$ yıl olarak bulunmuştur. Kız ve erkek hastaların remisyona girme yaşları arasında istatistik fark saptanmamıştır. Remisyon süresi ortalama $49,1 \pm 30,9$ ay (1,4-125 ay)'dır. Kızların remisyonundaki ayı ($43,8 \pm 36,2$) ile erkeklerin remisyonundaki ayı ($53,6 \pm 25,8$) arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5). Hasta ebeveynlerinin demografik özellikleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların Yaşlarına Göre Sosyodemografik Özellikleri

Şu anki yaş Olgular (n)	Tanı Alma Yaşı	
	Ort + SS	Median (min-maks)
7 yaş (6)	$4 \pm 1,4$	4 (2-6)
8 yaş (9)	$4,2 \pm 1,7$	4 (2-7)
9 yaş (4)	$5 \pm 1,4$	4,5 (4-7)
10 yaş (5)	$4,2 \pm 1,9$	4 (2-7)
11 yaş (4)	$4,5 \pm 2$	4,5 (2-7)
12 yaş (7)	$5,8 \pm 3,3$	6 (2-10)
Eğitim durumu	Okula Gitmiyor	(4)
	1.Sınıf	(7)
	2.Sınıf	(6)
	3.Sınıf	(6)
	4.Sınıf	(3)
	5.Sınıf	(9)

Tablo 6. Hastaların Anne, Babalarının Sosyodemografik Özellikleri

Sosyodemografik Özellikler	Anne Yaş Ort. ± SS	Baba Yaş Ort. ± SS	p
Çocukların şu anki yaşına göre Olgular (n:35)	36,8 ± 6,7	41,0 ± 6,7	p>0,05
7 yaş (6)	37,3 ± 6,5	40,8 ± 7,6	
8 yaş (9)	33,7 ± 6,2	37,5 ± 5,8	
9 yaş (4)	39,7 ± 10,9	44,0 ± 5,4	
10yaş (5)	37,6 ± 2,8	41,2 ± 2,6	
11yaş (4)	35,5 ± 5,5	39,0 ± 3,6	
12yaş (7)	39,0 ± 7,7	45,0 ± 9,4	
Eğitim durumu Eğitim yok İlkokul Ortaokul Lise Üniversite Yüksek Lisans	Anne 1 7 7 12 6 2	Baba 1 5 3 15 11 0	
Meslek Durumu	Ev Hanımı 30 İşçi 1 Memur 4 Serbest Meslek 0 Emekli 0	İşsiz 1 İşçi 11 Memur 8 Serbest Meslek 14 Emekli 1	
Kronik Hastalık Durumu	Var 3 Yok 32	Var 3 Yok 32	
Ruhsal Hastalık Durumu	Var 3 Yok 32	Var 1 Yok 34	
Aile Tipi	Çekirdek (n, (%)) Geniş (n, (%)) Parçalanmış (n, (%))	27 (77,1) 6 (17,1) 2 (5,7)	
Aile Geliri	1000 TL ve altı (n, (%)) 1001-2000 (n, (%)) 2001-3000 (n, (%)) 3001 ve üzeri (n, (%))	3 8,6) 10 (28,6) 10 (28,6) 12 (34,3)	

4.1. WeeFIM Sonuçları

Araştırmada yer alan çocukların WeeFIM toplam skor ve alt boyutları arasında cinsiyete göre fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Sonuçlar Tablo 7’de verilmiştir. Buna göre kız ve erkekler arasında

WeeFIM toplam skor ve alt boyutlar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Remisyonadaki ay ile WeeFIM total ve alt boyutları arasında istatistik olarak bir ilişki olup olmadığı Spearman testi ile analiz edilmiştir. Buna göre WeeFIM total skor, transferler ve sosyal durum alt birimleri arasında istatistik olarak orta düzeyde bir ilişki olduğu ($p < 0,05$) belirlenmiştir (Tablo 7).

Remisyonadaki ay ile WeeFIM'in diğer alt boyutları arasında herhangi bir ilişki belirlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 7. WeeFIM Alt Boyut Ortalamaları

	WeeFIM Toplam skor (min-maks) (62-126)	Kendine Bakım (min-maks) (15-42)	Sfinkter Kontrolü (min-maks) (6-14)	Transferler (min-maks) (6-21)	Hareket Yeteneği (min-maks) (3-14)	İletişim (min-maks) (10-14)	Sosyal Durum (min-maks) (6-21)
Toplam (n: 35) ortalama standart sapma	116,1 ± 14,0	37,9 ± 5,7	13,4 ± 1,6	19,4 ± 3,7	13,5 ± 2	13,1 ± 1,4	19,1 ± 3,1
Kız (n: 16) ortalama standart sapma	116,2 ± 13,8	38,1 ± 4,8	13,2 ± 2,1	19,1 ± 4,2	13,2 ± 1,0	13,1 ± 1,4	19,5 ± 1,5
Erkek (n: 19) ortalama standart sapma	116,6 ± 14,6	37,7 ± 6,5	13,6 ± 1,12	19,7 ± 3,3	13,7 ± 1,00	13,2 ± 1,4	18,7 ± 4,0

WeeFIM skoruyla anne eğitim durumu arasında istatistik bir ilişki olup olmadığı nonparametrik ki kare testi ile analiz edildiğinde bu iki değişken arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 9).

WeeFIM skoruyla baba eğitim durumu arasında istatistik bir ilişki olup olmadığı nonparametrik ki kare testi ile analiz edildiğinde bu iki değişken arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 8. WeeFIM Alt Boyut Ortalamaları ile Remisyondaki Ay arasındaki İlişki

	WeeFIM Total	Kendine Bakım	Sfinkter Kontrolü	Transferler	Hareket Yeteneği	İletişim	Sosyal Durum
Remisyondaki Ay	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$

WeeFIM skoruyla aile geliri arasındaki ilişki nonparametrik ki kare testi ile analiz edildiğinde bu iki değişken arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 9).

WeeFIM ile PedsQL çocuk ölçeği ($p < 0,01$) ve WeeFIM ile PedsQL ebeveyn ölçeği ($p < 0,01$) arasında istatistik olarak sınırlı ilişki görülmektedir.

Tablo 9. Anne Baba Eğitim Durumu, Aile Geliri ile Yaşam Kalitesi Belirleyicileri Arasındaki İlişki

	WeeFIM toplam Skor	BOMYT-2 toplam skor	Raven Toplam Skoru	Matematik Skoru	Harf Sayısı	Tümce Sayısı
Anne Eğitimi	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Baba Eğitimi	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Aile Gelir Durumu	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

4.2. Yaşam Kalitesi İle İlgili Sonuçlar

Çocukların yaşam kalitesi toplam skoru ve alt skorlarıyla ilgili kız ve erkek çocuklar arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Buna göre kız ve erkek çocuklar arasında yaşam kalitesi açısından istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. PedsQL 3.0 Çocuk Ölçeği ile Yaşam Kalitesi Ortalamaları

	PedsQL Total Çocuk Skoru	PedsQL Çocuk Ağrı- Acı	PedsQL Çocuk Bulantı	PedsQL Çocuk Endişe	PedsQL Çocuk İşlemsel Kaygı	PedsQL Çocuk Tedavi Kaygısı	PedsQL Çocuk Bilişsel Sorunlar	PedsQL Çocuk Algılanan Fiziksel Görünüm	PedsQL Çocuk İletişim
Toplam(n:35) Ortalama Standart Sapma	75,6 ± 15,8	82,5 ± 17,5	82,8 ± 16,7	79,0 ± 25,8	65,7±32,6	82,4 ± 26,7	71,7 ± 25,8	69,0 ± 26,5	72,1 ± 29,8
Kız(n:16) Ortalama Standart Sapma	76,5 ± 16,7	76,7 ± 22,8	83,1 ± 20,6	78,6 ± 26,2	65,6±35,3	89,1 ± 18,4	79,4 ± 26,4	73,4 ± 30,5	65,1 ± 31,2
Erkek (n:19) Ortalama Standart Sapma	74,8 ± 15,3	84,8 ± 11,5	82,6 ± 13,3	79,3 ± 26,4	65,8±31,2	76,7 ± 31,5	75,8 ± 20,3	65,4 ± 23,1	78,1 ± 28,1

Tablo 11. PedsQL 3.0 Ebeveyn Ölçeği ile Yaşam Kalitesi Ortalamaları

	PedsQL Total Ebeveyn skoru	PedsQL Ebeveyn Ağrı- Acı	PedsQL Ebeveyn Bulanıtı	PedsQL Ebeveyn Endişe	PedsQL Ebeveyn İşlemsel Kaygı	PedsQL Ebeveyn Tedavi Kaygısı	PedsQL Ebeveyn Bilişsel Sorunlar	PedsQL Ebeveyn Algılanan Fiziksel Görünüm	PedsQL Ebeveyn İletişim
Toplam (n:35) ortalama standart sapma	69,4 ± 18,6	78,9 ± 27,2	76,6 ± 23,4	68,3 ± 31,0	62,4 ± 35,8	66,4 ± 39,5	67,1 ± 25,4	70,2 ± 27,6	65,7 ± 33,0
Kız (n:16) ortalama standart sapma	71,2 ± 19,7	72,7 ± 31,7	74,7 ± 27,2	66,1 ± 35,5	73 ± 33,4	73 ± 37,0	64,2 ± 29,0	80,2 ± 22,7	69,8 ± 31,2
Erkek (n:19) ortalama standart sapma	67,9 ± 18,1	84,2 ± 22,4	78,2 ± 20,4	70,2 ± 27,2	53,5 ± 36,1	61,0 ± 41,7	69,6 ± 22,3	61,8 ± 29,2	62,3 ± 35,0

Çocukların ebeveynlerinin yaşam kalitesi toplam skoru ve alt skorlarıyla ilgili kız ve erkek çocuklara göre fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiş olup, sonuçlar Tablo 11’ de verilmiştir. Buna göre kız ve erkek çocukların ebeveynlerinin, algılanan fiziksel görünüm konusunda istatistik olarak fark olduğu, erkek ebeveynlerinin ($61,8 \pm 29,2$), kız ebeveynlerine ($80,2 \pm 22,7$) göre daha düşük puan aldıkları belirlenmiştir ($p < 0,05$). Diğer boyutlarda istatistik olarak anlamlı bir fark belirlenememiştir ($p > 0,05$) (Tablo 11).

Remisyonda geçirilen aya göre hasta ve ebeveynlerin yaşam kalitesi ve alt boyutlarıyla arasındaki farklar Mann Whitney U testi ile analiz edilmiş ve Tablo 12’de verilmiştir. Buna göre hastalarımızın ortalama remisyonda geçirdikleri süre 49 ay olması nedeniyle; 48 ay ve altına göre PedsQL çocuk ve ebeveyn ölçeği toplam skoru ve alt birim skorları karşılaştırılmıştır. 48 ay ve altında remisyonda kalanlarda PedsQL çocuk ölçeğinde bulantı alt birim skoru $77,7 \pm 18,4$ iken; 48 ay ve üstü PedsQL çocuk ölçeği bulantı alt birim skoru $81,7 \pm 17,6$ ’dır. İstatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 12).

PedsQL çocuk ölçeği tedavi kaygısı, 48 ay ve altında remisyonda olan hastalarda $72,9 \pm 31,2$; 48 ay ve üstünde ise $95 \pm 10,8$ ’dur. İstatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 12).

PedsQL çocuk ölçeğinde iletişim skoru, 48 ay ve altında remisyonda olan hastalarda $63,3 \pm 28,7$ iken 48 ay ve üstünde remisyonda olanlarda $83,9 \pm 28,1$ ’dir. İstatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 12).

PedsQL ebeveyn ölçeğinde işlemsel kaygı, 48 ay ve altında remisyonunda olan hastalar için $50 \pm 36,9$ puanken; 48 ay ve üstü remisyonunda kalanlar için $78,9 \pm 27,4$ 'tür. İstatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 12).

PedsQL ebeveyn ölçeğinde tedavi kaygısı alt birim skoru 48 ay ve altında remisyonunda olan hastalarda $51,25 \pm 44$ iken; 48 ay ve üstü remisyonunda kalanlarda $86,7 \pm 17,5$ 'tur. İstatistik olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$) (Tablo 12).

Hasta ve ebeveynlerin yaşam kalitesi total ve diğer alt boyut skorlarında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 12. Remisyonunda Geçirilen Aya Göre Hasta ve Ebeveynlerin Yaşam Kalitesi ve Alt Boyutlarıyla Arasındaki Farklar

	PedsQL Çocuk Bulantı	PedsQL Çocuk Tedavi Kaygısı	PedsQL Çocuk İletişim	PedsQL Ebeveyn İşlemsel Kaygı	PedsQL Ebeveyn Tedavi Kaygısı
2-48 ay (n: 20)	$77,7 \pm 18,4$	$72,9 \pm 31,2$	$63,3 \pm 28,7$	$50 \pm 36,9$	$51,2 \pm 44$
49 ay ve üstü (n: 15)	$81,7 \pm 17,6$	$95 \pm 10,8$	$83,9 \pm 28,1$	$78,9 \pm 27,4$	$86,7 \pm 17,5$
p	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

PedsQL total çocuk skoru ve alt gruplar ile total ebeveyn skoru ve alt grupları arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Buna göre PedsQL çocuk ölçeği total skoru ile PedsQL ebeveyn ölçeği total skoru arasında istatistik olarak anlamlı ve pozitif, orta düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$) PedsQL çocuk ölçeği skoru yüksek olanların ebeveyn ölçeği skorları da yüksek bulunmuştur (Tablo 13). Buna göre çocukların yaşam kaliteleri ebeveynlerin kaliteleri ile doğru orantılı olarak artıp azaltmaktadır.

PedsQL total çocuk skoru ile PedsQL ebeveyn alt gruplarından ebeveyn işlemsel kaygı ($p < 0,05$), tedavi kaygısı ($p < 0,05$), bilişsel sorunlar ($p < 0,05$) arasındaki ilişki de pozitif yönlü ve istatistik olarak anlamlıdır (Tablo 13). Buna göre çocukların yaşam kalitesi düştükçe ebeveyn ölçeğinde de çocuklarla ilgili işlemsel kaygı, tedavi kaygısı ve bilişsel sorunlar alt birimlerinin skorlarının azaldığı, bu faktörlerin birbiriyle ilişkili olduğu görülmektedir.

PedsQL çocuk ölçeği işlemsel kaygı puanı ile PedsQL ebeveyn ölçeği işlemsel kaygı puanı arasında istatistik olarak çok anlamlı ve pozitif yönlü, iyi düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). PedsQL çocuk ölçeği işlemsel kaygı skoru yüksek olan çocukların, ebeveynlerinin de işlemsel kaygı alt birim skoru yüksektir (Tablo 13).

PedsQL çocuk ölçeği tedavi kaygısı skoru ile PedsQL ebeveyn ölçeği tedavi kaygısı skoru arasında istatistik olarak çok anlamlı ve pozitif yönlü, orta düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). PedsQL çocuk ölçeği tedavi kaygısı yüksek olan çocukların ebeveynlerinin de tedavi kaygısı alt birim skoru yüksektir (Tablo 13).

PedsQL çocuk ölçeği bilişsel sorunlar puanı ile PedsQL ebeveyn ölçeği bilişsel sorunlar puanı arasında istatistik olarak çok anlamlı ve pozitif yönlü, iyi düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). PedsQL çocuk ölçeğinde bilişsel sorunları yüksek olan çocukların ebeveyn ölçeklerinin de bilişsel sorunlar alt birim skoru yüksektir (Tablo 13).

PedsQL çocuk ölçeği algılanan fiziksel görünüm puanı ile PedsQL ebeveyn ölçeği algılanan fiziksel görünüm puanı arasında istatistik olarak anlamlı ve pozitif

yönlü, orta düzeyde bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). PedsQL çocuk ölçeği algılanan fiziksel görünüm puanı yüksek olan çocukların ebeveyn ölçeklerinin de algılanan fiziksel görünüm alt birim skoru yüksektir (Tablo 13).

PedsQL çocuk ölçeği iletişim puanı ile PedsQL ebeveyn ölçeği iletişim puanı arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Çocukların iletişim kaygıları ile ebeveynin iletişim kaygısı birbiriyle ilişkili değildir (Tablo 13).

Remisyonadaki ay ile çocuk ve ebeveynlerin yaşam kalitesi ve alt boyutlarına etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan basit regresyon analizinde, istatistik olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Tablo 13. PedsQL Total Çocuk Skoru ve Alt Gruplar ile Total Ebeveyn Skoru ve Alt Grupları Arasındaki İlişki

	PedsQL Ebeveyn	PedsQL Ebeveyn	PedsQL Ebeveyn	PedsQL Ebeveyn	PedsQL Ebeveyn	PedsQL Ebeveyn
PedsQL Total Çocuk Skoru	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$		
PedsQL Çocuk İşlemsel Kaygı		$p < 0,001$				
PedsQL Çocuk Tedavi Kaygısı				$p < 0,001$		
PedsQL Çocuk Bilişsel Sorunlar			$p < 0,001$			
PedsQL Çocuk Algılanılan Fiziksel					$p < 0,05$	
PedsQL Çocuk İletişim						$p > 0,05$

4.3. Bruninks-Osertysky Motor Yeterlilik Testi-Kaba Motor Beceriler İle İlgili

Sonuçlar

Ülkemizde BOMYT ile ilgili normal çocuklara yönelik standart veriler bulunmamaktadır. Bu nedenle ortalama aynı yaşta bulunan sağlıklı Türk çocuklarından oluşan bir kontrol grubu oluşturularak hasta çocukların araştırma verileriyle karşılaştırılmıştır. Sağlıklı çocukların kontrol grubu verileri, sayın Doç. Dr. Bülent Elbasan ve ekibinin desteğiyle elde edilmiştir. Hasta çocuklar (Grup 1) ile normal çocuklar (Grup 2) arasında Bruninks-Osertysky kaba motor sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla independent t testi yapılmıştır.

BOMYT toplam skor, alternatif ayak-el ve top atma sonuçları arasında istatistik olarak anlamlı fark olduğu ($p < 0.05$), diğer boyutlarda ise olmadığı ($p > 0.05$) belirlenmiştir. Farklı olan boyutlarda normal çocukların kaba motor sonuçlarının, hasta çocuklarınkine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 14).

Normal çocukların BOMYT toplam skor değeri $58,5 \pm 6,9$ bulunmuştur. Remisyonundaki çocukların skoru $48,5 \pm 13,5$ olup, normal çocuklardan anlamlı farklı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 14).

BOMYT toplam skoru, kaba ve ince motor becerileri ile tanı yaşı arasında ilişki Pearson korelasyon analizi ile analiz edilmiş olup, istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tanı yaşı ile BOMYT standart skor arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki olduğu ($p < 0,05$) belirlenmiştir.

Hasta çocukların BOMYT kaba ve ince motor beceri sonuçlarının cinsiyete göre farkı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. BOMYT toplam skor kız ($44,1 \pm 15,0$) ile erkek ($52,3 \pm 11,2$) arasında anlamlı bir fark belirlenmemiştir ($p>0,05$).

BOMYT koşma sağlıklı çocuk ortalaması $12,8 \pm 2,1$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $12,8 \pm 3,5$ olarak bulunmuştur. Remisyonda olan çocukların koşma ortalamalarının sağlıklı çocukların ortalamalarıyla farkını incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların koşma değerlerinin sağlıklı çocukların koşma değerlerinden istatistik olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 14).

BOMYT tek ayak denge sağlıklı çocuk ortalaması $4,6 \pm 1,5$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $4,3 \pm 2,1$ olarak bulunmuştur. Remisyonda olan çocukların tek ayak denge ortalamalarıyla sağlıklı çocukların ortalamaları arasındaki farkı incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların tek ayak denge değerlerinin sağlıklı çocukların tek ayak denge değerlerinden istatistik olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 14).

BOMYT topuk parmak yürüme denge sağlıklı çocuk ortalaması $2,6 \pm 1,0$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $2,5 \pm 1,5$ bulunmuştur. Remisyonda olan çocukların topuk parmak yürüme ortalamaları ile sağlıklı çocukların ortalamaları arasındaki farkı incelemek için one sample t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların topuk parmak yürüme değerlerinin sağlıklı çocukların topuk parmak yürüme değerlerinden istatistik olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 14).

