



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

**AKUT LÖSEMİ TANISI ALAN ÇOCUK OLGULARIN BAŞVURU
YAKINMALARI, FİZİK BAKI BULGULARI VE TANI ANI LABORATUVAR
SONUÇLARI İLE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğba ARKIN YIRTIMCI

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



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

AKUT LÖSEMİ TANISI ALAN ÇOCUK OLGULARIN BAŞVURU
YAKINMALARI, FİZİK BAKI BULGULARI VE TANI ANI LABORATUVAR
SONUÇLARI İLE RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba ARKIN YIRTIMCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Adalet Meral GÜNEŞ

BURSA-2022

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
Gereç ve Yöntem	23
Bulgular	25
Tartışma	53
Sonuç	65
Kaynaklar	70
Ekler	78
Teşekkür	82
Özgeçmiş	83

ÖZET

Akut Lösemi Tanısı Alan Çocuk Olguların Başvuru Yakınmaları, Fizik Bakı Bulguları Ve Tanı Anı Laboratuvar Sonuçları İle Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağı lösemi olgularının ilk başvuru yakınmaları, fizik bakı bulguları ile klinik görünümünü saptayabilmek, ilk prezentasyonla lösemi teşhisi arasında geçen süreyi kısaltabilmektir. Aynı zamanda lösemi konusunda elde edilecek epidemiyolojik datayla özellikle pediatrik lösemiler konusunda farkındalığı arttırmak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma 01/01/2010-31/12/2020 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvurarak akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloblastik lösemi (AML) tanısı alan ve tedavi görmüş hasta grubu üzerinde yapılmıştır. 0-18 yaş arası 359 hastanın dosyaları retrospektif olarak taranarak lösemi alt tipi, tanı yaşı, cinsiyet, tanı süresi, başlangıç aşamasındaki yakınmaları, fizik bakı bulguları, tanı anı tam kan sayımları, ürik asit-laktat dehidrogenaz (LDH) parametreleriyle, sitogenetik analizleri değerlendirilmiş, ilk yakınmadan tanı anına kadar geçen süre, relaps ve mortaliteyi etkileyecek parametreler saptanmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 292 ALL ve 67 AML hastasının 143'ü (%39,8) kız, 216'sı (%60,2) erkekti, ortalama tanı yaşları ALL'de 4,8 yıl, AML'de 12,1 yıl bulundu. Yakınmalarının başlangıcından tanı almalarına kadar geçen medyan süre 14 gündü. ALL hastalarının French-American-British (FAB) sınıflamasına göre %86,6 ile en fazla L1 olduğu, sitogenetik olarak %82,5'i pre B ALL, %12,3'ü T hücreli ALL tanısı aldığı gözlemlendi. AML hastalarının %25,4'ü immunfenotip ve patolojik sınıflamaya göre en fazla M2 tanısı aldı. ALL'li hastaların tanı anı ortalama hemoglobün değeri 8,51 gr/dl, trombosit medyan değeri 57150 10⁹/l, lökosit medyan değeri 14450 10⁹/l,

ürük asit medyan değeri 4,65 mg/dl ve LDH medyan değeri 560 U/lt saptandı. AML'li hastaların ise tanı anı ortalama hemoglobin değeri 8,89 gr/dl, trombosit medyan değeri 58000 10⁹/l, lökosit medyan değeri 9850 10⁹/l, ürik asit medyan değeri 4,2 mg/dl ve LDH medyan değeri 544 U/lt bulundu. ALL'de en sık kromozomal anomalisi del(9p21) iken AML'de t(15;17) idi. En sık başvuru yakınması ateş (%42,62), fizik bakı bulgusu ise splenomegali (%43,18) oldu. Tüm başvuru yakınma ve fizik bakı bulguları sistematik olarak ayrıntılı değerlendirildi. Relaps oranı ALL'de %11, AML'de %19,4; kök hücre nakli yapılma oranı ALL'de %13, AML'de %26,9; genel mortalite oranı ALL'de %19,2, AML'de ise %29,9 saptandı. Başvuru anında infiltratif yakınması ve kas-iskelet sistemine ait yakınması bulunan hastaların medyan tanı alma sürelerinin daha uzun olduğu görüldü. Multivaryant analiz yöntemiyle değerlendirildiğinde AML'li hastalarda ve tanı anında yüksek tümör yüküne sahip olan hastalarda relaps riski daha yüksek bulundu. Mortalite için ise tanı anı lökosit düzeyi ≥ 50.000 olması ve relaps gözlenmesi risk arttıracak faktörler olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda kliniğimizde tanı alıp tedavi edilen hastaların büyük bir kısmının akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalar olduğu, en sık ateş-halsizlik yakınmasıyla ve fizik bakıda daha sıklıkla organomegali ile başvurduğu saptanmıştır. Her iki lösemi grubunda da sağkalımı etkileyen en önemli faktörün tanı anındaki yüksek lökosit sayısı ve relaps gözlenmesi olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı akut lösemi, yakınma, bulgu, tanı süresi.