BOMYT alternatif ayak el sağlıklı çocuk ortalaması $0,7 \pm 0,5$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $0,3 \pm 0,5$ olarak belirlenmiştir. Remisyonda olan çocukların alternatif ayak el ortalamaları ile sağlıklı çocukların ortalamaları arasındaki farkı incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların alternatif ayak el değerlerinin sağlıklı çocukların alternatif ayak el değerlerinden istatistik olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 14).

BOMYT sıçrama el sağlıklı çocuk ortalaması $2,0 \pm 1,2$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $1,6 \pm 1,1$ bulunmuştur. Remisyonda olan çocukların sıçrama el ortalamalarıyla sağlıklı çocukların ortalamaları arasındaki farkı incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların sıçrama el değerlerinin sağlıklı çocukların sıçrama el değerlerinden istatistik olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 14).

BOMYT uzun atlama sağlıklı çocuk ortalaması $5,5 \pm 1,9$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $4,9 \pm 2,2$ olarak belirlenmiştir. Remisyonda olan çocukların uzun atlama yürüme ortalamalarıyla sağlıklı çocukların ortalamaları arasındaki farkı incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların uzun atlama değerlerinin sağlıklı çocukların uzun atlama değerlerinden istatistik olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve Sağlıklı Çocukların Bruninks-Oseretsky Motor Yeterlilik Testi Kısa Formu Kaba Motor Beceri Sonuçlarının Karşılaştırılması

	BOMYT Toplam Skor (min-maks) (10-68)	Koşma (min-maks) (0-15)	Tek Ayak Denge (min-maks) (0-6)	Topuk Ayak Yürüme (min-maks) 0-4)	Alternatif Ayak El (min-maks) (0-1)	Sıçrama-El Çırpma (min-maks) (0-4)	Uzun atlama (min-maks) (0-11)
Grup 1 (n: 35)	48,5 ± 13,5	12,8 ± 3,5	4,3 ± 2,0	2,5 ± 1,5	0,31 ± 0,5	1,6 ± 1,1	4,9 ± 2,2
Grup 2 (n: 40)	58,5 ± 6,9	12,9 ± 2,1	4,6 ± 1,4	2,6 ± 1,0	0,7 ± 0,5	2,0 ± 1,2	5,5 ± 1,9
p	< 0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

BOMYT top tutma sağlıklı çocuk ortalaması $2,6 \pm 0,7$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $2,3 \pm 0,9$ olarak bulunmuştur. Remisyonda olan çocukların top tutma yürüme ortalamalarıyla sağlıklı çocukların ortalamaları arasındaki farkı incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların top tutma değerlerinin sağlıklı çocukların top tutma değerlerinden istatistik olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 15).

BOMYT hedefe top atma sağlıklı çocuk ortalaması $1,8 \pm 0,5$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $1,4 \pm 0,7$ olarak belirlenmiştir. Remisyonda olan çocukların hedefe top atma ortalamalarıyla sağlıklı çocukların ortalamaları arasında istatistik olarak fark olup olmadığını incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların hedefe top atma değerlerinin sağlıklı çocukların hedefe top atma değerlerinden istatistik olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta ve Sağlıklı Çocukların Bruninks-Osersky Kaba-İnce Motor Sonuçlarının Karşılaştırması

	Top Tutma (min-maks) (0-3)	Top Atma (min-maks) (0-3)
Grup 1 (n: 35)	2,34 ± 0,90	1,43 ± 0,65
Grup 2 (n: 40)	2,63 ± 0,7	1,8 ± 0,5
p	> 0,05	< 0,01

BOMYT hız cevabı sağlıklı çocuk ortalaması $9,3 \pm 3,1$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $7,6 \pm 3,6$ olarak bulunmuştur. Remisyonda olan çocukların hız cevabı ortalamalarıyla sağlıklı çocukların ortalamaları arasındaki farkı incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların hız cevabı değerlerinin sağlıklı çocukların hız cevabı değerlerinden istatistik olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 16).

BOMYT düz çizgi sağlıklı çocuk ortalaması $3,9 \pm 0,3$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $1,5 \pm 1,2$ olarak bulunmuştur. Remisyonda olan çocukların düz çizgi ortalamalarıyla sağlıklı çocukların ortalamaları arasındaki farkı incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların düz çizgi değerlerinin sağlıklı çocukların düz çizgi değerlerinden istatistik olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 16).

BOMYT daire kopyalama sağlıklı çocuk ortalaması 2 olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $1,6 \pm 0,8$ olarak bulunmuştur. Remisyonda olan çocukların daire kopyalama ortalamalarıyla sağlıklı çocukların ortalamaları arasındaki farkı incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların daire

kopyalama değerlerinin sağlıklı çocukların daire kopyalama değerlerinden istatistik olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 16).

BOMYT desen kopyalama sağlıklı ocuk ortalaması $1,8 \pm 0,5$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $1,6 \pm 0,7$ olarak bulunmuştur. Remisyonda olan çocukların desen kopyalama ortalamalarıyla sağlıklı çocukların ortalamaları arasındaki farkı incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların desen kopyalama değerlerinin sağlıklı çocukların desen kopyalama değerlerinden istatistik olarak farklı olmadığı bulunmuştur. ($p > 0,05$) (Tablo 16).

BOMYT kart dizme sağlıklı ocuk ortalaması $4,6 \pm 1,1$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $2,8 \pm 1,0$ olarak bulunmuştur. Remisyonda olan çocukların kart dizme ortalamalarıyla sağlıklı çocukların ortalamaları arasındaki farkı incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların kart dizme değerlerinin sağlıklı çocukların kart dizme değerlerinden istatistik olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$) (Tablo 16).

BOMYT nokta koyma sağlıklı ocuk ortalaması $4,3 \pm 1,5$ olup, remisyonda olan çocukların ortalaması $3,1 \pm 1,4$ olarak bulunmuştur. Remisyonda olan çocukların nokta koyma ortalamalarıyla sağlıklı çocukların ortalamaları arasındaki farkı incelemek için independent t testi yapılmıştır. Remisyonda olan çocukların nokta koyma değerlerinin sağlıklı çocukların nokta koyma değerlerinden istatistik olarak farklı olduğu belirlenmiştir ($p \leq 0,001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta ve Sağlıklı Çocukların Bruninks-Osertysky İnce Motor Beceri Sonuçlarının Karşılaştırması

	Hız Cevabı Median (min-maks)	Düz Çizgi Çizme (min- maks) (0-4)	Daire Kopyalama (min-maks) (0-5)	Desen Kopyalama (min-maks) (0-2)	Kart Dizme (min-maks) (15)	Nokta Koyma (min-maks) (1-6)
Grup 1 (n: 35)	7,6 ± 3,6	1,5 ± 1,2	1,7 ± 0,8	1,6 ± 0,7	2,8 ± 1,0	3,1 ± 1,4
Grup 2 (n: 40)	9,3 ± 3,1	3,9 ± 0,3	2	1,8 ± 0,5	4,6 ± 1,1	4,2 ± 1,5
p	< 0,05	< 0,001	< 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001

BOMYT toplam skor remisyonadaki ay ($p < 0,001$) ve WeeFIM total ile ($p < 0,001$) ileri derecede ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ancak BOMYT toplam skorun PedsQL çocuk ve ebeveyn ölçeklerinin toplam skoru ile istatistik olarak ilişkili olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 17).

Remisyonadaki ay ile koşma ($p < 0,05$), uzun atlama ($p < 0,05$), top tutma ($p < 0,05$), hız cevabı ($p < 0,001$), topuk ayak yürüme ($p < 0,05$) skorlarının istatistik olarak ilişkili olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan tek ayak üzerinde durma, nokta koyma, kart dizme gibi diğer boyutlarda ise istatistik bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 17).

BOMYT toplam skora göre remisyonadaki ay 48 ay ve altı ve 49 ay ve üstü olanlar arasındaki fark Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. 48 ay ve altında remisyonunda olan 20 çocuğun BOMYT toplam skor ortalaması ($41,9 \pm 13,3$) ile 49 ay ve üstü 15 çocuğun BOMYT skor ortalaması ($57,5 \pm 7,4$) arasında istatistik olarak fark olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$).

BOMYT skoru ile anne ve baba eğitimi ve aile geliri arasında ilişki olup olmadığı ki kare ile analiz edilmiş olup, istatistik olarak anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Standart skor ile BOMYT toplam skor orta derecede ilişkili olup ($p < 0,01$), BOMYT standart skora göre Raven, okuma yazma becerileri, kelime sayısı, matematik, tümce sayısı, doğru sayısı arasındaki ilişki varlığı için yapılan korelasyon analizinde, herhangi bir istatistik ilişki belirlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 17. BOMYT Total Skorun Remisyondaki Ay, WeeFIM Total Skor PedsQL Çocuk ve Ebeveyn Skoru, Raven Skoru İle Arasındaki İlişkinin Analizi

	Remisyondaki Ay	WeeFIM Total Skor	PedsQL Çocuk	PedsQL Ebeveyn	Raven
BOMYT Total Skor	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
BOMYT Koşma	$p < 0,05$				
BOMYT Uzun Atlama	$p < 0,05$				
BOMYT Top Tutma	$p < 0,05$				
BOMYT Hız Cevabı	$p < 0,001$				
BOMYT Topuk Ayak Yürüme	$p < 0,05$				

4.3.1. BOMYT Toplam Skor Sonuçlarının Sınır (Cut-Off) Değerinin Tahmini

Sağlam ve hasta çocukların BOMYT toplam skor sonuçlarından yararlanılarak, BOMYT skor sonuçlarının hasta çocukları ayırt etmede iyi bir sınır değeri (cut-off) olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alanın 0,75 olduğu, istatistik olarak anlamlı olduğu ($p < 0,01$) bulunmuştur. ROC analizi sonucuna göre BOMYT toplam skor değerinin hasta ve sağlam çocukları öngörmeye tanısıl olarak değeri olduğu ve sınır değerinin yaklaşık 52,5 olduğu (duyarlılık % 82,5) bulunmuştur.

4.4. Raven Skoru İle İlişkili Sonuçlar

Hasta çocukların Raven skorunun kız ve erkeklere göre farklı olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Raven skoru kız çocuklarla ($31,6 \pm 10,3$), erkek çocuklar ($37,1 \pm 10,1$) arasında istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Raven skoru yaşıyla uyumlu ve uyumsuz olanların karşılaştırılması amacıyla Mann Whitney U analizi yapılmıştır (Tablo 18). Yaşına göre uyumlu olan çocukların, diğerlerine göre Raven skor ortalamalarının daha düşük olduğu ve bu sonucun istatistik olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Bunun nedeni 4. ve 5. sınıfa gitmekte olan çocukların yaşıyla uyumlu olmayıp daha düşük puanlara sahip olmalarıdır.

Tablo 18. Yaşına Uyumlu ve Uyumsuz Olan Çocukların Raven Skoru Karşılaştırması

Raven Skoru	Ortalama $\pm$ SS	p
Yaşıyla Uyumlu (n:24)	32,0 $\pm$ 10,5	p < 0,05
Yaşıyla Uyumsuz (n:11)	40,2 $\pm$ 7,9	

Remisyonda olan kız ve erkek çocukların sınıflara göre Raven skor sonuçları, normal çocukların değerleri ile student t testi ile karşılaştırılmıştır. Literatürde Raven skoruyla ilişkili 1. sınıftaki kızlar için normal değerler bulunmadığından bu konuda karşılaştırma yapılamamıştır. İkinci sınıftaki kızlar için normal ortalama değer 17 $\pm$ 3,2 olup, remisyondaki 2. sınıf kız çocuklarının sonucu 31 $\pm$ 8,5 bulunmuştur (Tablo 19). Remisyondaki çocukların Raven skorlarının istatistik olarak farklı olduğu belirlenmiştir (p < 0,05).

Üçüncü sınıftaki kız çocuk sayısı bir olduğu, dördüncü sınıfta hiç kız çocuk bulunmadığından, bu sınıflar için analiz yapılamamıştır. Beşinci sınıfta yer alan normal çocukların Raven skoru sonuçları 37 $\pm$ 5 olup, remisyonda 5. sınıfta yer alan kız çocuklarının ortalaması 42,7 $\pm$ 2,3 bulunmuştur (p < 0,05). Bir ve ikinci sınıf kız çocuklarının ortalaması 29,6 $\pm$ 10,5 olup sağlıklı kız çocuklarıyla karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p < 0,005) (Tablo 19).

Tablo 19. Normal ve Hasta Kız Çocuklarının Raven Skorlarının Karşılaştırması

Sınıflar	Normal kız çocuk	Remisyonda kız çocuk	p
1 (n:5)	-	28,3 $\pm$ 13,0	
2 (n:5)	17 $\pm$ 3,2	31 $\pm$ 8,5	p<0,05
3 (n:1)		21	-
4 (n:0)		-	-
5 (n:3)	37 $\pm$ 5	42,7 $\pm$ 2,3	p<0,05

Remisyonunda olan erkek çocuklar ile normal çocukların sınıflara göre Raven skor sonuçları Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Remisyonunda olan erkek çocukların Raven skor sonuçlarıyla normal erkek çocukların Raven skorları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Normal Ve Hasta Erkek Çocuklarının Raven Skorları Karşılaştırması

Sınıflar	Normal erkek çocuk	Remisyonunda erkek çocuk	p
1 (n: 2)	28,9 $\pm$ 2,3	26,0 $\pm$ 4,2	> 0,05
2 (n: 1)	-	-	
3 (n: 5)	31,6 $\pm$ 2	36 $\pm$ 5,4	
4 (n: 3)	38,2 $\pm$ 1,5	44,3 $\pm$ 4,7	
5 (n: 6)	37,7 $\pm$ 1,5	40,2 $\pm$ 14,8	

Remisyondaki çocukların Raven Testini tamamlama süre normlarına göre yaşıyla uyumlu ve uyumlu olmayanlar ile sınıfların dağılımı Tablo 21’de yer almaktadır.

Remisyondaki çocukların Raven skorunun ilişkili olduğu faktörleri belirlemek amacıyla Pearson korelasyon analizi yapılmıştır. Raven skoru ile WeeFIM iletişim, WeeFIM sosyal durum, PedsQL çocuk ölçeği bilişsel, PedsQL ebeveyn ölçeği iletişim arasında istatistik bir ilişki yoktur ($p > 0,05$).

Ancak WeeFIM iletişim ile sadece PedsQL çocuk ölçeği iletişim alt grubu ($p < 0,05$) arasında ilişki vardır. Bu durum bize her iki ölçeğin de iletişimi birbiriyle benzer ölçtüğünü göstermektedir.

Raven skoru ile remisyonadaki ay arasında düşük ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Ancak Raven skoru üzerine remisyonadaki ayın etkisi olup olmadığı basit regresyon analizi ile bakıldığında % 14 oranında etkisi olduğunu ($p < 0,05$) göstermektedir. Bu da istatistik olarak anlamlı ancak çok da büyük bir etki değildir (Tablo 21).

Raven skoruyla anne ve baba eğitim durumu ve aile geliri arasındaki ilişki nonparametrik ki kare testi ile analiz edilmiştir. Bu iki değişken arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Raven skoruyla matematik becerileri skoru ($p < 0,01$), kelime sayısı ($p < 0,01$), tümce sayısı ($p < 0,01$) ilişkili bulunmuştur.

Okuma yazma becerileri testi kelime sayısı ile remisyonadaki ayın orta derecede ilişkisi bulunmaktadır ($p < 0,001$). Bir dakikada okunan kelime sayısı üzerine remisyonadaki ayın etkisine basit regresyon analizi ile bakıldığında % 26 oranında etkisi olduğu ($p < 0,001$) görülmektedir (Tablo 22).

Okuma yazma becerileri testi matematik ile remisyonadaki ayın orta derecede ilişkisi bulunmaktadır ($p < 0,001$). Matematik becerileri üzerine remisyonadaki ayın etkisine basit regresyon analizi ile bakıldığında % 28 oranında etkisi olduğu ($p < 0,001$) görülmektedir (Tablo 22).

Okuma yazma becerileri testi tümce sayısı ile remisyonadaki ayın orta derecede ilişkisi bulunmaktadır ($p < 0,001$). Bir dakikada okunan tümce sayısı üzerine remisyonadaki ayın etkisine basit regresyon analizi ile bakıldığında % 29 oranında etkisi olduğu ($p < 0,001$) görülmektedir (Tablo 22).

Matematik skoru, harf sayısı, tümce sayısı ile anne eğitim durumu arasındaki istatistik ilişki nonparametrik ki kare testi ile analiz edilmiştir. Bu değişkenler arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Matematik skoru, harf sayısı, tümce sayısı ile baba eğitim durumu arasındaki istatistik ilişki nonparametrik ki kare testi ile analiz edilmiştir. Bu değişkenler arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Matematik skoru, harf sayısı, tümce sayısı ile aile geliri arasındaki istatistik ilişki nonparametrik ki kare testi ile analiz edilmiştir. Bu değişkenler arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 21. Remisyonadaki Ay İle Raven Skoru, Okuma Yazma Becerileri Arasındaki Regresyon Analizi Sonuçları

	Kelime Sayısı	Matematik Becerileri	Tümce Sayısı	Raven Skoru
Remisyonadaki ay	$p < 0,001$ % 26	$p < 0,001$ % 28	$p < 0,001$ % 29	$p < 0,05$ % 14

4.5. Okuma Hatalarıyla İlgili Sonuçlar

Remisyonadaki çocukların okuma hatalarıyla ilgili sonuçlar Tablo 22’de yer almaktadır.

Tablo 22. Remisyonadaki Çocukların Okuma Hatalarıyla İlgili Sonuçları

	Harf Atlama	Tersten Okuma	Harf Karıştırma	Sözcük Ekleme	Satır Tekrarı	Yanlış Okuma	Sonunu Uydurma	Satır Atlama	Heceleme
Var	16	3	14	10	15	17	11	11	15
Yok	13	26	15	19	14	12	18	18	14
Okuma Bilmeyen	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Hece ekleme	Parmakla Takip	Okuyamama	Sözcük Atlama	Hece Atlama	Harf Ekleme			
Var	15	8	7	14	13	14			
Yok	14	21	22	15	16	15			
Okuma Bilmeyen	6	6	6	6	6	6			

4.6. Yazma Hatalarıyla İlgili Sonuçlar

Remisyonadaki çocukların yazma hatalarıyla ilgili sonuçları Tablo 23’te yer almaktadır.

Tablo 23. Remisyonadaki Çocukların Yazma Hatalarıyla İlgili Sonuçları

	Harf Atlama	Ters Yazma	Harf Karıştırma	Birleşik Yazma	Sözcük Atlama	Sözcük Ekleme	Yavaş Yazma	Hece Atlama	Birleşik Yazma	Hece Ayrırma
Var	6	6	14	10	6	7	7	9	10	7
Yok	22	22	14	18	22	21	21	19	18	21
Yazma Bilmeyen	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Harf Ekleme	Yazamama	Hece Ekleme	Noktalama İşaretlerini Kullanmama						
Var	10	6	7	24						
Yok	18	22	21	4						
Yazma Bilmeyen	7	7	7	7						

4.7. Okuma Yazma ve Matematik Güçlüğü İle İlgili Sonuçlar (Tablo 24)

Okuma güçlüğü olan (20 kişi) ve olmayan (9 kişi) çocuklar arasında remisyondaki ay, remisyona girdiği ay, WeeFIM total, BOMYT toplam skor, PedsQL çocuk, PedsQL ebeveyn, Raven skoruna göre istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Matematik güçlüğü olan ve olmayan çocukların PedsQL çocuk, ebeveyn ve Raven skorlarının farkı Mann Whitney U testi ile analiz edildiğinde, anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Remisyondaki ay, remisyona girdiği ay, WeeFIM total, BOMYT toplam skor arasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 25).