SUMMARY

Retrospective Evaluation Of Pediatric Patients Diagnosed With Acute Leukemia, With Presenting Symptoms, Physical Examination Findings And Diagnosis Laboratory Results

Objective: This study aims to determine the first presentation complaints, physical examination findings and clinical manifestations of childhood leukemia cases and shorten the time between the first presentation and leukemia diagnosis. At the same time, with the epidemiological data to be obtained on leukemia, it aims to raise awareness, especially about pediatric leukemias.

Materials and Methods: This study was carried out in a group of pediatric patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloblastic leukemia (AML) by applying to the Uludağ University Faculty of Medicine Pediatric Hematology Polyclinic between 01.01.2010 - 31.12.2020. The files of 359 patients aged 0-18 years were reviewed retrospectively, and their leukemia subtype, age at diagnosis, sex, duration of diagnosis, initial complaints, physical examination findings, complete blood counts at the time of diagnosis, uric acid-lactate dehydrogenase (LDH) parameters, and cytogenetic analyzes were evaluated. In addition, parameters affecting the time from the first complaint to the diagnosis, relapse and mortality were determined.

Results: Of the 292 ALL and 67 AML patients included in our study, 143 (39.8%) were girls and 216 (60.2%) were boys, the mean age at diagnosis was 4.8 years for ALL, 12.1 years for AML. From the onset of their complaints to diagnosis, the median time was 14 days. It was observed that ALL patients were diagnosed with L1 at most with 86.6% according to the French-American-British (FAB) classification. 25.4% of AML patients were diagnosed with M2 at most according to immunophenotype and pathological

classification. The mean hemoglobin value of patients with ALL at the time of diagnosis is 8.51 g/dl, median platelet value is 57150 $10^9/l$, median leukocyte value is 14450 $10^9/l$, the uric acid median value is 4.65 mg/dl, and median LDH value is 560 U/ It was detected.

In patients with AML, the mean hemoglobin value at the time of diagnosis is 8.89 g/dl, median platelet value is 58000 $10^9/l$, median leukocyte value is 9850 $10^9/l$, the median uric acid value is 4.2 mg/dl, and median LDH value is 544 U/ It was found. The most common chromosomal anomaly was del(9p21) in ALL, while t(15;17) was in AML. The most common complaint at presentation was fever (42.62%), and the physical examination finding was splenomegaly (43.18%). All admission complaints and physical examination findings were systematically evaluated in detail. The relapse rate was 11% in ALL, 19.4% in AML; stem cell transplantation rate was 13% in ALL, 26.9% in AML; the overall mortality rate was 19.2% in ALL and 29.9% in AML. In addition, it was observed that the median time to diagnosis was longer in patients with infiltrative complaints and musculoskeletal complaints at the time of admission. When evaluated with the multivariate analysis method, the risk of relapse was found to be higher in patients with AML and patients with a high tumor burden at the time of diagnosis. For mortality, leukocyte levels $\geq 50,000$ at the time of diagnosis and relapse were determined as risk-increasing factors.

Conclusion: In our study, it was found that most of the patients diagnosed and treated in our clinic were patients with acute lymphoblastic leukemia, most frequently with fever-fatigue complaints and more regularly with organomegaly on physical examination. It is seen that the most important factor affecting survival in both leukemia groups is the high leukocyte count at the time of diagnosis and the relapse observed.

Keywords: Childhood acute leukemia, complaint, finding, diagnosis period.

GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi; kemik iliğinde fonksiyon bozukluğu ve kemik iliği yetmezliğine yol açan hematopoetik hücrelerin kontrolsüz çoğalmasından kaynaklanan bir malignitedir.

İlk lösemi vakası 1845'te John Hughes Bennett tarafından yetişkin bir hastada rapor edilmiş olup çocukta lösemi ilk kez Dr Henry Fuller tarafından 1846'da raporlanmıştır (1,2). Hastalığın tanınması ve etkin kemoterapi yöntemlerinin keşfedilmesine kadar lösemi bütün dünyada ciddi ölümcül seyreden hastalıklar grubunda yer almaktaydı. Son 50 yılda lösemi tanı ve tedavisine yönelik birçok yeni modalite gelişti ve bu sayede mortalite oranları azaldı (3).

Akut lösemilerin etiyolojileri net bilinmemektedir, patogeneğinde multifaktöriyel özellikle çevresel ve genetik faktörler önemli bir role sahiptir. Tanı anında halsizlik, solukluk, ateş, kanama, lenf bezlerinde büyüme ve kemik ağrısı gibi non-spesifik yakınmalar; hemogram ve biyokimyasal bazı değişiklikler ve periferik kan yayması ile birlikte değerlendirildiğinde yol gösterici hale gelir. Lösemi tanısında kemik iliği aspirasyonunun incelenmesi şarttır. Kemik iliğinin morfolojik, sitogenetik ve immunofenotipik değerlendirilmesi sonucu tanı kesinleştirilir.

Çocuklarda lösemi epidemiyolojisi, klinik ve laboratuvar özellikleri batı ülkelerinde iyi tanımlanmış olup ülkemizde epidemiyolojisi ve klinikopatolojik özellikleri hakkında yayınlanmış büyük bir veri maalesef yoktur.