Yazma güçlüğü sonuçlarıyla Raven skor sonuçları arasında istatistik olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. Yazma güçlüğü olan 13 kişinin ($31,9 \pm 8,9$) Raven skorunun, yazma güçlüğü olmayan 16 kişinin ($38,4 \pm 11,8$) skorundan farklı olduğu, yazma güçlüğü olmayanların Raven skorlarının diğerlerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Remisyondaki ay, remisyona girdiği ay, WeeFIM total, BOMYT toplam skor, PedsQL çocuk ölçeği, PedsQL ebeveyn ölçeği skorları arasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Okuma yazma ve matematik becerilerinde güçlüğü olan remisyondaki çocukların, okuma güçlüğü olmayan remisyondaki çocukların ince motor becerileri arasında fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 24. Okuma Yazma ve Matematik Güçlüğü İle İlgili Sonuçlar

	Okuma Güçlüğü	Yazma Güçlüğü	Matematik Güçlüğü
Var	20	13	11
Yok	9	15	18
Okuma, Yazma Matematik Bilmeyen	6	7	6

Tablo 25. Matematik Güçlüğü Olan ve Olmayan Çocukların Yaşam Kalitesi ve Raven Skorlarının Karşılaştırılması

	Matematik Güçlüğü Olan n: 11	Matematik Güçlüğü Olmayan n: 18
PedsQL Çocuk	70,2 ± 15,8	82,3 ± 11,1
PedsQL Ebeveyn	62,5 ± 17,7	78,6 ± 15,9
Raven	31,1 ± 9,2	38,2 ± 11,3

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ALL tedavisi almış halen remisyonda olan 7-12 yaş arası çocukların hastalık spesifik olarak yaşam kaliteleri, günlük yaşamda bağımsızlık düzeyleri, bilişsel ve fiziksel kapasiteleri araştırılmıştır. Çalışmamıza ALL tedavisini tamamlamış remisyon döneminde olan şu anki yaşı 7-12 yaş arasında olan çocuklar alınmıştır. Hastalarımızın 7-12 yaş grubunda seçilmesinin nedeni; hastalığın en sık 2-5 yaş arasında görülüyor olması ve remisyon dönemindeki çocukların okula başlama, hastalık ve tedavi süresince izole olduğu sosyal yaşama tekrar entegre olma dönemini değerlendirmek ve durum saptaması yapabilmek içindir. Hastalarımızın kansere özgü yaşam kalitesinin değerlendirilmesini sağlayan yaşam kalitesi ölçeği ile mevcut yaşam kaliteleri değerlendirilmiştir. Kullanılan yaşam kalitesi ölçeğinin jenerik değil hastalığa özgü olması nedeniyle sağlıklı çocuklardan olan kontrol grubu oluşturulmamıştır. Bu ölçek Türk çocuklarında Kurtuncu Tanır ve arkadaşlarının 8-12 yaş grubunda Kabak ve arkadaşlarının 2-7 yaş grubundaki kanserli çocuklarda yaptıkları geçerlilik güvenilirlik çalışmaları sonrasında ilk defa bir çalışmada kullanılmaktadır.

Çalışmamızda; ALL tedavisi alan çocukların yaşam kalitesi, "çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin kanser modülü 5-7 yaş ve 8-12 yaş formları çocuk ve ebeveyn formları ile değerlendirilmiştir.

Tedavinin farklı fazlarında yaşam kalitesi değiştiği ve döneme özgü yaşam kalitesi belirleyicilerinin etkisi olduğu öngörülerek remisyonda olan hastalarımızın hastalık özgül ölçek ile yaşam kaliteleri değerlendirilmiştir.

Yaşam kalitesinin cinsiyet, yaş, aylık gelir ve aile tipine ve anne ve baba eğitimine göre hem çocuklar hem de ebeveynler tarafından yapılan değerlendirmelere göre değişiklik göstermediği görüldü. Remisyonadaki lösemi hastası çocuklarda hastalık spesifik yaşam kalitesi ölçeğiyle ülkemizde yapılmış çalışma olmamasına karşın; jenerik ölçeklerle yapılan 13-18 yaş ALL'li hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda yaşam kalitesinin cinsiyet, yaş, ailenin aylık geliri, aile tipi, anne ve baba eğitimine göre farklılık göstermediği bulunmuştur (145).

Fardell ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede ise; kemoterapinin yoğun fazında olmanın, kortikosteroid tedavisi almanın, daha büyük yaşta ve kız cinsiyet olmanın ve tedavi toksisitelerine maruz kalmanın kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur (146).

Sung ve arkadaşları tarafından Kanada'da yapılan medyan yaşın 5,6 yıl olduğu tanı üzerinden en az 2 ay geçen ve ilk remisyon tedavisini tamamlamış olan ALL hastalarının alındığı bir çalışmada ise yüksek riskli hastalarda, büyük yaş, kız cinsiyet; standart riskli hastalarda ise düşük gelir düzeyi ve evlenmemiş ebeveynlere sahip olmanın düşük yaşam kalitesi için bağımsız risk faktörleri olduğu öne sürülmüştür. Bu çalışmada da hem jenerik yaşam kalitesi ölçeği hem de kanser spesifik yaşam kalitesi ölçeği aynı popülasyonda kullanılmıştır. Jenerik ölçek ile yapılan değerlendirmelerde sağlıkla ilgili yaşam kalitesi skorunun toplamda ve bütün alt birimlerde sağlıklı popülasyondan bir veya iki standart deviasyon daha düşük olduğu gösterilmiştir. Tedavi gören çocukların yaşam kalitesinin tedavi bitiminden 12 ay ve daha fazla geçmiş olan çocuklara göre daha kötü olduğu ortaya

konulmuştur. Kanser spesifik ölçek ile değerlendirilen yaşam kalitesi ölçeğinde idame tedavisi alan hastalarda ağrı alt birim skoru 62,5; bulantı alt birim skoru 70, işlemsel kaygı alt birim skoru 51,2; tedavi kaygısı alt birim skoru 75, endişe alt birim skoru 100, algılanan fiziksel görünüm alt skoru 91,7; iletişim alt birimi skoru 75, bilişsel problemler alt birim skoru 65 olarak ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda ise; remisyondaki çocuklar tarafından yapılan değerlendirmede ağrı alt birimi skoru 82,5; bulantı alt birim skoru 82,9; işlemsel kaygı alt birim skoru 65,7; tedavi kaygısı alt birim skoru 82,4; endişe alt birim skoru 79,0; algılanan fiziksel görünüm alt skoru 69,1; iletişim alt birimi skoru 72,1; bilişsel problemler alt birim skoru 71,7 olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda ağrı, bulantı, işlemsel kaygı tedavi kaygısı alt birimlerinde daha yüksek skorların elde edilmiş olması daha iyi yaşam kalitesini göstermekle birlikte; remisyon üzerinden geçen ortalama sürenin bizim çalışmamızda 49 ay; Kanada çalışmasında 12 ay ve daha fazla geçen süre olarak sınıflama yapılmış olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. İletişim, bilişsel problemler alt birim skorları her iki çalışmada da birbirine yakın olup; tedavinin uzun etkileriyle ilgili olarak hasta algılarının benzer olduğunu göstermektedir. Algılanan fiziksel görünüm ve endişe alt birim skorlarının da Kanada çalışmasında daha yüksek olmasının nedeninin ülkelerin sosyoekonomik ve kültürel farklılıkları, sağlık hizmetlerine erişim, sosyoekonomik ve gelişmişlik düzeyiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Ebeveynler tarafından çocukların yaşam kalitesi değerlendirmesinde ise; ağrı alt birimi skoru 78,9; bulantı alt birim skoru 76,6; işlemsel kaygı alt birim skoru 62,4; tedavi kaygısı alt birim skoru 66,4; endişe alt birim skoru 68,3; algılanan

fiziksel görünüm alt skoru 70,2; iletişim alt birimi skoru 65,7; bilişsel problemler alt birim skoru 67,1 olarak ölçülmüştür. Ebeveynler tarafından yapılan değerlendirmelerin total skor, ağrı acı, bulantı, endişe, işlemsel kaygı, tedavi kaygısı, bilişsel alt sorunlar alt birimlerinin daha düşük olduğu; algılanan fiziksel görünüm ve iletişim alt birimlerinin ise ebeveyn ve çocuklar tarafından yapılan değerlendirmelerde aynı olduğu görülmüştür. Ebeveynlerin çocuklarının hastalığı ile ilgili çocuklarının kendi değerlendirmelerine göre daha kötü yaşam kalitesi olduğunu düşündükleri görülmektedir. Bu durumun kronik ve öldürücü olduğu bilinen tedavi süresince fiziksel görünümdeki değişikliklerle, okuldan uzaklaşmaya ve bütün ailenin yaşamını etkileyen bir hastalıkla baş etme sürecinden kaynaklandığı öngörülmüştür. İletişim ve algılanan fiziksel görünüm alt birimlerinin ise ebeveynler ve çocuklar tarafından aynı düzeyde bozuklukla seyrettiği görülmektedir. Yapılan korelasyon analizlerinde de çocuk ve ebeveynler tarafından yapılan değerlendirmelerin birbiriyle ileri derecede tutarlı olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda çocuk ve ebeveynler tarafından yapılan değerlendirmelerde cinsiyetler arası fark yalnızca ebeveyn değerlendirmesinde algılanan fiziksel görünüm alt biriminde ortaya çıkmıştır. Erkek çocuk ebeveynlerinin kız çocuk ebeveynlerine göre algılanan fiziksel görünüm alt birimini daha düşük puanladıkları görülmüştür. ALL tedavisinin neden olduğu fiziksel değişimler için kız çocuklarının daha iyi üstesinden gelebilecek seçenekleri olduğu erkek çocuklarının ise eski veya daha iyi fiziksel görünüme kavuşmaları için yapılabileceklerinin kız çocuklara göre daha sınırlı olduğu algısından kaynaklanabileceği öngörülmüştür.

Sung ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada idame öncesi ve idame sonrası dönemde hastaların yaşam kaliteleri arasında fark görülmemiştir (147). Furlong ve arkadaşları ve Mitchell ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmalarda ise tedavi bitiminde ALL’li hastaların yaşam kalitelerinde artış görülmüştür (148, 149).

Tsuji ve arkadaşları tarafından 2-18 yaş arası % 77’si lösemilerden oluşan kanser hastası çocuklarda Japonya’da yapılan PedsQL kanser modülü ve PedsQL jenerik modülünün kullanıldığı çalışmada; kanser modülünde yer alan ağrı ve bulantı alt birimleri jenerik ölçeğinin fiziksel sağlık alt birimi ile; tedavi kaygısı, işlemsel kaygı, endişe alt birimleri jenerik ölçeğinin psikososyal sağlık ve duygusal işlevsellik alt birimleri ile bilişsel sorunlar, algılanan fiziksel görünüm ve iletişim alt birimlerinin ise sosyal işlevsellik ve okul işlevselliği ile korele olduğu öne sürülmüştür (116). Aynı çalışmada çocuklar tarafından yapılan puanlamaların; ebeveynler tarafından yapılan puanlamalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Hem ebeveyn hem de çocuklar tarafından doldurulan ölçeklerde ağrı, bulantı ve tedavi kaygısı alt birim skorları diğer alt birim skorlarından bütün yaş gruplarında daha yüksektir. İletişim alt birimi ise bütün yaş gruplarında en düşük olarak değerlendirilmiştir. Bilişsel problemler ve algılanan fiziksel görünüm ise adölesanlarda en düşük olarak değerlendirilmiştir (116).

Bizim çalışmamızda da ağrı ve bulantı alt birimleri skorları diğer alt birimlerden daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum hastaların remisyonda olması ve kemoterapiye bağlı akut yan etkilerin azalmış olması ile açıklanabilir.

Tedavisi tamamlanmış ve üzerinden 12 ay geçmiş olan hastalarda bilişsel sorunlar ve algılanan fiziksel görünüm alt birimleri dışında bütün alt birim skorlarında anlamlı iyileşme görülmektedir. Jenerik puanlamada ise sosyal ve okul işlevselliği alt birimlerinde hiçbir iyileşme görülmemektedir (116).

Çalışmamızda ise; hastalarımız remisyon üzerinden geçen zamana göre değerlendirildiğinde remisyondan 49 ay ve üzerinde zaman geçtiğinde çocuklar tarafından yapılan puanlamalarda bulantı, tedavi kaygısı, iletişim alt birimlerinde anlamlı iyileşme görülmekte olup; ebeveynler tarafından yapılan değerlendirmelerde ise tedavi kaygısı ve işlemsel kaygı alt birimlerinde anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir. Ağrı, endişe, bilişsel sorunlar, algılanan fiziksel görünüm ve toplam yaşam kalitesi skorunda ise remisyon üzerinden geçen zaman artmış olmasına rağmen iyileşme olmadığı görülmüştür.

Tsuji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8-12 yaş arasında çocukların kendilerinin yaptığı değerlendirmede; toplam skor 79,4; ağrı alt birimi 86,2; bulantı 83,8; işlemsel kaygı 78,2; tedavi kaygısı 94,6; endişe 78,8; bilişsel problemler 71,4; algılanan fiziksel görünüm 72, iletişim 66 olarak değerlendirilmiştir. Aynı yaş grubundaki çocukların ebeveynleri tarafından yapılan değerlendirmede ise toplam skor 74,3; ağrı alt birimi 81, bulantı 82,9; işlemsel kaygı 68,6; tedavi kaygısı 87,2; endişe 79, bilişsel problemler 64,8, algılanan fiziksel görünüm 69,1; iletişim 60,9 olarak değerlendirilmiştir (116). Çocuk ve ebeveynlerin yaşam kalitesi değerlendirmeleri göz önüne alındığında bu çalışmanın, bizim çalışmamızla benzer olduğu görülmektedir.

Varni ve arkadaşları tarafından ABD’de 220 hastada yapılan çalışmada ise çocuk raporunda ağrı alt birimi 76,2; bulantı alt birimi 75,8; işlemsel kaygı alt birimi 68,3; tedavi kaygısı 82,2; endişe 70,1; bilişsel sorunlar 70,5; algılanan fiziksel görünüm 70,3; iletişim 74,4 olarak puanlanmıştır. Ebeyenleri tarafından yapılan değerlendirmede ise; ağrı alt birimi 74,7; bulantı alt birimi 77,8; işlemsel kaygı alt birimi 60,3; tedavi kaygısı 71,5; endişe 75,9; bilişsel sorunlar 74, algılanan fiziksel görünüm 76,2; iletişim 78,3 olarak değerlendirilmiştir. Hastalar bu çalışmada aktif tedavi alan; tedavisi tamamlandıktan sonra üzerinden 12 aydan daha az geçen ve tedavi tamamlanmasından 12 aydan daha uzun zaman geçen olarak gruplara ayrılmış olup; ağrı, işlemsel kaygı ve tedavi kaygısı alt birimlerinde tedavi alanlarla tedavi tamamlanmasının üzerinden 12 ay ve daha fazla zaman geçenler arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (115).

Endonezya’da ALL’li 55 hasta ve 95 ebeveyn tarafından yapılan yaşam kalitesi değerlendirmesinde yaş, cinsiyet, ebeveyn eğitimi, sosyoekonomik düzey, ALL risk grubu ve tedavi fazına göre hiçbir farklılık olmadığı gösterilmiştir (150). Bu çalışmada yaşı daha küçük olan çocuklarda işlemsel kaygı, tedavi kaygısı ve iletişim alt birimlerinde yaşam kalitesinin daha düşük olduğu ortaya koyulmuştur (150). Daha küçük çocukların kan alımı, kemik iliği aspirasyonu, lomber ponksiyon işlemlerinde daha fazla bakıma ihtiyaçları olduğu görülmüştür. Psikolojik ve sosyal gelişime göre dinamik bir yaş grubu olan 2-5 yaş aralığında çocukların gelişimi ciddi yaşamı tehdit eden bir olayla bölünmektedir. Düzenli girişimsel işlemler, hastaneye geliş gidişler, okula gidişin ve sosyal aktivitelerin kesintiye uğraması aynı zamanda aile içinde de krize neden olmaktadır. Bütün bu faktörler normal

psikolojik ve sosyal gelişimi engelleyerek ileri akademik yaşamı da etkilemektedir (151).

Lübnan’da 7-18 yaş arasında kanserli çocukların yaşam kalitesini araştıran çalışmada ise; 7-12 yaş arasındaki çocukların en düşük skorları bulantı 64,8; ve endişe 68,1 olarak değerlendirilmiştir. 7-12 yaş arasındaki çocuklarda ağrı, bulantı ve endişe en düşük alt birim skorları olarak değerlendirilmiştir. Seksen ve üzerindeki alt birim skorları iyi yaşam kalitesi belirteci olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada alt birim skorları; 7-12 yaş için toplam skor; 77,8; ağrı için 85,3; bulantı için 76,2; işlemsel kaygı için 92,3; tedavi kaygısı için 90,2; endişe 79,1; bilişsel problemler 88,7; algılanan fiziksel görünüm 92,1; iletişim 86,9 olarak değerlendirilmiştir. Tanıdan 9 ay ve daha uzun süre geçtiğinde işlemsel kaygı alt biriminde anlamlı olarak iyileşme görülmüştür. Bu durum tedaviye uyum ve alışma süreci ile yorumlanabilir. Hastaların okula devam durumlarına göre yaşam kaliteleri değerlendirildiğinde istatistik olarak anlamlı fark görülmemekle birlikte; 45 gün ve üzerinde okul devamsızlığı olanların yaşam kalitelerinin daha düşük puanlarda olduğu görülmüştür (152).

Bizim çalışmamızda ağrı, bulantı ve tedavi kaygısı skorları yüksek olmakla birlikte; işlemsel kaygı, algılanan fiziksel görünüm, iletişim ve bilişsel problem alt birimleri diğerlerine göre düşük kalmaktadır. Hastalarımızın tıbbi tedavi seçenekleri ile ağrı ve bulantı gibi fiziksel şikayetleri giderilmekle birlikte daha kalıcı ve uzun süreli etkilenme olarak değerlendirilen alt birim skorlarında iyileşme sağlanamamaktadır.

Psikososyal sorunlar; hastalığın tekrarlama kaygısı veya olası geç yan etkilerin tekrarlama kaygısı gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir. Çocuklar sıklıkla bilinç dışı düzeyde kanserin tekrarlayacağı korkusunu yaşamaktadırlar. Buna ek olarak tedavi sırasında yeni ortaya çıkan durumlar ve tedavinin uzun süreli yan etkileri de strese neden olmaktadır. Uzun süreli yan etkilerle ilgili yaşam kalitesi alt birim skorlarının düşük olması bundan kaynaklanabilmektedir (152, 153).

Norveç'te ALL tedavisi alıp remisyon üzerinden ortalama 7,9 yıl geçmiş olan çocuklarda yapılan çalışmada; sağlıkla ilgili yaşam kalitesi skorlarının istatistik olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu; bilişsel fonksiyonların da normal sınırlarda olmasına karşın kontrol grubu sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gösterilmiştir (154).

Kunin-Batson ve arkadaşları yalnızca kemoterapi almış olan remisyondaki 263 ALL hastası üzerinde yaptıkları yaşam kalitesi ve nörobilişsel değerlendirmede; görsel motor entegrasyon, düşünme hızı alanlarında artmış bozukluk ve nörobilişsel testlerden alınan toplam skorlarda popülasyon normlarından bir standart deviasyon düşüklük olduğu gösterilmiştir. Çalışmadaki hastaların % 40'ının sözel ve sözel olmayan bilişsel fonksiyonlarda; çalışma belleği, akademik başarı ve dikkati sürdürme alanlarından en az birinde problemli olduğu gösterilmiştir. Nörobilişsel problemlerin yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (81).