Birinci basamakta, acil servislerde ve genel pediatri polikliniklerinde pediatrik lösemi; prevalansı düşük bir hastalık olup, pratisyen hekimin kanserli bir çocukla karşılaşması ancak 20 yılda bir sıklıkla gerçekleşmektedir. Pediatrik löseminin, genellikle erken dönemde yaygın, kendi kendini sınırlayan ve diğer hastalıkları taklit eden non-spesifik semptomları, birinci basamak klinisyen hekimlerin ayırıcı tanıda lösemiden şüphelenmesi konusunda güçlük yaratır (4).

Bu alışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniđi'nde 2010-2020 yılları arasında tanı konularak tedavileri yapılan toplam 359 akut lösemi olgusunun başvuru sırasındaki bilgileri geriye dönük incelenerek literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada çocukluk ağı lösemi olgularının ilk başvuru yakınmaları, fizik bakı bulguları ile klinik görünümlerini saptayabilmek, ilk prezentasyonla lösemi teşhisi arasında geçen süreyi kısaltabilmek amaçlanmıştır. Aynı zamanda lösemi konusunda elde edilecek epidemiyolojik datayla özellikle pediatrik lösemiler konusunda farkındalığı arttırmak hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

1. Tanım

Lösemiler, hematopoetik hücrelerdeki genetik bozuklukların yol açtığı kontrolsüz ve klonal hücre proliferasyonu ile ortaya çıkan malign hastalık grubudur; lösemnin klinik belirtileri, malign klonun düzensiz proliferasyonunun ve kemik iliği yetmezliğinin sonucudur (5).

2. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı lösemileri tüm çocukluk çağı kanserlerinin %30-40'ını oluşturur. Ülkemizde ise çocukluk çağı kanser kayıtlarında sıklık %31,3 olarak bildirilmektedir (6). Türk Pediatrik Hematoloji Derneği ve Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun 2009-2012 yılları arasındaki kayıtları incelendiğinde %29.34 ile Türkiye'de lösemnin çocukluk çağı kanserleri arasında ilk sırada yer aldığı görülmektedir (7).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 15 yaş altında lösemi sıklığı 100.000'de 3-4 iken Türkiye'de bu oran 1,5/100.000 olarak bildirilmiştir (8–10). ALL çocuklarda lösemilerin %75-85'ini oluşturmakta ve AML'den daha sık görülmektedir (11).

ALL 2-5 yaş arasında pik yapar, erkeklerde daha sık görülür ve literatürde erkek/kız oranı 1.1-1.4 arasında değişmektedir (12–14). Ülkelerin endüstriyellesmesiyle birlikte çevresel faktörlerdeki değişikliklerin bu erken yaşta oluşan pikle ilişkili olduğu düşünülür (15). Ülkemiz kanser istatistiklerine göre ALL görülme oranı (%32,3), erkek/kız oranı (1.2) literatür ile paralellik göstermektedir (11,16,17). Yıllar içinde lösemi artış hızı %0,7'ye, ALL artış hızı ise %1,4'e ulaşmıştır (17).

AML'nin yaşla ilişkisi ise bimodal dağılım gösterir. İlk 2 yaşta ve adolesanlarda daha siktir. ABD'de 15 yaş öncesinde tanı alan akut lösemilerin %16'sı AML iken, 15 yaş sonrası bu oran %36 civarı olmaktadır. Kız ve erkeklerde eşit oranda görülür (18). Yaşamın ilk 1 yılında AML

görülme sıklığı yılda 1,5/100.000 iken bu oran 1-4 yaş arası çocuklarda 0,9/100.000'e, 4-9 yaş arası çocuklarda 0,4/100.000'e düşer. 9 yaştan itibaren erişkinliğe doğru giderek artan bu oran, 65 yaş üstü bireylerde 16,2/100.000 civarına ulaşır (19).

3. Etiyoloji

Akut lösemilerin etiyojisi tam anlamıyla bilinmemekle birlikte ilişkili birçok genetik ve çevresel faktör bildirilmiştir.

Yenidoğan topuk kanı örneklerinin araştırılması ile çocukluk çağı lösemilerinin prenatal genetik bir zemini olduğu gösterilmiştir. Ancak topuk kanı taramalarında genetik lösemik mutasyon tespit edilen bazı çocukların lösemi tanı yaşının daha geç olması; bu sürecin sadece genetik sebeplerle açıklanamayacağını, postnatal çevresel maruziyete sekonder tetikleyici somatik mutasyonların da gerekli olduğunu ifade eder (20–25).

Çevresel etkenler içinde özellikle viral enfeksiyonlar üzerinde yoğunlaşmıştır. İnsan T hücreli lenfotropik virüsleri 1 ve 2 erişkin T hücreli lösemiden, Epstein-Barr virüsü çocuklarda Burkitt lenfoma ve L3 tipi ALL'den sorumlu tutulmaktadır (10,26,27). Kromozomal anomaliler içerisinde ise Down sendromu (trizomi 21), Fankoni aplastik anemisi ve Bloom sendromu ilk sıralarda yer almaktadır (26,28).