Bu alanda yapılan diğer çalışmalarda da hastaların okul performansı, iş bulma ve akıl ve ruh sağlığı ile ilgili uzun dönemli yan etkiler yaşadıklarını ve

yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiğini göstermektedir. Bu yan etkilerin hastalık ve tedavisinin getirdiği ruhsal travmadan, yaşamı tehdit eden bir hastalığa sahip olmaktan, uzun süre hastanede yatmaktan, tedavi ile ilişkili olarak aileden ve arkadaşlardan ayrılmaktan kaynaklandığı ortaya koyulmuştur (81, 155, 156). ALL tedavisi sonrası hayatta kalanların nörobilişsel ve ruh sağlığı problemleri sağlıklı popülasyondan anlamlı olarak farklı olmamasına rağmen daha düşük fonksiyonel durumu olduğu ortaya koyulmuştur (157).

Yalnızca kemoterapi almış ALL sonrası remisyonunda olan hastalarda bilişsel yönetsel fonksiyonlarda % 15,9; dikkat alanında % 14,5 ve hafızada % 13,1 oranında bozukluk olduğu gösterilmiştir (77). Kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda hafif fakat belirgin azalmış dikkat seviyelerini devam ettirmede, yürütücü işlevlerde (bilişsel esneklik, sözel akıcılık ve dikkatte esneklik), bellek ve motor fonksiyonlarda gecikme gözlenmiştir (77, 158-160).

Krull ve arkadaşlarının yaptığı ALL tedavisi sonrası remisyonunda olan ve üzerinden en az 5 yıl geçmiş olan hastalardaki bir başka çalışmada; zeka normal sınırlarda olmasına karşın yönetici işlevler, işlem hızı ve bellekte, popülasyon normlarına göre istatistik olarak anlamlı düşüklük olduğu gösterilmiş olup; nöro-görüntüleme çalışmalarında ise frontostriatal yolda beyaz cevher değişiklikleri, dorsolateral, prefrontal beyin bölgelerinde artmış korteks kalınlığı ve kanda daha yüksek metotreksat düzeyi saptanmıştır. Kandaki yüksek metotreksat düzeyi ile nöroanatomik değişiklikler ve işlevsel fonksiyonlardaki bozukluğun ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (161).

Bizim çalışmamızda da hastalarımızın nörobilişsel değerlendirmeleri genel zeka ölçeği olan Raven test bataryası ve okuma, yazma, matematik becerileri değerlendirilerek yapılmıştır. Raven test skorlarında literatürün aksine 2 ve 5. sınıfta yer alan kız çocukları sağlıklı Türk çocukları normlarıyla karşılaştırıldığında skorlarının istatistik olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir. Kız çocuklarının Raven skorları ve bireysel özellikleri değerlendirildiğinde bu durumun kız çocuklarının aile eğitim düzeyinin yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamız için hedeflenen örnekleme ulaşılmış olmasına karşın regresyon analizi yapılabilmek için az olgu olması nedeniyle olgular birer birer göz önüne alınarak yapılan bu değerlendirmenin ailelerin eğitim düzeyi ve çocuğa gösterilen destekten kaynaklanan bir fark olduğu öngörülmektedir. Bu durumun daha iyi ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda remisyondaki 7-12 yaş grubunda hastaya ulaşılmasına ve aile tutumlarına yönelik ek değerlendirmelerin yapılmasına gereksinim vardır.

Erkek çocuklarda ise sınıflara göre Raven skorlarının istatistik olarak farklı olmadığı; sağlıklı çocuk normlarına yakın olduğu gösterilmiştir. Buna göre kemoterapinin en azından zeka bileşenini olumsuz etkilemediği sonucu çıkarılabilmektedir.

Okuma, yazma, matematik becerilerine göre yapılan değerlendirmede ise; okuma, yazma ve matematik güçlüğü gösteren hastalar belirlenmiştir. Hastalarımızda farklı alanlarda % 9-45 arasında okuma hataları; % 20-68 arasında yazma hataları bulunmaktadır.

Matematik güçlüğü olanların Raven ve yaşam kalitesi skorlarının matematik güçlüğü olmayanlardan anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. Her bir alanda öğrenme güçlüklerinin olması yaşamın ileri evrelerinde akademik başarıyı ve dolaylı olarak yaşam kalitesini düşürmekte ve hayattan alınan doyumun düşmesine neden olmaktadır.

Anne ve baba eğitimi ve ailenin gelir durumu okuma ve matematik becerilerini olumlu yönde etkilemektedir. Bu sonuç; tedavi nedeniyle okul yaşamından uzak kalan çocukların aile desteğiyle gelişimlerine katkı sağlandığını; okula başladıkları dönemde de daha az zorlanmaları olarak yorumlanabilir.

Remisyon üzerinden geçen süre veya remisyona girdiği yaş ile öğrenme güçlükleri arasında ilişki kurulamamıştır. Literatürde de üzerinden 5 yıldan uzun zaman geçse bile nörobilişsel bozuklukların halen görülebildiği bildirilmiştir (78).

Yaşam kalitesi ölçeklerinin hastalığa özgü olsalar da mevcut fiziksel, bilişsel kapasite ve yaşamda bağımsızlık düzeyleri ile ilgili kapsamlı bilgi vermediği görülmüştür. Çocukluk çağındaki ALL tanısı almış hastalarda mevcut bilişsel kapasite, bağımsız yaşam sürdürebilme ve fiziksel kapasite ile ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Kanserli çocukların yoğun ve uzun süren tedavi protokolleri olması ve bu süreçte hareketsiz kalmaları nedeniyle fiziksel performans düzeylerinin düştüğü görülmektedir. Bu hastalar için yoğun egzersiz yapmaktan kaçınmaları ve dinlenmelerinin önerilmesi hala yaygın bir uygulamadır. Günlük yaşam aktivitelerinin yerine getirilememesi yaşam kalitesini düşürür ve tıbbi tedaviyi etkileyebilir (162).

Kanserli çocukların almış oldukları yoğun tedavinin etkisiyle günlük rutinde, fiziksel aktiviteye katılımları oldukça sınırlıdır. Aileler de çocuklarının aktif olarak fiziksel aktivite yapmalarından çekinir, istemezler. Ancak son çalışmalarda; kanserli çocukların fiziksel olarak aktif olmaları, çocuğun durumuna uygun, bireysel olarak düzenlenmiş egzersiz programına katılmalarının yararlı olduğu gösterilmiştir (163).

Literatürde kemoterapi tedavisine başladıktan sonra ilk yıl içinde çocuklarda fonksiyonel mobilitede, bacakları uzatma gücünde ve ayak bileği dorsifleksiyon gücünde azalmanın olduğu belirtilmektedir (164). Kronik bir hastalık olan kanserin tedavisine bağlı olarak çocukların günlük yaşamlarındaki fiziksel fonksiyonlarının etkilendiği görülmektedir. Bu çocuklarda etkilenen fiziksel fonksiyonlara bağlı olarak sosyal izolasyon, bağımsızlık kaybı, anksiyete ve depresyon gibi çeşitli sorunlar görülebilir. Fiziksel ve psikososyal durumdaki bu değişiklikler hem ailenin hem de çocukların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (165).

Bu çalışmada ALL tedavisi gören çocukların yaşam kalitesi araştırılırken fiziksel ve bilişsel sağlık durumları ayrı ayrı değerlendirildi. Fiziksel sağlıkları; hayatlarını idame ettirecekleri günlük aktivitelerini tek başlarına yapabilmelerinden, spor veya egzersiz yapıp yapamamalarını içerecek şekilde sorgulanarak buna yönelik ölçek ile objektif bir şekilde değerlendirildi. Günlük bağımsızlık; günlük yaşam aktiviteleri bu çalışmada değerlendirilmiş olup; WeeFIM toplam skoru ile remisyon üzerinden geçen zaman arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Aynı zamanda remisyon üzerinden geçen süre ile transferler, sosyal

iletişim alt birimleri arasında da anlamlı ilişki ortaya çıkmış olması; aktif yoğun tedavi fazı üzerinden geçen zaman arttıa bireylerin fiziksel bağımsızlıklarının daha artması; sosyal etkileşim kurmalarına da katkı sağlamaktadır. Günlük bağımsızlık arttıa yaşam kalitesi skorlarında ebeveyn ve çocuklar tarafından yapılan değerlendirmelerde iyileşme olduğu çalışmamızda gösterilmiştir.

Çalışmamızda ayrıca günlük yaşam aktiviteleri; günlük bağımsızlık düzeyi ile mevcut fiziksel kapasite arasındaki ilişki ile ortaya konulmuştur. Mevcut fiziksel kapasite durumu BOMYT kısa formu ile yapılmış olup; BOMYT toplam skor ile günlük yaşam aktiviteleri toplam skoru arasında çok anlamlı istatistik ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Remisyon üzerinden geçen sürenin her iki bileşeni de etkilediği görülmektedir. Bu da aktif tedavi sırasında fiziksel olarak daha inaktif süreçten geçildiğini, sonrasında aktivitenin remisyon üzerinden geçen süreyle orantılı olarak arttığını göstermektedir.

Fiziksel kapasite değerlendirmesinde; kaba motor ve ince motor beceriler değerlendirilmiş olup; kaba motor becerilerde aynı yaşlardaki kontrol grubu Türk çocukları ile anlamlı fark saptanmamışken; ince motor becerilerde ve hız cevabında belirgin gerilik saptanmıştır. Hastalarımızın yaşlarının ince motor becerilerin gelişiminin olduğu yaş döneminde olması ve bu dönemin tedavi yan etkileriyle ve hastanede geçiyor olması; ince motor becerilerin gelişimini aksatmıştır. Kaba motor becerilerde de hareketsizliğe bağlı düşüklük görülmekle birlikte istatistik olarak gerilik saptanmamıştır.

Motor yeterlilik testinden alınan toplam skorlar standart skorlara çevrildiğinde, remisyon üzerinden geçen zaman 49 ay ve daha üzerinde olsa bile hastaların ortalama standart skorlara ulaşamadığını göstermektedir.

Literatürde tanı anında ve tedavinin çoklu noktalarında yapılan çalışmalarda çocuklarda kaba motor becerilerde bozukluk olduğu gösterilmiştir (166, 167). Tedaviden bir yıl sonra değerlendirildiğinde de kaba motor becerilerde düzelme gözlenmemiştir (168). Genellikle tedavi tamamlandıktan sonra kaba motor becerilerde iyileşme görülmektedir (166, 167).

Çeşitli çalışmalarda, tedaviden sonra ince motor beceri güçlüklerinin arttığı (166, 169, 170) ve el yazısı sorunlarının çocukların yaklaşık % 25'inde tedavi sonrası yaklaşık 2 yıl daha sürdüğü bildirilmektedir (170-172). Ayrıca, ALL tedavisi sonrası sağ kalanların performansları normal popülasyonla karşılaştırıldığında ince motor zorlukların, tedavi sonrası 5 yıl kalıcı olduğuna dair kanıtlar vardır (169, 171).

İnce ve kaba motor becerilerin bozulmasında tanı yaşı, cinsiyet, değerlendirme anında tanı üzerinden geçen zaman etkisi ile ilgili bilgiler literatürde farklılık göstermektedir (173).

Bizim çalışmamızda remisyon üzerinden geçen zamanla kaba motor becerilerin bazı alt birimlerinde iyileşme görülmüş olup; tanı yaşı ile toplam skor arasında negatif ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bu da dolaylı olarak tanı anından sonra geçen sürenin artışıyla motor yeterliliğin artması şeklinde açıklanabilir. Remisyon üzerinden geçen zaman ile BOMYT toplam skorunda artış görülmüştür. Cinsiyet farklılığı çalışmamızda saptanmamıştır.

Yazma güçlüğüyle ince motor beceriler arasında da çalışmamızda ilişki saptanmamıştır; bu durum hastalarımızın 7-12 yaş arasında olması ve ince motor gelişimin olduğu dönemde tedavi sürecinden geçmiş olmalarıyla açıklanabilir.

Türkiye’de lösemi tedavisi bitmiş olan çocuklarda yaşam kalitesi değerlendirilmesi konusunda yayınlanmış az sayıda çalışma vardır.(123, 174-176)Solid tümör veya lenfoma tedavisi almış kanserli çocuklarla yapılan yaşam kaliteleri değerlendirilmesi mevcuttur(120-122, 177, 178).Lösemi tedavisi tamamlanmış adölesanların jenerik ölçek ile yaşam kalitesinin depresyon ve anksiyete düzeyinin ölçüldüğü bir çalışmada ise; psikiyatrik açıdan değerlendirilmeleri önerilmiştir (145, 175).

Sonuç olarak; ALL tanısından remisyon ve tedavi tamamen bitene kadar sürecin kendisi, tedavi yan etkileri, fiziksel aktivitede azalma, okuldan uzaklaşma, sosyal izolasyon gibi faktörler çocuk ve ailenin yaşam kalitesini etkilemektedir. Tedavi süreci çocuğun nörobilişsel ince ve kaba motor gelişiminin devam ettiği dönem olup; bu dönemde yaşananlar psikososyal gelişimi de etkilemektedir. Fiziksel kapasitenin düşmesi, günlük yaşam aktivitelerinin azalması yaşam kalitesini düşürmektedir. Zeka bileşeni etkilenmese de bu süreç çocuklarda farklı alanlarda öğrenme güçlüğüne neden olmakta ve yaşam kalitesini etkilemektedir. Fiziksel kapasitenin etkilenmesi okula dönüldüğünde arkadaş ortamına girilmesini, oyunlarda da becerinin kısıtlı olmasına neden olarak ikincil bir sosyal izolasyona ve geri çekilmeye de neden olabilmektedir. Çocukların bu dönemdeki bilişsel etkilenmeleri; iletişim kurma ve akademik başarı alanlarında da probleme neden

olmaktadır. Çocukların remisyon üzerinden geçen süre artsa bile yaşam kalitelerinin artmaması bu alanda desteğe gereksinim olduğunu göstermektedir.

Tanı anından itibaren tedavinin çeşitli dönemlerinde çocukların nörobilişsel değerlendirmelerinin yapılması, fiziksel kapasite ve günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi hastaların durumlarını ortaya koymak ve psikososyal gelişimlerini desteklemek için yapılması gerekenler konusunda yol gösterici olacaktır. Tedavinin aktif fazından bitimine kadar hastaların fiziksel aktivite ve yaşlarına uygun gelişimleri için psikososyal destek programlarının planlanması, ailelerin fiziksel aktivite ve diğer nörobilişsel gelişim ile ilgili bilgilendirilmesi sağ kalımın % 80 ve üzerinde olduğu çocukluk çağı ALL'lerinde yaşam kalitesinin artırılmasını sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Mevcut hastalık spesifik yaşam kalitesi değerlendirme ölçeğinde fiziksel kapasite ile ilgili alt birim bulunmamaktadır. Kansere spesifik ölçek geliştirilmesinde fiziksel aktivitenin de eklenmesi daha kapsamlı değerlendirme sağlayabilir.
- 2) Günlük yaşam aktivitelerinde azalma; hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir. Buna yönelik olarak fiziksel aktivitenin devamı fizyoterapist ve rehabilitasyon ekibi yardımıyla gerçekleştirilebilir.
- 3) Özellikle ince motor becerilerin gelişiminde aksaklıklar ileride akademik başarı ve okula uyumda düşüklüğe neden olacağından bu becerilerin geliştirilmesi için ailelere gerekli bilgilendirilmeler yapılmalıdır.
- 4) Okuldan uzak kalmaları; hastane ve evde eğitim devamlılığının olmaması, eğitimin bu dönemde daha az öncelikli görülmesi; okuma, yazma ve matematik ve öğrenme güçlüklerini artırmaktadır. Akademik başarı ve sosyal iletişimde gelişimi sağlamak için çocuk ve ailelerine destek verilmelidir.
- 5) Sağlık kavramı yanı sıra tedavi ve izlem de bütüncül yaklaşım gerektirmektedir. Hastaların tedavi ve sonrasında ağrı ve bulantı alt birimleriyle ilgili yaşam kaliteleri düzeltilebilirken; endişe, iletişim, tedavi kaygısı, algılanan fiziksel görünüm ve bilişsel sorunlar alt birimlerinde de yaşam kalitesinin artırılması için psikososyal destek programları planlanmalıdır.

- 6) Tedavinin neden olduğu nörobilişsel ve fiziksel kapasitedeki etkilenmelerin kemoterapi ilaçlarının farmakodinamiği ile ilişkili olduğunu ortaya koyan araştırmalar yapılmaktadır. Bu alandaki ilerlemeler ile yan etki profillerini minimale indirilecek etkinlikte kemoterapi protokollerinin geliştirilmesi ve kullanımı gündeme gelebilir.
- 7) Yaşam kalitesinin düzeltilmesi sağ kalım oranının artırılması kadar önemlidir; işbirliği ve yakın medikal izlemin yanı sıra yakın fiziksel ve nörobilişsel izlem de gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer treatment reviews. 2010;36(4):277-85.
2. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, Stratton KK, Bishop K, Krull KR, et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. Cancer Epidemiol Prevent Biomark. 2015;24(4):653-63.
3. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43.
4. Bhatia S, Robison LL. Epidemiology of Leukemia in Childhood. In:Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux IV S. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood: Elsevier Health Sciences; 2014; 1239-57.
5. Pui C-H, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2008;371: 1030-43.
6. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013;381: 1943-55.
7. Pickard AS, Topfer L-A, Feeny DH. A structured review of studies on health-related quality of life and economic evaluation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. J Nat Cancer Institute Monogr 2004;2004: 102-25.

8. Group W. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social Sci Med* 1995;41: 1403-9.
9. Üneri Ö, NÇ M. Çocuklarda yaşam kalitesi kavramı ve yaşam kalitesi ölçeklerinin gözden geçirilmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2007;14: 48-56.
10. Kampen KR. The discovery and early understanding of leukemia. *Leukemia Res* 2012;36: 6-13.
11. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2015; 462-92.
12. Lilleyman J, Hann I, Stevens R, Richards S, Eden O, Chessells J, et al. Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukaemia: a prospective study of 2000 patients. *Br J Haematol* 1992;81: 52-7.
13. Pantazopoulos N, Sinks LF. Morphological Criteria for Prognostication of Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Br J Haematol* 1974;27: 25-30.
14. Shaw MT, Bennett Humphrey G, Lawrence R, Fischer DB. Lack of prognostic value of the periodic acid-schiff reaction and blast cell size in childhood acute lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1977;2: 237-43.
15. Murphy H, Borella S, editors. Cytomorphological determinants of prognosis in acute lymphoblastic leukemia of children. *Semin Oncol* 1976; 3: 209-17.

16. Bennett J, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, Galton D, Gralnick H, et al. The French-American-British (FAB) Cooperative Group. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia. Concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981;47:553-61.
17. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br J Haematol* 1976;33: 451-8.
18. Mathe G, Rappaport H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tumours. 1976; 25-29.
19. Miller D, Krailo M, Bleyer W, Lukens J, Siegel SE, Coccia P, et al. Prognostic implications of blast cell morphology in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1211-21.
20. Van Eys J, Pullen J, Head D, Boyett J, Crist W, Falletta J, et al. The French—American—British (FAB) classification of leukemia. The pediatric oncology group experience with lymphocytic leukemia. *Cancer* 1986;57: 1046-51.
21. Bene M, Castoldi G, Knapp W, Ludwig W, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9: 1783-6.
22. Carroll WL, Bhatla T. Chapter 18 - Acute Lymphoblastic Leukemia A2 - Lanzkowsky, Philip. In: Lipton JM, Fish JD, editors. *Lanzkowsky's Manual*

of Pediatric Hematology and Oncology (Sixth Edition). San Diego: Academic Press; 2016. p. 367-89.