Lösemi etiyojisinde rol alan çevresel faktörler Tablo 1 'de; genetik faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir (29).

Tablo-1: Lösemi etiyojisinde rol alan çevresel faktörler.

- İyonize radyasyon
- Kimyasal maddeler (Benzen ve metabolitleri, fenol vb.)
- İlaçlar (Alkilleyici ajanlar)
- Enfeksiyonlar (Epstein-Barr virüsü)

Tablo-2: Lösemi etiyojisinde rol alan genetik faktörler.

- Tek yumurta ikizleri (Yaşamın ilk 5 yılında ikizlerden birinde lösemi gelişirse, ikinci ikizde lösemi gelişme riski % 20' dir.)
- Lösemi hastasının kardeşi (Topluma göre risk 4 kat artmıştır.)
- Down sendromu
- Fanconi anemisi
- Bloom sendromu
- Kostman sendromu
- Poland sendromu
- Shwachman-Diamond sendromu
- Diamond Blackfan anemisi
- Diskeratozis konjenita
- Konjenital agammaglobinemi
- Ataksi telenjektazi
- Li-Fraumeni sendromu
- Nörofibromatozis
AML gelişiminde sekonder nedenler ;
- Aplastik anemi
- Myelodisplastik sendrom (MDS)
- Myeloproliferatif sendrom
- Edinilmiş amegakaryositik trombositopeni
- Paroksizmal nokturnal hemoglobunüri

Anne sütü ile beslenme riski azaltırken, ebeveynlerden birinin sigara ve alkol geçmişinin olması da riski arttıran faktörlerden kabul edilir (30–32). Elektromanyetik dalgaların uzun süre ve yüksek doz maruziyetinin de lösemi riskini arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (33).

4. Patogenez

Lösemi patogenezinde tek mutasyondan daha çok, ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan hücrenin proliferasyonu sorumlu tutulmaktadır. Knudson'un "Two hit teorisi" ne göre ilk mutasyon çocuk henüz anne karnında iken oluşur, ikinci mutasyon postnatal dönemde çevresel faktörlerin etkisiyle (enfeksiyon, besin, radyasyon, immün baskılanma, toksin vb.) gelişir.

Mutasyonlar bu durumda 2 olay ile sonuçlanır. Tümör baskılayıcı genlerde fonksiyon kaybı (hipometilasyon, delesyon veya mutasyon) veya protoonkogenlerde fonksiyon kazanımı (mutasyon, amplifikasyon, translokasyon). Apoptoza karşı direnç kazanan tek bir hücrenin çoğalma yeteneğini kaybetmeden farklılaşma özelliğini kaybetmesi sonucu ölümsüz lösemik klon gelişir. Sürekli çoğalan bu hücreler kemik iliği ve organları invaze ettiğinde lösemi klinik olarak saptanır. Genellikle lösemi kemik iliğinden başlayıp diğer organlara yayılır, ancak çok nadiren ekstramedüller başlangıç gösterip organ tutulumundan sonra kemik iliği tutulumu gözlenebilir (34,35).

5. Tanı ve Sınıflama

Çocukluk çağı lösemileri akut (%97) ve kronik (%3) olarak iki sınıfta incelenir. Akut lösemide immatür hematopoetik hücrelerin klonal çoğalması, kronik lösemide ise matür kemik iliği hücrelerinin çoğalması söz konusudur. Konjenital lösemi ise yaşamın ilk dört haftasında tanı alan lösemidir (36).

Akut lösemilerin iki ana alt tipi vardır; daha yaygın olan ALL ve AML. Kronik lösemiler çocuklarda yetişkinlere göre daha nadirdir. Akut lösemilerden daha yavaş büyürler ve tedavileri daha zordur. Kronik lösemiler iki ana tipe ayrılır: kronik miyeloid lösemi (KML) ve kronik lenfositik lösemi (KLL). KML çocuklarda nadirdir ve yetişkinlerde olduğu gibi tedavi edilebilir. KLL ise çocuklarda son derece nadirdir.

Juvenil myelomonositik lösemi (JMML), kronik veya akut olmayan ve en sık dört yaşın altındaki çocuklarda görülen bir lösemi şeklidir. JMML,

miyeloid hücrelerden başlar, ancak AML kadar hızlı veya KML kadar yavaş büyümeyebilir (5).

Akut lösemilerin tanısı, lösemik hücrelerin morfolojik, sitogenetik ve immünofenotipik olarak incelenmesi ile konulur. Eğer olgunlaşma bloğu lenfosit gelişim basamağında ise hastalık ALL, miyeloid gelişim basamağında ise (miyeloblast, promiyelosit, monoblast, eritroblast, megakaryoblast vb.) hastalık AML olarak adlandırılmaktadır. İmmünofenotipik sınıflama hücre yüzey markerlarıyla yapılır. İmmünofenotipleme ve flow sitometri yardımı ile %90'dan fazla hastada ALL, AML ayrımı yapılabilmektedir (37).

5.1. Morfolojik Sınıflama

Morfolojik sınıflamanın temelini lösemik hücrelerin boyut, nükleus, nükleolus, sitoplazmik boyanma ve sitoplazmik elemanlarının mikroskopik incelemesine dayalı; French-American-British (FAB) Çalışma Grubu'nun 1976 yılında yapmış olduğu, en son 1989 yılında modifikasyona uğrayan kriterler oluşturur. FAB sınıflaması lenfoblastları üç gruba ayırır. L1 morfolojisi lenfoblastların en yaygın alt tipidir (%80-85) ve daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir. L2 alt tipi vakaların %15'ini oluşturur. L3 alt tipi ise sadece %1-2'sinde saptanır (5).

Tablo-3: Akut lösemilerin ayırımında kullanılan morfolojik ve sitokimyasal özellikler.

	ALL	AML
Morfolojik Çekirdek/Sitoplazma Oranı Çekirdek Kromatini Granül Auer Rod Varlığı Sitoplazma Rengi	Artmış Kümelidir Yok Yok Mavi	Azalmış Süngerimsi Var Var Mavi-gri
Sitokimyasal Periyodik-asit schiff Sudan black Peroksidaz Terminal Deoksinukleotidil Transferaz	+/- - - +	- + + -

ALL ve AML FAB sınıflaması Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir (38).

Tablo-4: ALL'de FAB sınıflaması.

ALL alt tipi	Morfolojik özellikleri
L1	Hücre boyutu küçük, nükleus/sitoplazma oranı yüksek, nükleolus görülmez.
L2	Hücre boyutu büyük, nükleus/sitoplazma oranı düşük, nükleoluslar belirgin.
L3	Hücre boyutu büyük, homojen, derin bazofilik sitoplazma, sitoplazmik vakuol.

Tablo-5: AML'de FAB sınıflaması.

AML alt tipi	Morfolojik özellikleri
M0	Az diferansiye AML, blastlar myeloid seri antijenlerini içerir.
M1	Diferansiyasyon göstermeyen AML; son derece immatür myeloblastlar baskın.
M2	Diferansiyasyon gösteren AML; myeloblast ve promyeloblastlar baskın.
M3	Akut promyelositik lösemi; çok sayıda hipergranüler promyelositler, sitoplazma birden fazla auer çubuk içerir.
M4	Akut myelomonositik lösemi; myelositik ve monositik diferansiyasyon belirgin
M5	Akut monositik lösemi; monoblastlar ve promonositler baskın.
M6	Akut eritrolösemi; multinükleer megaloblastoid eritroblastlar baskın, (Di Guglielmo hastalığı).
M7	Akut megakaryositik lösemi; myelofibroz ile ilişkili, trizomi 21'de sık

Ancak FAB sınıflaması immünofenotipleme, elektron mikroskobu, sitogenetik, moleküler biyolojik tetkik yöntemlerini ve nadir lösemi tiplerini içermeyen bir sınıflama olduğu için tek başına yeterli değildir.

5.2. İmmunofenotipik Sınıflama

Blastik hücrelerin yüzeyinde, sitoplazmasında veya nükleusunda ait oldukları klon (myeloid veya lenfoid seri) ve maturasyon derecesine göre değişebilen spesifik antijenler bulunur. Bu antijenlere özgü antikor reaksiyonlarına göre flow sitometrik çalışmalar ile immunofenotipik değerlendirme yapılabilmektedir. Her bir monoklonal antikor bir sınıflama numarası ile temsil edilir ve cluster of difeferantiation (CD) olarak ifade edilir. Örneğin; B hücre serisi için CD19, T hücre serisi için CD7 ve myeloid hücreler için CD33 içermesi spesifiktir (39).

Bu sınıflamaya göre ALL öncelikle B hücreli ya da T hücreli olmak üzere 2 sınıfa ayrılır. ALL'nin %80-85'i prekürsör B hücresinden, %15'i T hücrelerinden ve %1-2'si matür B hücrelerinden kaynaklanır (5).

Tablo-6: ALL'de immünolojik alt tipler ve klinik özellikleri (9).

Alt tip	Tipik marker	Görülme oranı	Klinik özellik
B hücreli prekürsör	CD19+, CD22+, CD79a+, slg±, ylgμ-, HLA-DR+		
-Pre pre B	CD10-	% 5	Yüksek lökosit sayısı, tanıda SSS lösemisi, psödoploidi, kötü prognoz
-Erken pre B	CD10+	% 63	1-9 yaş grubu, düşük lökosit sayısı, hiperploidi
-Pre B	CD10±, slg+	% 16	Yüksek lökosit sayısı, psödoploidi, siyah ırk
B hücreli	CD19+, CD22+, CD79a+, slg+, ylgμ+, slgk+ veya slgl+	% 3	Erkek predominansı, tanıda SSS lösemisi, abdominal kitle, renal tutulum
T hücre serisi	CD7+, sCl3+		
-T hücreli	CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-, TdT ±	% 12	Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstra medüller hastalık
-Pre T hücreli	CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR±, TdT+	% 1	Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstramedüller hastalık, kötü prognoz

sCD3: stoplazmik CD3, slg: stoplazmik immünglobulin, ylg: yüzey immünglobulin, TdT: terminal deoxynucleotidyl transferase.

HLA: Human Leucocyte Antigen.