23. Forestier E, Schmiegelow K. The incidence peaks of the childhood acute leukemias reflect specific cytogenetic aberrations. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28: 486-95.
24. Sutcliffe M, Shuster J, Sather H, Camitta B, Pullen J, Schultz K, et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. *Leukemia* 2005;19: 734–40
25. Harris MB, Shuster JJ, Carroll A, Look AT, Borowitz MJ, Crist W, et al. Trisomy of leukemic cell chromosomes 4 and 10 identifies children with B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia with a very low risk of treatment failure: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1992;79: 3316-24.
26. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005;23: 60-75.
27. Metayer C, Zhang L, Wiemels JL, Bartley K, Schiffman J, Ma X, et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemias by cytogenetic subtype. *Cancer Epidemiol Prevent Biomark*. 2013;22:1600-11

28. Ward MH, Colt JS, Metayer C, Gunier RB, Lubin J, Crouse V, et al. Residential exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and risk of childhood leukemia. *Environment Health Perspect* 2009;117: 1007.
29. Bailey HD, Armstrong BK, de Klerk NH, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, et al. Exposure to professional pest control treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2011;129: 1678-88.
30. Scélo G, Metayer C, Zhang L, Wiemels JL, Aldrich MC, Selvin S, et al. Household exposure to paint and petroleum solvents, chromosomal translocations, and the risk of childhood leukemia. *Environment Health Perspect* 2009;117: 133.
31. Ahlbom A, Green A, Kheifets L, Savitz D, Swerdlow A. Epidemiology of health effects of radiofrequency exposure *Environ Health Perspect* 112: 1741–54.
32. Ha M, Im H, Lee M, Kim HJ, Kim B-C, Gimm Y-M, et al. Radio-frequency radiation exposure from AM radio transmitters and childhood leukemia and brain cancer. *Am J Epidemiol* 2007;166: 270-9.
33. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nature Rev Cancer* 2006;6: 193-203.
34. Gilham C, Peto J, Simpson J, Roman E, Eden TO, Greaves M, et al. Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case-control study. *BMJ* 2005; 330: 1294.

35. Kinlen L, Clarke K, Hudson C. Evidence from population mixing in British New Towns 1946-85 of an infective basis for childhood leukaemia. *Lancet* 1990;336: 577-82.
36. Leung W, editor Immunotherapy in acute leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46: 89-99.
37. Antony R, Roebuck D, Hann IM. Unusual presentations of acute lymphoid malignancy in children. *J Royal Soc Med* 2004;97: 125-7.
38. Chang C-Y, Chiou T-J, Hsieh Y-L, Cheng S-N. Leukemic infiltration of the urinary bladder presenting as uncontrollable gross hematuria in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25: 735-9.
39. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Risk-and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109: 926-35.
40. Hastings C, Gaynon PS, Nachman JB, Sather HN, Lu X, Devidas M, et al. Increased post-induction intensification improves outcome in children and adolescents with a markedly elevated white blood cell count ($\geq 200 \times 10^9/l$) with T cell acute lymphoblastic leukaemia but not B cell disease: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 2015;168: 533-46.
41. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic

leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group.

J Clin Oncology 2012;30(14):1663-9.

42. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. Lancet 2007;370:240-50.
43. 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.
44. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood 2010;115: 3206-14.
45. Harrison CJ. Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Lab Med 2011;31:631-47.
46. Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. ASH Education Program Book. 2012;2012: 389-96.
47. Pui C-H, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. New Eng J Med 2004;350 :1535-48.
48. Pollock BH, DeBaun MR, Camitta BM, Shuster JJ, Ravindranath Y, Pullen DJ, et al. Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute

- lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18: 813-23.
49. Bhatia S, Sather HN, Heerema NA, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;100: 1957-64.
50. Pui C-H, Pei D, Pappo AS, Howard SC, Cheng C, Sandlund JT, et al. Treatment outcomes in black and white children with cancer: results from the SEER database and St Jude Children's Research Hospital, 1992 through 2007. *J Clin Oncol* 2012;30: 2005-12.
51. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008;111: 5477-85.
52. Campana D. Minimal residual disease monitoring in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2012;19: 313-8.
53. Corrigan J, Feig S. Guidelines for pediatric cancer centers. *Pediatr.* 2004;113: 1833-5.
54. Teuffel O, Kuster S, Hunger S, Conter V, Hitzler J, Ethier M, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2011;25: 1232-8.

55. te Winkel ML, Appel IM, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Impaired dexamethasone-related increase of anticoagulants is associated with the development of osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematol* 2008;93: 1570-4.
56. Hinds PS, Hockenberry MJ, Gattuso JS, Kumar Srivastava D, Tong X, Jones H, et al. Dexamethasone alters sleep and fatigue in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2007;110: 2321-30.
57. Liu C, Kawedia JD, Cheng C, Pei D, Fernandez CA, Cai X, et al. Clinical utility and implications of asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012;26: 2303-9.
58. Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53: 162-7.
59. Grace RF, Dahlberg SE, Neuberg D, Sallan SE, Connors JM, Neufeld EJ, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. *Br J Haematol* 2011;152: 452-9.
60. Vrooman LM, Stevenson KE, Supko JG, O'Brien J, Dahlberg SE, Asselin BL, et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of *Escherichia coli* L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with

newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study—Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol* 2013;31: 1202-10.

61. Pui C-H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *New Eng J Med* 2009;360: 2730-41.
62. Krull KR, Zhang N, Santucci A, Srivastava DK, Krasin MJ, Kun LE, et al. Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood* 2013;122: 550-3.
63. Schuitema I, Deprez S, Van Hecke W, Daams M, Uyttebroeck A, Sunaert S, et al. Accelerated aging, decreased white matter integrity, and associated neuropsychological dysfunction 25 years after pediatric lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31: 3378-88.
64. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, Billett A, Marymont M, Pullen J, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 2006;24: 3142-9.
65. Pui C-H, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008;9: 257-68.

66. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, Onciu M, Campana D, Cheng C, et al. Increased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t (1; 19)/TCF3-PBX1. *Leukemia*. 2009;23: 1406-9.
67. Pui C-H, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012;120: 1165-74.
68. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24:265-84.
69. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Ludwig W-D, et al. Risk-Adjusted Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia Can Decrease Treatment Burden and Improve Survival: Treatment Results of 2169 Unselected Pediatric and Adolescent Patients Enrolled in the Trial ALL-BFM 95. *Blood* 2007;110: 584-.
70. Pui C-H, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;104: 2690-6.
71. 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. *Pediatric Hematol Oncol* 2012;29: 130-40.

72. Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, Dufton L, Van Slyke D, Whitlock JA, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49: 65-73.
73. Montour-Proulx I, Kuehn SM, Keene DL, Barrowman NJ, Hsu E, Matzinger M-A, et al. Cognitive changes in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only according to the Pediatric Oncology Group 9605 protocol. *J Child Neurol* 2005;20: 129-33.
74. Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol* 2000;15:603-30.
75. Duffner PK, Armstrong FD, Chen L, Helton K, Brecher ML, Bell B, et al. Neurocognitive and neuroradiologic central nervous system late effects in children treated on Pediatric Oncology Group (POG) P9605 (standard risk) and P9201 (lesser risk) acute lymphoblastic leukemia protocols (ACCL0131): a methotrexate consequence? A report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36: 8-15.
76. Winick N. Neurocognitive outcome in survivors of pediatric cancer. *Curr Opin Pediatr* 2011;23: 27-33.
77. Krull KR, Brinkman TM, Li C, Armstrong GT, Ness KK, Srivastava DK, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 2013;31: 4407-15.

78. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;53: 108-20.
79. Waber DP, Carpentieri SC, Klar N, Silverman LB, Schwenn M, Hurwitz CA, et al. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22: 206-13.
80. Kingma A, Rammeloo L, Rekers-Mombarg L, Postma A. Academic career after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 2000;82: 353-7.
81. Kunin-Batson A, Kadan-Lottick N, Neglia JP. The contribution of neurocognitive functioning to quality of life after childhood acute lymphoblastic leukemia. *Psychooncol* 2014;23: 692-9.
82. Kaya Z, Gursel T, Bakkaloglu SA, Kocak U, Atasever T, Oktar SO. evaluation of renal function in turkish children receiving BFM-95 therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24: 257-67.
83. Thomas IH, Donohue JE, Ness KK, Dengel DR, Baker KS, Gurney JG. Bone mineral density in young adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2008;113: 3248-56.
84. Strauss AJ, Su JT, Dalton VMK, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19: 3066-72.

85. Kadan-Lottick N, Marshall JA, Barón AE, Krebs NF, Hambidge KM, Albano E. Normal bone mineral density after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia diagnosed between 1991 and 1998. *J Pediatr* 2001;138: 898-904.
86. Mattano Jr LA, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3262-72.
87. te Winkel ML, Pieters R, Hop WC, de Groot-Kruseman HA, Lequin MH, van der Sluis IM, et al. Prospective study on incidence, risk factors, and long-term outcome of osteonecrosis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29: 4143-50.
88. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, Wallace D, Smeltzer MP, Zacher M, et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 1183-9.
89. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2003;21: 1359-65.
90. Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, Must A, MacPherson C, Roberts SB, et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2014;61: 1263-9.

91. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;28: 332-9.
92. Byrne J, Fears TR, Mills JL, Zeltzer LK, Sklar C, Nicholson HS, et al. Fertility in women treated with cranial radiotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42: 589-97.
93. Byrne J, Fears TR, Mills JL, Zeltzer LK, Sklar C, Meadows AT, et al. Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed during childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42: 364-72.
94. Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002;99: 4257-64.
95. Perkins SM, DeWees T, Shinohara ET, Reddy MM, Frangoul H. Risk of subsequent malignancies in survivors of childhood leukemia. *J Cancer Surv* 2013;7: 544-50.
96. Grant J, Cranston A, Horsman J, Furlong W, Barr N, Findlay S, et al. Health status and health-related quality of life in adolescent survivors of cancer in childhood. *J Adoles Health* 2006;38: 504-10.
97. Patenaude AF, Kupst MJ. Psychosocial functioning in pediatric cancer. *J Pediatr Psychol* 2005;30: 9-27.
98. Pendley JS, Dahlquist LM, Dreyer Z. Body image and psychosocial adjustment in adolescent cancer survivors. *J Pediatr Psychol* 1997;22: 29-43.

99. Boman K, BodegåRrd G. Long-term coping in childhood cancer survivors: influence of illness, treatment and demographic background factors. *Acta Paediatr.* 2000;89: 105-11.
100. Hobbie WL, Stuber M, Meeske K, Wissler K, Rourke MT, Ruccione K, et al. Symptoms of posttraumatic stress in young adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:4060-6.
101. Kazak AE, Alderfer M, Rourke MT, Simms S, Streisand R, Grossman JR. Posttraumatic stress disorder (PTSD) and posttraumatic stress symptoms (PTSS) in families of adolescent childhood cancer survivors. *J Pediatr Psychol.* 2004;29: 211-9.
102. Özbaran B, Erermiş S. Kanser Tedavisi Gören Çocuk ve Gençlerde Uzun Süreli İzlem Sürecinde Psikososyal Özelliklerin Tanımlanması ve Genel Yaklaşım İlkeleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi.* 2006;9: 185-190.
103. Vainionpää L, Kovala T, Tolonen U, Lanning M. Chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia may cause subtle changes of the spinal cord detectable by somatosensory evoked potentials. *Pediatric Blood & Cancer.* 1997;28(1):41-7.
104. Wright MJ, Halton JM, Martin RF, Barr RD. Long-term gross motor performance following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 1998;31: 86-90.

105. Ramchandren S, Leonard M, Mody RJ, Donohue JE, Moyer J, Hutchinson R, et al. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Periph Nervous Syst* 2009;14: 184-9.
106. Gilchrist L, Tanner L, Hooke M. Measuring Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy in Children 5-18: A Pilot Study. *Rehabil Oncol* 2009;27: 7-15
107. Harila-Saari AH, Huuskonen UE, Tolonen U, Vainionpää LK, Lanning BM. Motor nervous pathway function is impaired after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a study with motor evoked potentials. *Pediatr Blood Cancer* 2001;36: 345-51.
108. Davis EE, Pitchford NJ, Limback E. The interrelation between cognitive and motor development in typically developing children aged 4–11 years is underpinned by visual processing and fine manual control. *Br J Psychol*. 2011;102: 569-84.
109. Sortor JM, Kulp MT. Are the results of the Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration and its subtests related to achievement test scores? *Optometr Vision Sci* 2003;80: 758-63.
110. Cummins A, Piek JP, Dyck MJ. Motor coordination, empathy, and social behaviour in school-aged children. *Develop Med Child Neurol* 2005;47: 437-42.

111. Lackner H, Benesch M, Schagerl S, Kerbl R, Schwinger W, Urban C. Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow-up over 9 years. *Eur J Pediatr* 2000;159: 750-8.
112. Bradlyn AS, Ritchey AK, Harris CV, Moore IMK, O'Brien RT, Parsons SK, et al. Quality of life research in pediatric oncology: research methods and barriers. *Cancer* 1996;78: 1333-9.
113. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child* 2001; 84: 205-211.
114. Meeske KA, Patel SK, Palmer SN, Nelson MB, Parow AM. Factors associated with health-related quality of life in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49: 298-305.
115. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL™ in pediatric cancer. *Cancer*. 2002;94: 2090-106.
116. Tsuji N, Kakee N, Ishida Y, Asami K, Tabuchi K, Nakadate H, et al. Validation of the Japanese version of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Cancer Module. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9: 22.
117. Chaudhry Z, Siddiqui S. Health related quality of life assessment in Pakistani paediatric cancer patients using PedsQL TM 4.0 generic core scale and PedsQL™ cancer module. *Health Qual Life Outcomes* 2012;10: 52.
118. Felder-Puig R, Frey E, Proksch K, Varni J, Gadner H, Topf R. Validation of the German version of the Pediatric Quality of Life Inventory TM (PedsQL

TM) in childhood cancer patients off treatment and children with epilepsy.
Qual Life Res 2004;13: 223-34.

119. Ji Y, Chen S, Li K, Xiao N, Yang X, Zheng S, et al. Measuring health-related quality of life in children with cancer living in Mainland China: feasibility, reliability and validity of the Chinese Mandarin version of PedsQL 4.0 Generic Core Scales and 3.0 Cancer Module. Health Qual Life Outcomes 2011;9: 103.
120. Memik N, Ağaoğlu B, Coşkun A, Üneri O, Karakaya I. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 13-18 yaş ergen formunun geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 2007;18: 1-12.
121. Memik NÇ, Ağaoğlu B, Coşkun A, Karakaya I. The validity and reliability of Pediatric Quality of Life Inventory in 8-12 year old Turkish children. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi 2008;15: 87-98.
122. Tanir MK, Kuguoglu S. Turkish validity and reliability of a pediatric quality of life cancer module for children aged 8-12 and parents. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12: 125-30.
123. Yildiz Kabak V, Yakut Y, Cetin M, Duger T. Reliability and Validity of the Turkish Version of the PedsQL 3.0 Cancer Module for 2- to 7-Year-Old and the PedsQL 4.0 Generic Core Scales for 5- to 7-Year-Old: The Hacettepe University Experience. Turk J Haematol. 2016;33: 236-43.
124. Varni J. Scaling and scoring of the Pediatric Quality of Life Inventory™(PedsQL™). Lyon: Mapi Research Trust. 2005.

125. Fiedler RC, Granger CV. The Functional Independence Measure: a measurement of disability and medical rehabilitation. Functional evaluation of stroke patients: Springer; 1996. p. 75-92.
126. Aybay C, Erkin G, Elhan AH, Sirzai H, Ozel S. ADL assessment of nondisabled Turkish children with the WeeFIM instrument. Am J Physic Med Rehabil. 2007;86: 176-82.
127. Tur BS, Küçükdeveci AA, Kutlay Ş, Yavuzer G, Elhan AH, Tennant A. Psychometric properties of the WeeFIM in children with cerebral palsy in Turkey. Development Med Child Neurol 2009;51: 732-8.
128. Ottenbacher KJ, Msall ME, Lyon N, Duffy LC, Granger CV, Braun S. Measuring developmental and functional status in children with disabilities. Development Med Child Neurol 1999;41: 186-94.
129. Bruininks RH. Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, (BOT-2). Minneapolis, MN: Pearson Assessment. 2005.
130. Hassan MM. Validity and reliability for the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency-short form as applied in the United Arab Emirates culture. Percept Motor Skills 2001;92: 157-66.
131. Kambas A, Aggeloussis N. Construct validity of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency–Short Form for a sample of Greek preschool and primary school children. Percept Motor Skills 2006;102: 65-72.

132. Ballı Ö, Gürsoy F. The Study of Validity and Reliability of Bruininks-Oseretsky Motor Proficiency Test for Five-Six–Years–Old Turkish Children. Hacettepe J Sport Sci 2012;23: 104-18.
133. Raven J. Jh Court, J. Raven. Standard progressive matrices, Oxford Psychologists Press, Oxford, UK. 1992.
134. Raven J. The Raven's progressive matrices: change and stability over culture and time. Cognitive Psychol 2000;41: 1-48.
135. Karakas S, Eski R, Basar E. Turk kulturu icin standardizasyonu yapilmis noropsikolojik testler toplulugu: BILNOT Bataryasi. 32. Ulusal Noroloji Kongresi kitabi, Turk Noroloji Dergisi ve Bakirkoy Ruh ve Sinir Hastaliklari Hastanesi Istanbul, Ufuk Mat. 1997.
136. Karakaş S, El Kitabı BilNOT Bataryası, Nöropsikolojik Testler İçin Araştırmave Geliştirme Çalışmaları. 2. Baskı. Ankara Eryılmaz Ofset Matbaacılık Gazetecilik. 2006.
137. Policy N, Silver CH, Ruff RM, Iverson GL, Barth JT, Broshek DK, et al. Learning disabilities: The need for neuropsychological evaluation. Arch Clin Neuropsychol 2008;23: 217-9.
138. Birliği AP. Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması el kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR). Köroğlu E (çeviri ed) Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2001.

139. Rutter M, Caspi A, Fergusson D, Horwood LJ, Goodman R, Maughan B, et al. Sex differences in developmental reading disability: new findings from 4 epidemiological studies. JAMA 2004;291: 2007-12.
140. Birliği AP. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, beşinci baskı (DSM 5)(Çev. Ed. E. Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği. Ankara; 2013.
141. Karakaş S. Kognitif nörobilimde açıklamalar: Kuram ve modeller (Bölüm 1). Ankara MN Medikal & Nobel. 2008.
142. Erden G, Kurdoğlu F, Uslu R. İlköğretim okullarına devam eden Türk çocuklarının sınıf düzeylerine göre okuma hizi ve yazım hataları normlarının geliştirilmesi. Türk Psikiyatri Dergisi. 2002; 13: 5-13.
143. Saripinar EG, Erden G. Okuma Güçlüğünde Akademik Beceri ve Duyusal-Motor İşlevleri Değerlendirme Testlerinin Kullanılabilirliği. Türk Psikoloji Dergisi. 2010;25:56-66.
144. Turan ST, Bakar EE, Erden G, Karakaş S. Using neuropsychometric measurements in the differential diagnosis of specific learning disability. Nöro Psikiyatri Arşiv 2016;53: 144.
145. Aşut Ç. Lösemi tedavisi görmüş çocuklarda yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeyleri: Tıpta Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.
146. Fardell JE, Vetsch J, Trahair T, Mateos MK, Grootenhuis MA, Touyz LM, et al. Health-related quality of life of children on treatment for acute

- lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2017:e26489.
147. Sung L, Yanofsky R, Klaassen RJ, Dix D, Pritchard S, Winick N, et al. Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2011;128: 1213-20.
 148. Furlong W, Rae C, Feeny D, Gelber RD, Laverdiere C, Michon B, et al. Health-related quality of life among children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:717-24.
 149. Mitchell HR, Lu X, Myers RM, Sung L, Balsamo LM, Carroll WL, et al. Prospective, longitudinal assessment of quality of life in children from diagnosis to 3 months off treatment for standard risk acute lymphoblastic leukemia: Results of Children's Oncology Group study AALL0331. *Int J Cancer*. 2016;138: 332-9.
 150. Sitaresmi MN, Mostert S, Gundy CM, Veerman AJ. Health-related quality of life assessment in Indonesian childhood acute lymphoblastic leukemia. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:96.
 151. Reinfjell T, Lofstad GE, Veenstra M, Vikan A, Diseth TH. Health-related quality of life and intellectual functioning in children in remission from acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatr* 2007;96: 1280-5.
 152. Abu-Saad Huijjer H, Sagherian K, Tamim H. Quality of life and symptom prevalence as reported by children with cancer in Lebanon. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17: 704-10.

153. Eiser C, Vance Y, Horne B, Glaser A, Galvin H. The value of the PedsQL™ in assessing quality of life in survivors of childhood cancer. *Child: Care, Health Develop* 2003;29: 95-102.
154. Reinfjell T. Children with acute lymphoblastic leukaemia: A study of health-related quality of life, mental health and intellectual aspects: Doktora Tezi, Norveç Bilim ve Teknoloji Üniversitesi; 2007.
155. Kirchhoff AC, Leisenring W, Krull KR, Ness KK, Friedman DL, Armstrong GT, et al. Unemployment among adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivors study. *Med Care* 2010;48:1015-25.
156. Koocher GP, O'Malley JE. The Damocles syndrome: Psychosocial consequences of surviving childhood cancer: McGraw-Hill Companies; 1981.
157. Essig S, Li Q, Chen Y, Hitzler J, Leisenring W, Greenberg M, et al. Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2014;15: 841-51.
158. Genschaft M, Huebner T, Plessow F, Ikonomidou VN, Abolmaali N, Krone F, et al. Impact of chemotherapy for childhood leukemia on brain morphology and function. *PLOS One*. 2013;8:e78599.
159. ElAlfy M, Ragab I, Azab I, Amin S, Abdel-Maguid M. Neurocognitive outcome and white matter anisotropy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated with different protocols. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31: 194-204.

160. Edelmann MN, Ogg RJ, Scoggins MA, Brinkman TM, Sabin ND, Pui C-H, et al. Dexamethasone exposure and memory function in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the SJLIFE cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60: 1778-84.
161. Krull KR, Cheung YT, Liu W, Fella S, Reddick WE, Brinkman TM, et al. Chemotherapy pharmacodynamics and neuroimaging and neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34: 2644-53.
162. Bergenthal N, Will A, Streckmann F, Wolkewitz K-D, Monsef I, Engert A, et al. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD009075
163. Kürtüncü M, Demirbağ BC. Kanserli çocukların rehabilitasyonunda egzersizin yeri. *Electronic J Vocation Colleges* 2013; 3: 82-88
164. Gocha Marchese V, Chiarello LA, Lange BJ. Strength and functional mobility in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2003;40:230-2.
165. Eiser C, Eiser JR, Stride CB. Quality of life in children newly diagnosed with cancer and their mothers. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3: 29.
166. Reinders-Messelink H, Schoemaker M, Snijders T, Göeken L, van den Briel M, Bökkerink J, et al. Motor performance of children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1999;33: 545-50.

167. Hartman A, te Winkel ML, van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama S, Kemper H, Hop W, et al. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53: 64-71.
168. Copeland DR, Moore 3rd B, Francis DJ, Jaffe N, Culbert SJ. Neuropsychologic effects of chemotherapy on children with cancer: a longitudinal study. *J Clin Oncol* 1996;14: 2826-35.
169. Kingma A, van Dommelen RI, Mooyaart EL, Wilmink JT, Deelman BG, Kamps WA. Slight cognitive impairment and magnetic resonance imaging abnormalities but normal school levels in children treated for acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy only. *J Pediatr* 2001;139: 413-20.
170. Jansen NCAJ, Kingma A, Schuitema A, Bouma A, Veerman AJP, Kamps WA. Neuropsychological outcome in chemotherapy-only-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26: 3025-30.
171. Hartman A, van den Bos C, Stijnen T, Pieters R. Decrease in motor performance in children with cancer is independent of the cumulative dose of vincristine. *Cancer* 2006;106: 1395-401.
172. Reinders-Messelink HA, Schoemaker MM, Hofte M, Göeken LN, Kingma A, van den Briel MM, et al. Fine motor and handwriting problems after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 1996;27: 551-5.

173. Green JL, Knight SJ, McCarthy M, De Luca CR. Motor functioning during and following treatment with chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60: 1261-6.
174. Baytan B, Aşut Ç, Kantarcıoğlu AÇ, Evim MS, Güneş AM. Health-Related Quality of Life, Depression, Anxiety, and Self-Image in Acute Lymphocytic Leukemia Survivors. *Turk J Hematol* 2016;33: 326.
175. Küçükköse M. En Az 2 Yildir Remisyonda Olan Lösemi Ve Lenfoma Tanısı Almış Çocuk Ve Gençlerin Ruhsal Durumları, Bilişsel Fonksiyonları, Yaşam Kalitesi Ve Bunları Etkileyen Değişkenlerin Belirlenmesi: Tıpta Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi; 2010.
176. Bıkmaz Z. Lösemili hastaların yaşam kalitesi ve sosyal destek düzeylerinin değerlendirilmesi: Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2009.
177. Tuna S. Tedavisi biten kanserli adölesanların (13-18 yaş) yaşam kalitesini etkileyen etmenlerin belirlenmesi: Yüksek Lisans Tezi, DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2010
178. Yagcı-Küpelı B, Akyüz C, Küpelı S, Büyükpamukçu M. Health-related quality of life in pediatric cancer survivors: a multifactorial assessment including parental factors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34: 194-9.

8. ÖZET

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağıının en sık görülen kanseridir ve dünya çapında çocukluk çağı kanserlerinin % 26,8'ini oluşturur. Pediatrik ALL'li olgularda tedavi başarısı günümüzde % 90'a ulaşmıştır. Tedavi başarısının artması ve sağ kalım oranlarının yükselmesiyle birlikte kısa ve uzun dönem morbidite önem kazanmış olup ve en az düzeye indirilmesi hedeflenmektedir.

Ülkemizde ALL tanısı ile hastalıksız olarak izlenen çocukların yaşam kalitesine yönelik geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamız remisyonda olan 7-12 yaş arası ALL hastalarında ALL'ye özgü yaşam kalitesini; sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin diğer bileşenlerle ilişkisini görmek amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalara sosyodemografik bilgi formu, çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği kanser modülü 5-7 yaş ve 8-12 yaş (PedsQL 3.0 kanser modülü) çocuk ve ebeveyn formu), WeeFIM ölçeği, Bruininks-Oseretsky motor yeterlilik testi kısa form, Raven progresif test matrisleri, okuma, yazma, matematik becerileri değerlendirme formu uygulanmıştır.

Tanı alma yaşı $4,6 \pm 2,1$ yıl bulunmuştur. Hastaların remisyona girdikleri yaş $5,4 \pm 2,0$ yıl olarak bulunmuştur. Remisyon süresi ortalama $49,1 \pm 30,9$ ay (1,4-125 ay)'dır.

Remisyonadaki çocuklar tarafından yapılan değerlendirmede PedsQL çocuk ölçeği ortalama skor $75,6 \pm 15,8$; ebeveyn ölçeği ortalama skor $69,4 \pm 18,6$ 'dır. Bu sonuç çocuk ve ebeveyn değerlendirmelerinin birbiriyle ileri derecede tutarlı olduğu gösterilmiştir.

Ağrı, bulantı ve tedavi kaygısı skorları yüksek olmakla birlikte; işlemsel kaygı, algılanan fiziksel görünüm, iletişim ve bilişsel problem alt birimleri diğerlerine göre düşüktür.

Remisyondan 49 ay ve üzerinde zaman geçtiğinde çocuklarda bulantı, tedavi kaygısı, iletişim alt birimlerinde anlamlı iyileşme görülmekte olup; ebeveynlerde ise tedavi kaygısı ve işlemsel kaygı alt birimlerinde anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Ağrı, endişe, bilişsel sorunlar, algılanan fiziksel görünüm ve toplam yaşam kalitesi skorunda ise iyileşme görülmemiştir. Remisyondaki ayın çocuk ve ebeveynlerin yaşam kalitesi ve alt boyutlarına etkisinin olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$).

Remisyondaki çocukların fiziksel kapasitelerinin normal çocuklardan anlamlı farklı ve daha kötü olduğu gösterilmiştir. Remisyon üzerinden geçen zaman uzadığında bile hastaların fiziksel kapasitelerinin sağlıklı çocukları yakalayamadıkları gösterilmiştir. Fiziksel kapasite ile günlük bağımsız yaşam düzeyi ileri derecede ilişkili olup; yaşam kalitesi ölçekleriyle aralarında ilişki olmadığı görülmüştür.

Hastalarımızda farklı alanlarda % 9-45 arasında okuma hataları; % 20-68 arasında yazma hataları bulunmaktadır. Okuma, yazma ve matematik becerileri ile remisyonadaki ayın ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Matematik güçlüğü olanların Raven ve yaşam kalitesi skorlarının matematik güçlüğü olmayanlardan anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. Her bir alanda öğrenme güçlüklerinin olması yaşamın ileri evrelerinde akademik başarı ve

dolaylı olarak yaşam kalitesini düşürmekte ve hayattan alınan doyumun düşmesine neden olmaktadır.

Sonuç olarak; ALL tanısından remisyon ve tedavi sonuna kadar sürecin kendisi, tedavi yan etkileri, fiziksel aktivitede azalma, okuldan uzaklaşma, sosyal izolasyon gibi faktörler çocuk ve ailenin yaşam kalitesini etkilemektedir. Tedavi süreci çocuğun nörobilişsel ince ve kaba motor gelişiminin devam ettiği dönem olup; bu dönemde yaşananlar psikososyal gelişimi de etkilemektedir. Remisyon üzerinden geçen süre artsa bile hastaların yaşam kalitelerinin artmaması bu alanda desteğe gereksinim olduğunu göstermektedir.

Tanı anından itibaren tedavinin çeşitli dönemlerinde çocukların nörobilişsel, fiziksel kapasite ve günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi hastaların durumlarını ortaya koymak ve psikososyal gelişimlerini desteklemek için gerekenler konusunda yol gösterici olacaktır. Tedavinin aktif fazından bitimine kadar hastaların fiziksel aktivite ve psikososyal destek programlarının planlanması, ailelerin gelişimle ilgili bilgilendirilmesi sağ kalımın % 80 ve üzerinde olduğu çocukluk çağı ALL'lerinde yaşam kalitesinin de artırılmasını sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk Çağı Lösemileri, Kansere Özgü Yaşam Kalitesi, Bilişsel, Fiziksel Kapasite

9. SUMMARY

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer during childhood and accounts for 26.8 % of childhood cancer cases worldwide. ALL treatment success has reached 90 %. Short-term and long-term morbidities have gained importance with the increase in treatment success and survival rates, and are aimed to be minimized.

Although there are several quality of life scales (QOLs) for children with the generic core scale, there is only a limited number of studies based on childhood leukemia specific quality of life. Our study aimed to analyze the quality of life in children aged between 7-12 years who received treatment for ALL, and to find out their requirements for a better life.

Pediatric quality of life cancer module 3.0 child and proxy report, for ages 5-7 and 8-12 years, WeeFIM scale, Bruininks-Oseretsky motor competency test short form-2, Raven progressive test matrices, reading, writing and maths assessment tool and sociodemographic information form were carried out to obtain information from the children and their family.

The mean age at diagnosis was 4.6 ± 2.1 years. The mean age at which patients achieved remission was 5.4 ± 2.0 years and mean duration of remission was 49.1 ± 30.9 months (1.4-125 months).

While evaluating the children on remission, the mean score of PedsQL 3.0 cancer module was 75.6 ± 15.8 in the child report and 69.4 ± 18.6 in the proxy report and this showed that child and proxy evaluations were highly consistent with each other.

Pain, nausea and treatment anxiety subunit scores were higher; whereas procedural anxiety, perceived physical appearance, communication and cognitive problem subunits were lower than the others.

The subdivision scores of nausea, treatment anxiety, and communication in the children report were significantly improved after 49 or more months of remission. The subdivision scores of treatment and procedural anxiety in the proxy report were also significantly improved after 49 months or more months of remission. There was no significant improvement in the scores of pain, anxiety, cognitive problems, perceived physical appearance, and the total quality of life scores. There was no effect of the months after the remission on quality of life and the subdivisions of children and proxy reports ($p > 0,05$).

It is shown that the physical capacities of children were significantly worse than that of healthy controls. The physical capacities of children have not reached the level of healthy children even after the long time elapsed over remission. Physical capacity and daily independent living status were related to each other; however there was no association between them and the quality of life score.

The reading errors in different stages were between 9 to 45 % and typing errors were between 20-68 %. Reading, writing and mathematical skills were found to be improved over the months in remission. The total score of Raven and PedsQL were significantly lower in children with difficulties at maths. Learning difficulties causes failure in academic life and low quality of life in the future. This situation also leads to low life satisfaction.

In conclusion; ALL treatment and its side effects cause substantial decrease in the physical activity that lead to non-attendance to school and social isolation affecting the quality of life both in children and the family.

During the treatment process, neurocognitive development was disrupted and psychosocial development was adversely affected. Even after a long time after remission no improvement in the quality of life could be achieved. This emphasizes the requirement of psychosocial support during this period. Assessment of neurocognition, physical capacity and daily activities might help to establish programs that might improve the quality of life in children treated for ALL in which the survival rate is above 80 %.



Keywords: ALL, Quality of Life, Neurocognitive and Physical Outcome

10. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Lenfoblastik Lösemi tedavisi sonrası remisyonda olan 7-12 yaş arası çocukların yaşam kalitelerinin nörokognitif durumlarının ve fiziksel kapasitelerinin değerlendirilmesi							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ülker KOÇAK							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağ. ve Hast. AD. / G.Ü.T.F.							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Anket çalışmaları- Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar -Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları -Uzmanlık tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14.01.2016	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	14.01.2016	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ			☒					
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU			☐					
	DİĞER			☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 54		Toplantı tarihi: 25.01.2016						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Sezai ŞAŞMAZ							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza	
Prof.Dr.Sezai ŞAŞMAZ BAŞKAN	Deri ve Zührevi Hast. AD.	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐			
Prof.Dr.Zeki YILDIRIM BAŞKAN YARD.	Göğüs Hast. AD.	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐			
Doç.Dr.Tolga Reşat AYDOS RAPORTÖR	Tıbbi Farmakoloji A.D.	B.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐			
Prof.Dr.Irfan KARAGÖZ ÜYE	Biyomedikal Kalibrasyon ve Araşt. Merkezi Müdürü	G.Ü.M.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐			

Prof.Dr.Öznur Leman BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Rukiye Filiz KARADAĞ ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etiği AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Mine Esin OCAKTAN ÜYE	Halk Sağlığı AD.	A.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Y.B.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Murat AKIN ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Tugba HIRFANOĞLU ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av.Arzu BUZKIRAN KAYA ÜYE	Avukat	G.Ü.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Özlem BOĞOÇLU ÜYE	Sivil Temsilci	G.Ü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

EK-2: PEDİATRİK YAŞAM KALİTESİ ENVANTERİ ÇOCUKLAR İÇİN EBEVEYN RAPORU (8-12 YAŞ)

YÖNERGELER

Çocuğunuz zaman zaman hastalığına bağlı özel sorunlar yaşar. Takip eden sayfada çocuğunuz için sorun oluşturabilecek durumlar listelenmiştir. Son bir ay içerisinde bu durumlardan her birinin ne kadar sorun oluşturduğunu aşağıdakilerden birini daire içine alarak belirtiniz:

0 Hiçbir zaman sorun değil

1 Nadiren sorun

2 Bazen sorun

3 Sıklıkla sorun

4 Her zaman sorun

Doğru veya yanlış cevap yoktur.

Eğer soruyu anlamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıda verilen sorunları çocuğunuzda ne kadar yaşadınız?

AĞRI VE ACI (ile ilgili sorunları...)	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
1.Eklem ve/veya kaslarında ağrı olur					
2. Çok şiddetli ağrısı olur					
BULANTI (ile ilgili sorunları...)					
1.Tıbbi tedavisi sırasında bulantısı olur					
2.Yiyeceklerden çok iyi tat alamaz					
3.Tıbbi tedaviyi düşünürken bulantısı olur					
4.Yiyeceklerle karşı aşırı bulantı hisseder					
5.Bazı tatlar ve kokular bulantiya neden olur					
İŞLEMSEL KAYGI (ile ilgili sorunları...)					
1.İğne ile yapılan uygulamalar onda (örn:enjeksiyonlar, kan testleri, IV uygulamalar) ağrıya neden olur					
2.Kan testleri sırasında kaygı duyar					
3.İğne uygulamaları (örn: enjeksiyonlar, kan testleri, IV uygulamalar) sırasında kaygı duyar					
TEDAVİ KAYGISI (ile ilgili sorunları...)					
1.Doktoru görmek için beklerken kaygı duyar					
2.Doktora gitme konusunda kaygı duyar					
3.Hastaneye gitme konusunda kaygı duyar					
ENDİŞE (ile ilgili sorunları...)					
1.Tıbbi tedavinin yan etkileri konusunda endişe duyar					
2.Tıbbi tedavinin onu iyileştirip iyileştirmeyeceği konusunda endişe duyar					

3.Kanserin tekrarlayacağı veya nüks edeceği konusunda endişe duyar					
BİLİŞSEL SORUNLAR (ile ilgili sorunları...)					
1.Bazı şeyler ona sıkıntı verdiğinde ne yapacağını belirlemek konusunda güçlük çeker					
2.Matematik problemlerini çözmede sorun yaşar					
3.Okul ödevlerini veya sınav kağıtlarını yazma konusunda sorun yaşar					
4.Dikkatini yoğunlaştırmada güçlük çeker					
5.Okuduklarını hatırlamada güçlük çeker					
ALGILANAN FİZİKSEL GÖRÜNÜM (ile ilgili sorunları...)					
1.Kendisinin iyi görünmediğini hisseder					
2. Yara izlerini diğer insanların görmesinden hoşlanmaz					
3. Vücudunu diğer insanların görmesinden utanır					
İLETİŞİM (ile ilgili sorunları...)					
1.Hissettiklerini doktor veya hemşirelere anlatma konusunda güçlük çeker					
2.Doktor ve hemşirelere soru sorma konusunda güçlük çeker					
3.Hastalığını diğer insanlara açıklamakta güçlük çeker					

PEDİATRİK YAŞAM KALİTESİ ENVANTERİ

ÇOCUK RAPORU (8-12 YAŞ)

YÖNERGELER

Senin hastalığına sahip olan çocuklar zaman zaman özel sorunlar yaşarlar. Lütfen bize son bir ay içerisinde her bir sorunu ne oranda yaşadığını aşağıdakilerden birini daire içerisine alarak belirleyebilir misin?

0 Hiçbir zaman sorun değil

1 Nadiren sorun

2 Bazen sorun

3 Sıklıkla sorun

4 Her zaman sorun

Doğru veya yanlış cevap yoktur.

Eğer soruyu anlamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıda verilen sorunlar seni ne kadar rahatsız etti?