Tablo-7: AML’de immünolojik alt tipler (40).

Alt tip	CD34	CD117	CD13	CD33	CD14	CD15	CD41	CD61
M0	+/-	+/-	+	+	-	+	-	-
M1-2	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M3	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M4	+	+/-	+	+	+	+	-	-
M5	-	+/-	+	+	+	+	-	-
M6	+	+/-	+	+	-	+	-	-
M7	+/-	+/-	+	+	-	-	+	+

CD: Cluster Of Diferentiation.

5.3. Sitogenetik ve Moleküler Sınıflama

Lösemide gözlenen sitogenetik anormalliklerin tanısal ve prognostik önemi vardır. Sitogenetik incelemeler, kanser hücrelerindeki kromozom sayısı (ploidi) ve yapısındaki (translokasyon) değişiklikleri inceler. Çocukluk çağı ALL’lerinin yaklaşık %80-90’ı anormal karyotip taşır. Translokasyonlar en sık izlenen yapısal anomalilerdir ve spesifik immünotiplerle birlikte. Bunların en sık görülenleri; t(8;14) B hücreli ALL, t(1;19) preB hücreli ALL, t(11;14) ise T hücreli ALL’de gözlenenlerdir (29). Örneğin; t(4;11) kötü prognoza sahip olup özellikle infant lösemide görülür. BCR-ABL füzyon geni, t(9;22), Philadelphia kromozomu olarak bilinir, ALL’li çocukların %3-5’inde bulunur, genellikle büyük yaş ve tanı anında yüksek lökosit sayısı ile ilişkilidir ve kötü prognoz kriteridir (41). IKZF1 delesyonları, PDGFRB, CRLF2, FLT3, JAK2, ABL1 nokta mutasyonları da kötü prognozlu ALL grubundadır. Bu hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri kullanımı sağkalım oranını arttırabilmektedir (42–44). TEL-AML1 füzyon geni, t(12;21) standart sitogenetikle vakaların % 1’inden azında saptanırken, moleküler teknikler kullanılarak pre-B vakalarının % 25’inde saptanır ve iyi prognozla ilişkilidir. t(1;19) tanı anında sıklıkla yüksek lökosit sayısı ile ilişkilidir ve agresif tedavi gerektirir (39). Sayısal anomaliler içinde en sık görüleni (%30) ise trizomi 21’dir (29). Prognostik öneme sahip spesifik sitogenetik anormalliklerin bir kısmı Tablo 8 (39) ve Tablo 9’da (26) gösterilmiştir.

Tablo-8: ALL'de sık görülen kromozomal anomaliler ve prognoza etkisi.

Kromozomal anomali	5 yıllık olaysız sağ kalım
Hiperploidi	
->50 kromozom	%80
-47-50 kromozom	%90
-Triploidiye yakın, 66-73 kromozom	Bilinmiyor, muhtemelen iyi
-Tetraploidiye yakın, 82-94 kromozom	Bilinmiyor, <%60
Normal diploid, 46 kromozom	%80
Hipoploidi, <46 kromozom	%71
Pseudolipoid	%73
t(1;19)	%53
t(4;11)	%45
t(9;22)	%14

Tablo-9: AML'de sık görülen kromozomal anomaliler.

Kromozomal anomali	FAB	Görülme sıklığı	Klinik görünüm
t(8;21)	M1, M2	%5-15	Auer çubukları, kloroma
t(15;17)	M3	%6-15	Koagülopati
t(11;17)	M3	nadir	Koagülopati
inv16	M4 eo	%2-11	MSS lösemisi, eozinofili
t(9;11)	M4, M5	%5-13	Süt çocuğu, yüksek lökosit
t(11q23)	M4, M5	%2-10	İnfant, yüksek lökosit, MSS ve cilt tutulumu
t(1;21)	M7	%2-3	İnfant ve Down sendromu, myelofibrozis

MSS: merkezi sinir sistemi.

6. Klinik Belirtiler

Akut lösemilerde başvuru yakınmaları ve fizik bakı bulguları lösemik hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu ve ekstramedüller organ tutulumuna bağlı

gelişir. Tanı anında hastaların üçte ikisinde hastalığın belirti ve bulgularının dört haftadan kısa süredir devam etmekte olduğu gözlenmiştir, daha az bir kısmında aylarca süren yakınmalar da söz konusudur. İlk yakınmalar genellikle halsizlik, yorgunluk, iştah kaybı, kemik ağrısı gibi non-spesifik olup; blastik hücrelerin kemik iliği infiltrasyonundan sonra gelişen anemi, trombositopeni ve nötropeniye sekonder solukluk, enfeksiyon, kanama bulguları daha sonra ortaya çıkar. Daha az bir kısmı ise asemptomatik olup rutin tam kan sayımı ile saptanmaktadır.