AĞRI VE ACI (ile ilgili sorunlarım...)	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Her zaman
1.Eklemlerim ve/veya kaslarımda ağrı ve sızı (acı) hissediyorum					
2.Çok şiddetli ağrım var					
BULANTI (ile ilgili sorunlarım...)					
1.Tıbbi tedavi ile birlikte midemde rahatsızlık oluyor					
2.Yemeklerden çok iyi tat alamıyorum					
3.Tıbbi tedavileri düşündüğümde midemde rahatsızlık oluyor					
4.Yemek yiyemeyecek kadar midem rahatsız oluyor					
5.Bazı yiyecekler ve kokular midemi rahatsız ediyor					
İŞLEMSEL KAYGI (ile ilgili sorunlarım...)					
1.İğne ile yapılan uygulamalarda (örn: enjeksiyonlar, kan testleri, IV uygulama) ağrılarım oluyor					
2.Kan testleri yaptırmam gerektiğinde korkuyorum					
3.İğne ile yapılacak uygulamalardan (örn: enjeksiyon, kan testleri, IV uygulama) korkuyorum					
TEDAVİ KAYGISI (ile ilgili sorunlarım...)					
1.Doktoru görmek için beklerken korkuyorum					
2.Doktora gitmem gerektiğinde korkuyorum					
3.Hastaneye gitmem gerektiğinde korkuyorum					

ENDİŞE (ile ilgili sorunlarım...)					
1.Tıbbi tedavinin yan etkileri olacak diye endişe duyuyorum					
2. Tıbbi tedavinin beni iyileştirip iyileştirmeyeceği konusunda endişe duyuyorum					
3.Hastalığımın tekrarlamasından veya belirtilerinin olmasından endişe duyuyorum					
BİLİŞSEL SORUNLAR (ile ilgili sorunlarım...)					
1.Bazı şeyler bana sıkıntı verdiğinde ne yapacağıma karar vermek benim için çok zor oluyor					
2.Matematik problemleri çözme konusunda sorunlarım var					
3.Okul ödevlerimi veya sınav kağıtlarımı yazma konusunda sorunlarım var					
4.Dikkatimi yoğunlaştırma konusunda sorun yaşıyorum					
5.Okuduğumu hatırlamakta güçlük çekiyorum					
ALGILANAN FİZİKSEL GÖRÜNÜM (ile ilgili sorunlarım...)					
1.Kendimi güzel hissetmiyorum					
2.Diğer insanların yara izlerimi görmesinden hoşlanmıyorum					
3.Diğer insanların vücudumu görmesinden utanıyorum					
İLETİŞİM (ile ilgili sorunlarım...)					
1. Doktorlarıma ve hemşirelerime kendimi nasıl hissettiğimi söylemekte güçlük çekiyorum					
2.Doktorlarıma ve hemşirelerime soru sormakta güçlük çekiyorum					
3.Diğer insanlara hastalığımı anlatmakta güçlük çekiyorum					

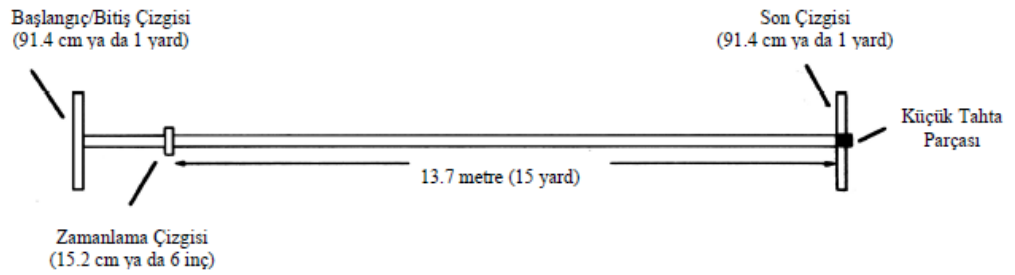
EK-3: BRUİNİNKS-OSERETSKY MOTOR YETERLİK TESTİ KISA FORM ALT BOYUTLARI (129)

Kaba motor becerileri; koşma hızı ve çeviklik, denge, bilateral koordinasyon, kuvvet

Hem kaba hem ince motor becerileri: üst ekstremité koordinasyon

İnce Motor: reaksiyon zamanı, görsel motor kontrol, üst ekstremité hız ve becerisi değerlendirilerek ölçülmektedir.

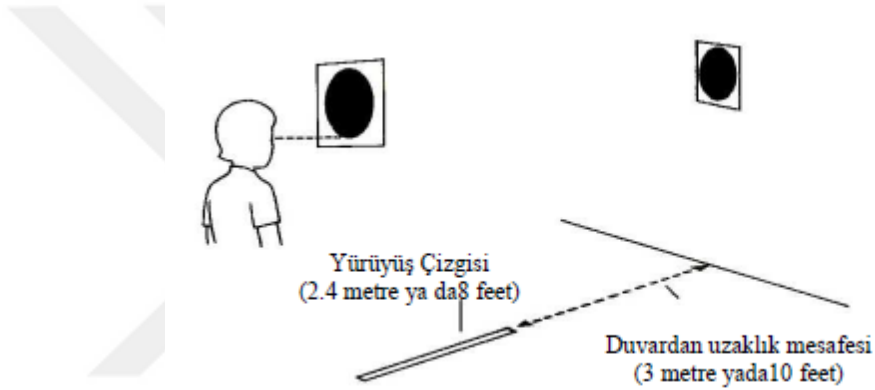
Alt Test 1 – Koşma Hızı ve Çeviklik (1 madde) (0-15 puan): İki mesafe arasındaki koşu hızı ölçülmektedir. Çocuk son çizgisine kadar koşar, küçük tahta parçasını alır ve geri koşarak başlangıç/bitiş çizgisini geçer. Çocuğun zamanlama çizgisi üstünden geçtiği ilk ve son zamanlar ölçülür. İki deneme hakkı verilir, en iyi derecesi koşu saniyesine göre 0–15 arasında puanlandırılır.



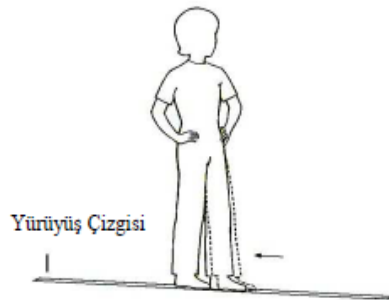
2. Denge

Spesifik denge becerileri iki alt test ile birleştirilmiştir.

Alt Test 1: Denge Tahtasında Dominant Ayak Üzerinde Durma (Gözler Açık) (0-6 puan): Çocuk, denge tahtası üzerinde havadaki ayağı yere paralel olacak şekilde, tek ayak üzerinde ve ellerini kalçaları üzerine yerleştirerek 3m uzakta yer alan göz hizasındaki hedefe bakarak 10 saniye dengede kalmaya çalışmaktadır. İlk denemede 10 saniye dengede kalamamış ise ikinci deneme yapılarak test tekrarlanır ve puan saniye olarak kaydedilir.



Alt Test 2: Denge Tahtasında İleri Doğru Topuk Parmak Yürüyüşü (0-4 puan) Çocuk denge aleti üzerinde normal genişlikteki adımlarla, elleri belinde ileri doğru yürür. Çocuğun en yüksek puana ulaşması için ileri doğru altı adım atarak yürümesi gerekir. İlk denemede maksimum puan alamamış ise ikinci denemeye geçilir.

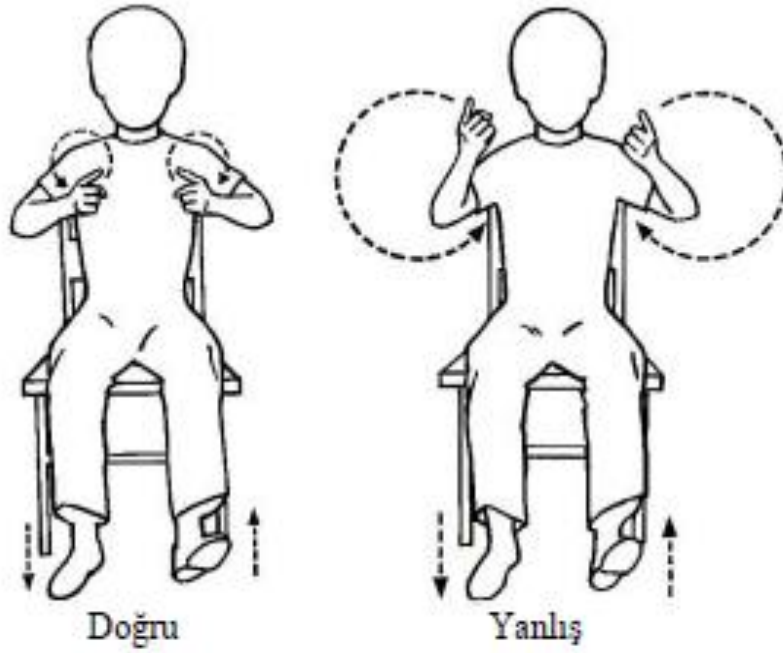


3. Bilateral Koordinasyon

Bilateral Koordinasyon iki alt test ile değerlendirilir.

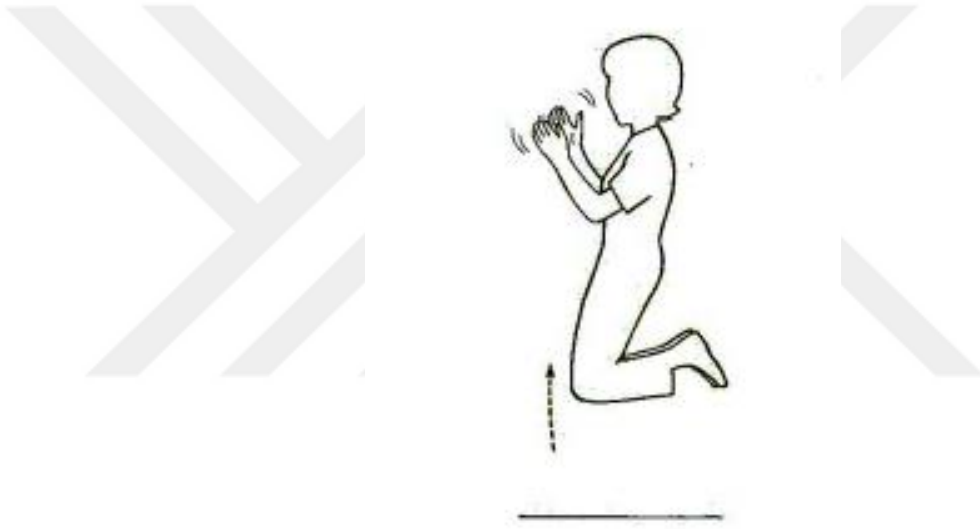
Alt Test 1: Parmaklarla Daire Çizerken Ayakları Sırayla İndirip

Kaldırmak(0-1 puan) Çocuk sandalyeye oturmuştur, kollar omuz hizasının altında, dirsekler bükülü, işaret parmaklarından birini saat yönünde, diğeri tersi yönünde daire çizerken ayaklarını sırayla indirip kaldırmıştır. Doğru olarak 10 ardışık ayak hareketinin tamamlanması için çocuğa 90 saniye süre verilmiştir. Skor “geçerli veya “geçersiz” olarak kaydedilmiştir.



Alt Test 2: Çift Ayak ile Sıçrarken Elleri Birbirine Vurma(0- 5 puan):

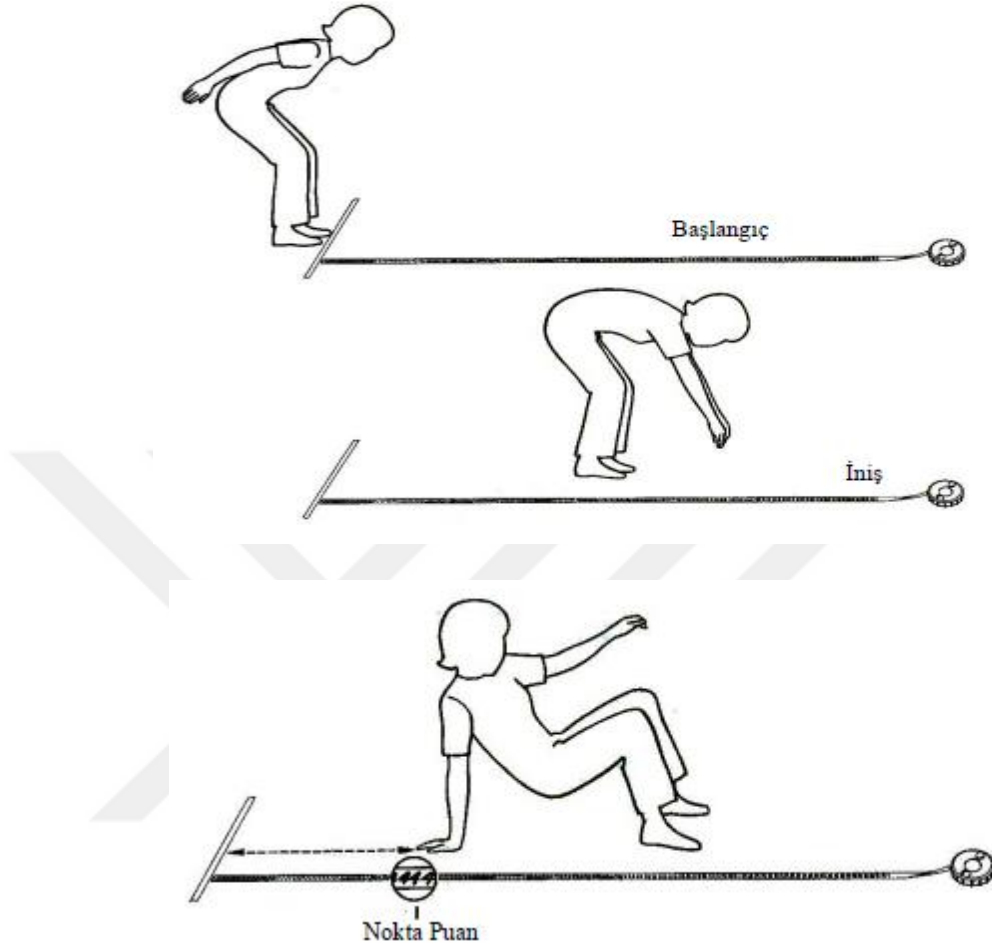
Çocuk mümkün olduğunca yukarıya doğru dizlerini bükerek sıçramış ve yere ininceye kadar maksimum skor için 5 kere alkış hareketi yapılması istenir. Yapamamış ise 2. denemeye geçilir ve skor havada yaptığı “alkış sayısı” olarak kaydedilir.



4. Kuvvet

Bir alt test ile değerlendirilmiştir.

Alt Test 1: Uzun Atlama(0-16 puan): Çocuk ayak uçlarını başlangıç çizgisine yerleştirmiş, kollar geride, gövde öne eğilmiş, ileriye doğru mümkün olduğu kadar uzağa çift ayak sıçrar. Her atlamanın mesafesi ölçülür. Üç deneme hakkı verilir, en iyi mesafesinin puanı işaretlenir. Kollar önde, her iki ayak üzerine inilmiş ve topuğun yerle temas ettiği noktadan başlangıç çizgisi arasındaki mesafe ölçülür. Toplam üç deneme yapılır. Skor cm olarak kaydedilip puan karşılığı işaretlenmiştir.



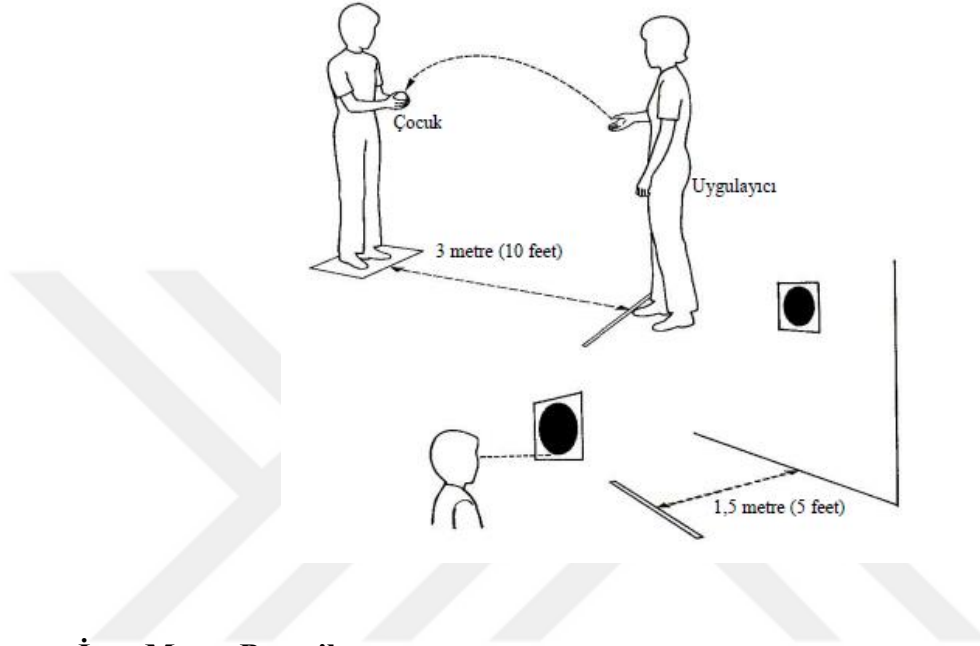
Hem İnce Hem Kaba Motor Beceri

İki alt test ile değerlendirilmiştir.

Alt Test 1: Fırlatılan Topu Her İki El ile Yakalamak (0-3 puan) Çocuk ile uygulayıcı arasındaki mesafe 3 m'dir. Uygulayıcı tenis topunu çocuğun göğüs hizasına gelecek şekilde atmış, çocuk topu her iki elinin üzerinde tutmaya çalışmıştır. Bir deneme yapıldıktan sonra beş atış tekrarlanır ve doğru tutuş sayısının skor karşılığı kaydedilir.

Alt Test 2: Topu Hedefe Tercih Edilen Elle Atma (0-3 puan): Çocuk, bir buçuk metre mesafeden tercih edilen eliyle omuz üzerinden (topu avuç iyi yere bakacak şekilde tutarak) tenis topunu hedefe atar. Her doğru ve hedefi vuran top

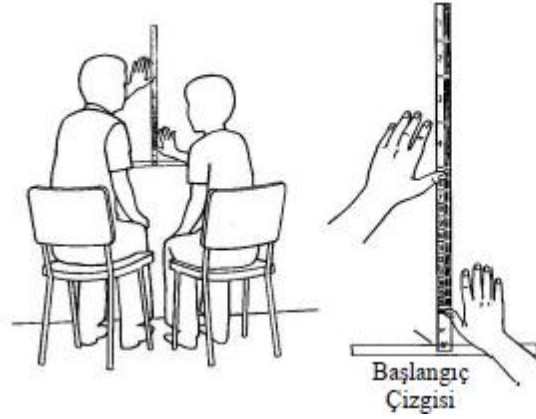
atışından çocuk puan alır. Çocuğun bir tane deneme hakkı vardır, beş tane kayıtlı deneme yapar.



İnce Motor Beceriler

Reaksiyon Zamanı (0-17 puan)

Bir alt test ile değerlendirilmektedir. Hareket eden uyarana karşı tepki hızını ölçmektedir. Çocuk ve uygulayıcı duvar kenarına sandalyelerde oturmuştur. Test cetveli, deneğin omuz hizasına gelecek seviyede yere dik olarak uygulayıcı tarafından duvara dayalı olarak tutulmuştur. Cetvelin alt ucu başlangıç çizgisi olarak işaretlenen yere yerleştirilmiştir. Uygulayıcı cetveli “ 6” rakamının olduğu seviyeden duvara sabitlemiştir. Hasta, başparmağını, kırmızı çizgi üzerine getirmiş ve uygulayıcı elini kaldırmasıyla olgu baş parmağı ile cetvelin düşmesini durdurmuştur. İki deneme sonrasında yedi kayıt alınır. Test puanları yüksekten düşüğe doğru sıralanmış “ ortadaki değer” test skoru olarak kaydedilmiştir. Çocuk bu alt testten en yüksek 17 puan alabilir.



Alt Test 7 – Görsel – Motor Kontrol (8 madde): El-göz hareketlerinin koordinasyonunu ölçmektedir.

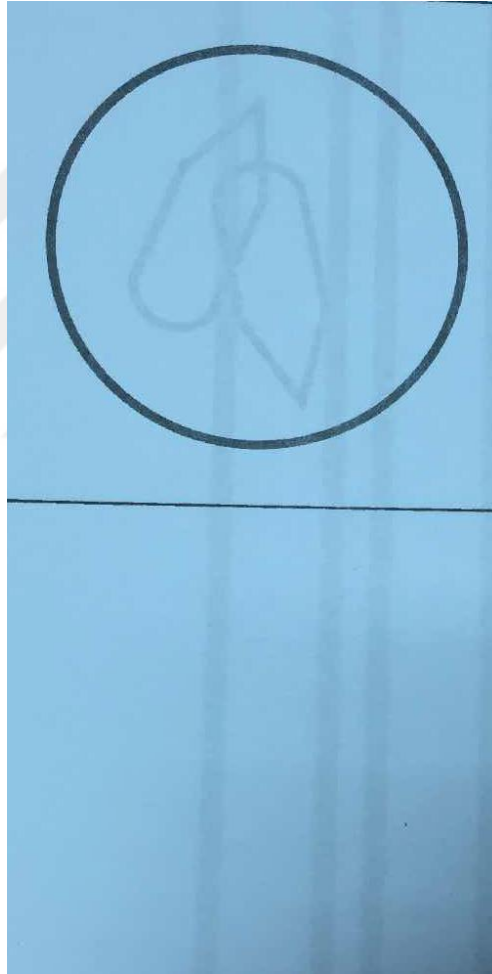
Görsel Motor Kontrol

Üç alt test ile değerlendirilir.