6.1. Başvuru Yakınmaları

2016'da Clarke ve arkadaşlarının 3084 hastayı kapsayan bir meta analiz çalışmasının sonucunda; hastalarda solukluk (%54), ateş yüksekliği (%53) ve vücutta morarma (%52) yakınmalarının %50'nin üzerinde olup en sık yakınmalar olduğu görülmüştür. Hastaların $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ ' ünde ise tekrarlayan enfeksiyonlar (%49), yorgunluk (%46), ekstremitte ağrısı (%43), lenf nodlarında şişlik (%41), kanamaya eğilim (%38) ve döküntü (%35) yakınmaları en sık saptanan diğer yakınmalar olmuştur. Tanıda çocukların %6' sı asemptomatik olarak gözlenmiştir (4).

Kemik veya eklemlerin periostunun lösemik tutulumuna bağlı olarak kemik veya eklem ağrısı ve hassasiyet oluşabilir. Bebekler ve küçük çocuklar topallama veya yürümeyi reddetme ile başvurabilirler. Konjestif kalp yetmezliğine yol açan şiddetli anemiye veya trakeal kompresyona (superior mediastinal sendrom) yol açan mediastinal kitlenin varlığına sekonder takipne ve solunum sıkıntısı olabilir. Büyük bir mediastinal kitle bazen yüzde ödem, zonklayıcı baş ağrısı, konjonktival konjesyon ve dilate boyun venleri ile superior vena cava sendromu ile başvurabilir. Yüksek tümör yükü olan hastalar bazen çok yüksek toplam beyaz küre sayısı veya azalmış idrar çıkışı ve ürik asit nefropatisine sekonder azotemi ile birlikte tümör lizis sendromu ile başvurabilirler. Hiperlökositozdaki yüksek sayıda lösemik blast hücresi, beyin, akciğer ve karaciğer vaskülaritesinde bozulmaya sebep olabilir ve organ disfonksiyonu semptomları ile başvurabilir. Tanı anında beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ile teşhis edilen santral sinir sistemi tutulumu nadirdir (%2-5), kafa içi basınç artışı semptomları ile ortaya çıkabilir. Sert, ağrısız, tek

tarafli veya iki tarafli şişlik ile ortaya çıkan testiküler lösemi, vakaların yaklaşık %1'inde görülebilir. Ekstramedüller tutulumun diğer nadir bölgeleri arasında kalp, böbrekler, over, cilt, göz veya gastrointestinal sistem bulunur (5).

6.2. Fizik Bakı Bulguları

6.2.1. İnfiltratif Bulgular

Kemik iliği infiltrasyon bulguları;

-Anemi bulguları (Solukluk, taşikardi ve dispne-konjestif kalp yetmezliği bulguları ile karşımıza çıkabilir.)

-Nötropeni bulguları (Ateş, ağız içi aft, anal mukozit)

-Trombositopeni bulguları (Peteşi, purpura, ekimotik alanlar, hematom, diş eti kanaması, epistaksis, iç organ kanamaları)

Lenfoid sistem infiltrasyon bulguları;

-Hepatomegali (Hm)

-Splenomegali (Sm)

-Hepatosplenomegali (Hsm)

-Lenfadenomegali (Lam)

AML'li hastalar ALL'ye göre daha az sıklıkla lenfadenomegali ve masif hsm ile başvururlar, genellikle tanı anında ALL'ye kıyasla daha yüksek beyaz kan hücre ve enfeksiyon bulgusu taşırlar (5). Organomegali fizik bakı ile tespit edilebilir veya çocuk veya aile üyesi iştahsızlık, kilo kaybı, abdominal distansiyon veya karın ağrısı bildirebilir. Özellikle antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen kalıcı veya ilerleyen lenfadenomegalisi olan hastalar ALL için değerlendirilmelidir. Lösemi için spesifik olabilecek lenfadenomegali; ağrısız, sert, lastiksi ve etraf dokulara fikse olmaya eğilimlidir. Bir lenf nodu genellikle >10 mm olduğunda büyümüş kabul edilir: Ancak özellikli yerlerde; epitroklear (>5 mm), inguinal (> 5 mm) ve servikal (>20 mm) lenf nodları farklı boyutlarda büyümüş olarak değerlendirilir (45).

Mediastinel lenfadenomegali en çok T hücre lösemili hastalarda saptanır ve mediastinal lenf nodlarının basısına bağlı bu hastalar solunum sıkıntısı, vena cava süperior sendromuyla tanı alabilir (26).

Deri, gingiva, orbita, testis ve MSS tutulumları ise ekstramedüller lösemik infiltrasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Diş eti hipertrofisi AML'de en sık M4 ve M5 (akut myelomonositik ve monositik lösemi) alt tiplerinde görülür (46). Kloromlar (granülositik sarkom) AML'ye spesifik lokalize lösemik hücre toplulukları olarak tanımlanır; MSS, kemik, boyun ve cilt dahil olmak üzere herhangi bir bölgede ortaya çıkabilirler (5).

6.2.2. Hemorajik Bulgular

Hastaların yarısından fazlasında başvuru anında hemorajik bir bulgu vardır, sıklıkla peteşiyel döküntü-ekimoz saptanır. Büyük bir kısmında tanı anı trombosit sayısı 50.000/mm³'ten azdır, hayatı tehdit eden gastrointestinal, pulmoner ve santral sinir sistem kanamalarıyla bulgu verebilir (18).