Alt Test 1: Tercih Edilen Elle Düz Bir Yol İçinde Çizgi Çizme (0–4 puan): Kağıt üzerinde arabanın olduğu noktadan düz bir yol garaja kadar devam eder, çocuktan kırmızı kalem ile bu hattın içinden dışarı taşmayacak şekilde yolu sonuna kadar takip etmesi istenmiştir. Takip edilen hattan her dışarı taşan çizgi sayısı hata olarak kaydedilmiştir.



Alt Test 2: Tercih Edilen Elle Bir Daireyi Kopyalama (0–2 puan): Kutu içerisindeki çizili daireye bakıp, altındaki boş kutuya siyah kalem ile daire çizilmesi istenmiştir. Silgi kullanımına izin verilmiştir. Test kitabının puanlama bölümündeki çizili şekillere bakıp, çizilen şekle en yakın olan şekile puan verilir.



Alt Test 3: Tercih Edilen El İle Çapraz Yerleştirilmiş Kalemlerin Şeklini Çizerek Kopyalama(0-2 puan):Kutu içerisindeki çizili kalemlere bakıp, altındaki boş kutuya siyah kalem ile benzerini çizmesi istenir. Silgi kullanımına izin verilmiştir. Test kitabının puanlama bölümündeki çizili şekillere bakıp, çizilen şekle en yakın olan şekile “2”, “1”, “0”puanı verilmiştir.



Üst Ekstremit Hız ve Becerisi

İki alt test ile değeriendirilir.

Alt Test 1: Tercih Edilen Elle Şekilli Kartları Ayırma (0–10 puan):Tercih edilen elle, çocuk karışık bir deste kırmızı ve mavi kartı renklerine göre iki kümeye ayırır. 15 saniyede doğru olarak ayrılan kart sayısı kaydedilir. Deneğe bir deneme hakkı verilir ve daha sonra bir tane kayıtlı deneme yaptırılır. Puanlama 15 s’de doğru olarak ayıştırdığı “ kart sayısı” ile yapılmıştır.

Alt Test 2: Tercih Edilen Elle Daire İçine Nokta Koyma (0–10 puan); Çocuk daire şekillerinin olduğı bir sayfaya 15 saniye süresince maksimum sayıda her daire içeriisine kırmızı kalem ile bir nokta koymaya çalışmıştır. Süre sonunda içeriisine doğru olarak konulan “ noktalı daire sayısı” skor olarak kaydedilir.

EK-4: FONKSİYONEL BAĞIMSIZLIK ÖLÇEĞİ (WeeFIM)

FONKSİYONEL BAĞIMSIZLIK ÖLÇEĞİ (FİM)					
DÜZEYLER	7	Tam Bağımsız - Hiçbir yardıma gerek duymadan belirli bir aktiviteyi gereken zamanda, cihazsız olarak ve emniyetli şekilde yapar	YARDIMCI YOK		
	6	Modifiye bağımsız - Bir aktiviteyi yardımcı bir cihaz yada uzun sürede modifikasyona gerek duyarak emniyetsiz bir şekilde yapar			
	Modifiye Bağımlılık		YARDIMCI VAR		
	5	Gözetim - Fiziksel yardım almadan sözel yardım ile aktiviteyi tamamlar (% 100)			
	4	Minimal yardım - Hafif bir fiziksel temas dışında yardıma ihtiyacı yoktur. Aktivite için gereken eforun en az % 75'ini harcar			
	3	Orta derecede yardım - Aktivite için gerekli eforun % 50 – 75'ini harcar			
	Tam bağımlılık				
2	Maksimal yardım - Gereken eforun % 25 – 50'sini harcar				
1	Tam yardım - Gereken eforun % 0 – 25'ini harcar				
		YATIŞ (.....)	ÇIKIŞ (.....)	İZLEM (.....)	
Kendine Bakım	A	Beslenme			
	B	Kendine çeki düzen verme			
	C	Banyo yapma			
	D	Giyinme – vücut üst kısmı			
	E	Giyinme – vücut alt kısmı			
	F	Tuvalet kullanımı			
Sfinkter Kontrolü	G	Mesane kontrolü			
	H	Barsak kontrolü			
Transferler	I	Yatak, sandalye, tekerlekli sandalye			
	J	Tuvalet			
	K	Küvet, duş			
Hareket	L	Yürüme / Tekerlekli sandalye W: Yürüme C: Tekerlekli Sandalye B: Her ikisi	☐	☐	☐
	M	Merdiven			
MOTOR SKOR ALT TOPLAMI					
İletişim	N	Anlama A:İşitsel V:Görsel B:Her ikisi	☐	☐	☐
	O	İfade etme V: Sesli C: Sessiz B:Her ikisi	☐	☐	☐
Sosyal Algı	P	Sosyal etkileşim			
	Q	Problem çözme			
	R	Bellek			
	KOGNİTİF SKOR ALT TOPLAMI				
TOTAL FİM SKORU					

Not: Boşluk bırakmayınız. Hasta risk nedeniyle test edilemiyorsa 1 puan olarak skorlayınız.

* Bu form I. Tıbbi Rehabilitasyon Sempozyumu,
Kurs Düzenleme Kurulu tarafından hazırlanmıştır. Ankara 2006

Günlük Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi (125-127)

A- Kendine Bakım

1. Yemek Yeme: Yemek hazırlanıp, çocuğun önüne koyulduktan sonraki bütün işlemleri içermiştir.

- Uygun araçları kullanma (kaşık, çatal, bardak)
- Yiyeceği ve içeceği ağzına götürme
- Yiyeceği ve içeceği çiğneme ve yutmak için hazırlanma
- Yutma

Yiyeceği hazırlama süreci dolabın kapaklarını açmayı, eti kesmeyi, ekmeğe yağ sürmeyi ve sıvıyı dökmeyi içerir. Bakıcının çocuğu biberonla beslemesi(seviye 1: tam yardım) ağızdan yeme girişimini yansıtmaz. Eğer çocuk, sadece kendi başına birkaç ısırık alıyor ve geri kalanını biberonla alıyorsa, 1. Seviyede demektir. Eğer yemeğin yarıdan azını (katı veya sıvı) kendisi yiyorsa 2. seviyededir. Eğer yemeğin yarıdan fazlasını (katı ve sıvı) ağızından kendisi yiyorsa ve sadece ekmek yedirilmeye ihtiyaç duyuyorsa 3. seviyededir, eğer çocuk bütün katı yiyecekleri ağızdan ve sadece sıvıları biberonla alıyorsa 4. seviyede demektir. Ek olarak eğer çocuk bütün yemekleri (katı ve sıvı) ağızdan alıyor fakat geceleyin ek beslenmeye ihtiyaç duyuyorsa 4. Seviyededir demektir.

2. Bakım:

- Ağız bakımı (diş fırçalama)
- Saç bakımı(tarama ve fırçalama)
- Ellerini yıkama, sabunlama, durulama
- Yüzünü yıkama, sabunlama, durulama

3. Banyo Yapma:

Banyo yapma aşağıdakileri içermiştir.

- Boyundan aşağı vücudu yıkama(sırt ve saç hariç)
- Boyundan aşağısını durulama(sırt ve saç hariç)
- Boyundan aşağısını kurulama(sırt ve saç hariç)
- Yıkama küvette, duşta ya da yatak banyosunda olabilir.

Yıkama banyonun/ duşun hazırlanmasını içermiştir.

4. Üst Gövde Giyinme: Üst gövde giyinme aşağıdakileri içermiştir.

- Belden üstü giydirme
- Belden üstü soyma
- Protez/ Ortezi gerektiğinde takıp –çıkarma

Üst gövde giyinme, süveteri giyip çıkarmayı ve önden açılan giysileri düğmeleri açıp kapamayı, fermuarı ve kopçaları açıp kapamayı, askıdan / dolaptan giysiyi almayı da kapsamıştır.

5. Alt Gövde Giyinme: Alt gövde giyinme aşağıdakileri içermiştir.

- Belden aşağısını giyinme
- Belden aşağısını soyma
- Protezi/Ortezi giyip çıkarma

Alt gövde giyinme, pantolonları, çorap, etek ve ayakkabıları giyip çıkarma, düğmeleri ve kopçaları ilikleyip çözme, fermuarı açıp kapama kadar onları dolaptan ya da askıdan almayı da içermiştir. Bu bölüm ayakkabı bağlamayı içermemiştir.

6. Tuvalet Eğitimi

- Kıyafetine hakim olma
- Perineal hijyen
- Tuvaletten sonra kıyafetini giyme

Tuvaletini klozete/ sürgüde yapar. Tuvaleti yıkamak ölçümde kullanılmaz.

Her üç tuvalet işinin 1/3 ünü kapsar. Eğer çocuk 5. Seviyenin üstünde olacaksa çocuğun bu işi ne kadar tamamladığına bakılmıştır(eğer çocuk 3 işten ikisini yapıyorsa 3. seviyededir)

7. Mesane Kontrolü: Mesanenin tam kontrolünü içerir. Gerekirse mesane kontrolü için ekipman veya elektro terapi ajanları kullanılabilir. Mesane kontrolünde fonksiyonel hedef gerektiğinde üriner sfinkteri açmak ve diğer zamanlarda kapalı tutmaktır. Bunun için cihaz, ilaçlar veya yardım gerekebilir.

Bu madde:

- Başarının seviyesine(gün içerisinde ve gece olan kazalar)
- Yardımın seviyesine mesane kontrolünün sağlanması için ne kadar yardım gerekiyorsa ona göre ölçülmüştür.

8. Barsak Kontrolü: Barsağın tam kontrolünü içerir ve eğer gerekirse barsak kontrolü için gerekli ekipmanın kontrolünü kapsamıştır. Barsak kontrolünün fonksiyonel hedefi gerektiğinde anal sfinkteri açmak ve geri kalan zamanda kapalı tutmaktır. Bunun için cihazlar, ilaç ve yardım istenebilir.

Bu madde 2 değişkene bağlıdır.

- Başarı seviyesi(gündüz/ gece kaza sıklığı)
- Yardım seviyesi(çocuğa yardım derecesi)

B –HAREKET YETENEĞİ

9. Sandalye /Tekerlekli İskemle Transferleri: Normal sandalyeye oturup kalkmayı içermiştir.

10. Tuvalet Transferi: Tuvalet oturup kalkmayı içermiştir.

11. Banyo Transferi: Küvete/ duşa girip çıkmayı içermiştir.

12. Yürüme/Tekerlekli Sandalye/ Emekleme:

Yürüme: Bir kerede minimum 50 m

Tekerlekli sandalye: Güvenli bir şekilde fiziksel desteğe ihtiyaç duymadan manuel ya da elektrikli tekerlekli sandalye ile bir kerede minimum 50 m gitmeyi içermiştir.

Emekleme: Emeklemeyi / kendi kendine hareketi (örn: dönme) fiziksel desteğe ihtiyaç duymadan bir kerede 50 m gitmeyi içermiştir.

13. Merdiven: En az 12-14 basamağı inip çıkarmayı içermiştir.

C-ALGI

14. Kavrama: Çocuğun konuşmayı veya genel olarak sunulan şeyi ne derece anladığını gösterir. Bu konuşmayı, yazmayı işaret dilini, jestleri veya resim iletişimini anlamayı içermiştir. Çocuğa sunulan iletilerin ne kadarını anladığını ve çocuğun direktifleri izleme yetisi sorgulanmıştır.

15. İfade Etme: Anlaşılabilir içerikli iletişimi kapsar. Bu herkes tarafından kolaylıkla anlaşılabilir konuşmayı, yazma, jest, manuel işaretler veya iletişim cihazını kullanmayı içermiştir. Maddeler çocuğun düşüncelerini ve fikirlerini ne derece ifade edebileceğini ve konuşmasının ne kadar akıcı olduğunu sorgulamıştır. O an hazır olan tekrarı, sıralamayı, yeniden oluşturmayı, yeniden cümle yapmayı, belirli kelime, cümleler üzerinde durmayı ve yavaşlatılmış konuşma oranını sağlamayı içermiştir.

16. Sosyal Etkileşim: Üstesinden gelme ve oyun durumlarında diğerleriyle paylaşım becerilerini gösterir. Etkileşim diğer çocuklarla beraber bağımsız olarak oynama yeteneğini kapsamıştır.

17.Problem Çözme: Günlük yaşamın problemlerini çözme ile bağlantılı becerileri gösterir.

- Problemin farkına varma
- Uygun, güvenilir ve zamanında karar verme
- Problemi çözmek için başlamak, devam ettirmek ve düzeltmek

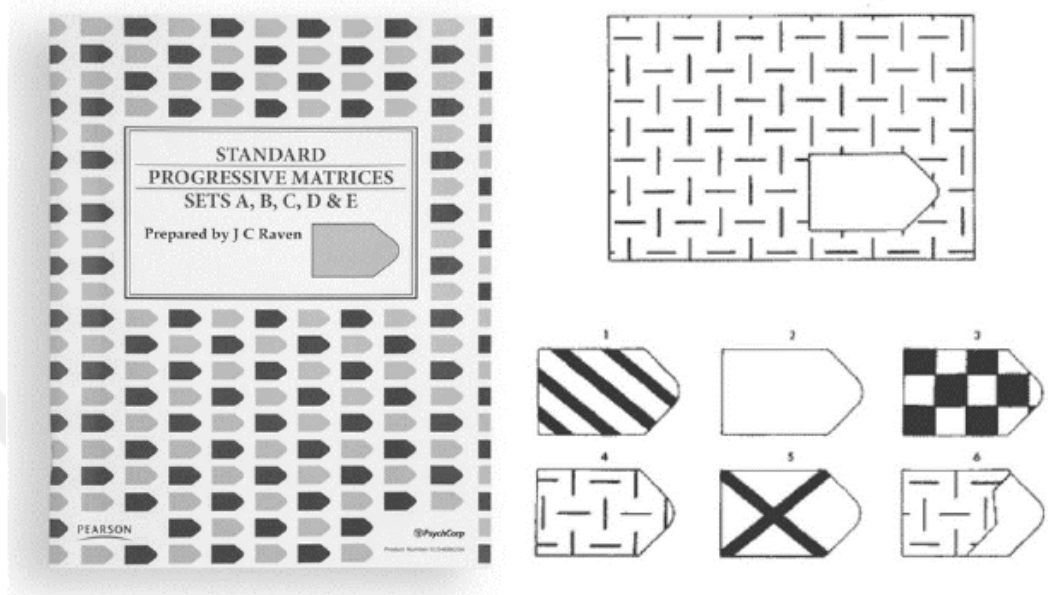
18.Hafıza: Günlük aktiviteleri uygularken fark etme ve hatırlatma ile ilgili becerileri kapsar. Görsel ya da duyuşal olarak oluşun bilgileri kaydetme ve geri getirme becerilerini içermiştir.

Hafızanın içeriğı fonksiyonel olaylar:

- Sıklıkla görülen insanları tanıma
- Günlük yapılan işleri hatırlama
- Hatırlatılmadan istekleri yerine getirme

Uzun süreli veya kısa süreli olayları hatırlamayı içermiştir.

EK-5: RAVEN PROGRESİF TEST MATRİSLERİ



11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Elif

Soyadı : KELEŞ

Doğum Yeri ve Tarihi : Çankaya / ANKARA, 1989

Eğitimi : **2013-2017** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk

Sağlığı ve Hastalıkları

2016 Almanya Essen Üniversitesi Yenidoğan ve

Çocuk Yoğun Bakım Kliniği-Gözlemci

2014 Almanya Bonn Üniversitesi Pediatri Kliniği

Yenidoğan ve Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi-

Gözlemci

2012-2013 Van Özalp Devlet Hastanesi

Van Özalp Toplum Sağlığı Merkezi

2006-2012 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2003-2006 Ankara Özel Yüce Fen Lisesi

1995-2003 Ankara Tevfik İleri İlköğretim Okulu

Yabancı Dili : İngilizce, Almanca

Ödüller

- Bağcı S ve **Keleş E**, Girgin F, Yıldızdaş D ve arkadaşları, Early Reached Target Enteral Nutrition, 43. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)" En İyi Klinik Araştırma Ödülü, Dresden, Almanya, Haziran 2017

- **Keleş E**, Girgin F, Yıldızdas D, Bağcı S. Çocuk Yoğun Bakımlarda Erken Enteral Beslenme, 13. Çocuk Acil ve Çocuk Yoğun Bakım Kongresi, Sözel Sunum, 2.lık Ödülü, Ekim 2016

Bilimsel Bildiriler

- **Keleş E**, Özcan E, Aksu M, Hirfanoğlu İ, Türkyılmaz C, Ergenekon E Özcan "Grade 1 Germinal Matrix Kanaması Sonrası Posthemorajik Hidrosefali Olgusu" 24. Ulusal Neonatoloji Kongresi, Nisan 2016, Antalya, Türkiye
- **Keleş E**, Yüksekönül A, Özcan E, Derinöz O, Hirfanoğlu İ, Atalay Y, Yaşamı Tehdit Eden Epidural Hematom, 24. Ulusal Neonatoloji Kongresi, Nisan 2016, Antalya, Türkiye
- Yüksekönül A, **Keleş E**, Yenicesu İ, Türkyılmaz C, Atalay Y, Yenidoğan sarılıkları için akılda tutulması gereken: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği 24. Ulusal Neonatoloji Kongresi, Nisan 2016, Antalya, Türkiye
- **Keleş E**, Karaoğlu A, Okur İ, Tümer L Geç Tanı Alan Sistinozis Olgusu, 59. Milli Pediatri Kongresi, Kasım 2016, Antalya, Türkiye
- **Keleş E**, Biral B, Özdemir İ, Derinöz O, 21 Günlük Bebeğe Alkol Maruziyeti, 20. Klinik Toksikoloji Ulusal Kongresi, Mayıs 2015, Ankara, Türkiye
- **Keleş E**, Özdemir Y, Yenicesu İ, Fidan K, Kalkan G, Sitosorb Hemadsorbsiyonunun İmmünespresif Kollapsing Glomerulopatiili Çocuk Hastada Kullanımı, 12. Çocuk Acil ve Çocuk Yoğun Bakım Kongresi, Antalya 2015 Antalya, Türkiye
- **Keleş E**, Bulut Ünal S, Aktaş S, Coşkun Ç, Türkyılmaz C, Ergenekon E, Atalay Y, Kardiyak Arrest İle Başvuran Geç Prematüre Bebeğe

Respiratuvar Sinsityal Virüse Bağlı Ciddi Yaşamı Tehdit Edici Olay (Alte),

23.Ulusal Neonatoloji Kongresi, Nisan 2015, Adana, Türkiye

- Mensinga D, Katzer D, **Keleş E**, Heydweiller A, Reutter H, Bartman P, Müller A, Bağcı S, Doğum Şeklinin Fetusta İntestinal Perfüzyon Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, 23.Ulusal Neonatoloji Kongresi, Nisan 2015, Adana, Türkiye

Bilimsel Toplantılar

- **6. Avrupa Pediatri Kongresi**, Cenevre, Ekim 2016, İsviçre
- **24. Ulusal Neonatoloji Kongresi**, Antalya 2016, Türkiye
- **59. Milli Pediatri Kongresi**, Kasım 2015, Antalya, Türkiye
- **23. Ulusal Neonatoloji Kongresi**, Adana 2015, Türkiye
- **12. Uluslararası Katılımlı Ulusal Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Kongresi**, Antalya 2015, Türkiye
- **110. Alman Pediatri Kongresi**, Leipzig, Eylül 2014, Almanya
- **64. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Toplantısı, Dünya Tabipler Birliği Delegatesi**, Eylül 2014, Kopenhag, Danimarka
- **63. Dünya Sağlık Örgütü, Dünya Sağlık Asamblesi**, Mayıs 2014, Cenevre, İsviçre
- **63. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Toplantısı, Dünya Tabipler Birliği Delegatesi**, Eylül 2013, İzmir, Türkiye

Bilimsel Görevler

- ERTEN IN PICU Çok Merkezli Çalışma Koordinatörü, Clinical Trials, NCT02598375