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) tablosu tüm AML alt tiplerinde görülebilse de en sık akut promyleositik lösemi, FAB M3 alt tipinde görülür (45).(46)

6.2.3. Enfektif Bulgular

Hastalarda sıklıkla son 1-2 ayda üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Dirençli ateş, uygun tedaviye cevap vermeme, dirençli terlemeler altta yatabilecek lösemi açısından değerlendirme gerektirir. Kemik iliği baskılanmasına sekonder nötropeni gelişmesi enfeksiyona yatkınlık oluşturur. Total beyaz küre sayısından bağımsız olarak, sayısı azalmış ve fonksiyonu bozulmuş granülositler nedeniyle ağır bakteriyel enfeksiyonlarla da karşılaşmaktadır; sinüzit, pnömoni, pyelonefrit ve menenjit hastalığının başlangıcında nadir de olsa görülebilir.

Ateş; hastaların yaklaşık %50-60'ında görülür, yarısından çoğunda ateşin sebebi löseminin kendisidir ve bu nedenle kemoterapi başladıktan sonra ilk 72 saat içinde geriler (47).

6.2.4. Kas-İskelet Sistemi Bulguları

Kemik ağrıları ve muayenede hassasiyet tanı anında hastaların yaklaşık %40-50'sinde mevcuttur (4). Küçük çocuklar bunu ifade edemeyebilir ve yürürken aksama veya fiziksel aktiviteden kaçınma yakınmalarıyla başvurabilir. Özellikle uzun kemiklerde ve sternumda belirgin

hassasiyet saptanır. Bu durum periostun lösemik hücreler tarafından tutulması, kemik infarktı veya artan blast yükü ile kemik iliği mesafesinin artması ile ilişkilendirilmiştir (26). Kemik ağrısı ile başvuran hastaların tanı anı tam kan sayımlarının kemik ağrısı olmayanlara göre normal olma olasılığı daha yüksek saptanmıştır. Bu durum kemik ağrısının, kemik iliği yetmezliğinden önce ortaya çıktığını gösterir (48,49). Tanı anında %30 hastada azalmış kemik mineral dansitesi ve yüksek bir kırık insidansı bildirilmiştir (50). Eklem ağrısı %18, artrit %9 oranında saptanır, olgular başlangıçta reaktif artrit, osteomyelit ve juvenil idiopatik artrit (JIA) ile karıştırılabilir (46). Sırt ağrısı olan hastada özellikle intradural kitle ve vertebral kırıklar açısından dikkat etmek gerekir (51).

Çocuklarda kırmızı kemik iliği daha fazla miktarda olduğu için iskelet anormallikleri lösemili çocukların %50'sinden fazlasında saptanır, erişkinle karşılaştırıldığında bu oran oldukça fazladır. Literatürde lösemik tutulumun yaygın olan radyografik bulguları; azalmış kemik dansitesi, kemik fraktürleri, metafizyel lüsen bant, litik kemik lezyonu, metafizyel kortikal kemik erozyonu, çökmüş vertebra, sütürlerin genişlemesi ve periostal reaksiyondur (52,53).

6.2.5. Sistemik Bulgular

Hastalar sistemik bulguların belirtileri olarak halsizlik, yorgunluk, gece terlemesi, solukluk, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi non-spesifik yakınmalarla başvurabilirler. Fizik bakıda sıklıkla soluk görünürler, periorbital ödem, pretibial ödem, boyun venlerinde dolgunluk, asit nadir de olsa eşlik eder.

6.2.6. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu herhangi bir seviyede oluşmakla beraber, fonksiyonel bozukluk seyrek görülür (54). İzole GİS tutulumu nadirdir. Başvuru sırasında yakınmalar genellikle ağızda, kolon veya anal kanaldaki tutulumlara bağlı olmaktadır. En sık olarak kilo kaybı gözlenir, karın ağrısı ve batın distansiyonu takip eder (4). Gingival ve periodontal infiltrasyonlar, dental apseler gelişebilir.

Gastrointestinal kanaldaki lösemik infiltrasyonlar terminal ileuma ulaşip nekrotizan enterokolit tablosu oluşturabilir. Bu klinik tablo özellikle ağır nötropeni eşlik ediyorsa karın ağrısı, ateş, batın distansiyonu ve batında

hassasiyet bulguları ile belirti verir, apandisiti taklit edebilir. En yaygın tutulum yeri çekumdur ve tifilit denilen tabloya sebep olur. Perforasyona ve enterik bakteriler yoluyla ölümcül enfeksiyonlara kadar ilerleyebilmektedir (55).

6.2.7. Cilt Bulguları

Cilt tutulumu yenidoğan lösemilerinde ve AML'de daha sık saptanır. AML'nin cilt tutulumuna "leukemia cutis" veya hafif mor görüntüsü nedeniyle "blueberry muffin" lezyonları adı verilir ve sıklıkla monositik lösemili (FAB M5) infantlarda görülür (45). ALL'de ise kutanöz lösemik infiltratlar ile karşımıza çıkar; cilt tutulumunun ALL'nin erken bir belirtisi olabileceği düşünülmektedir. ALL'li hastalarda cilt lezyonlarının en sık yerleştiği yer baş olarak değerlendirilmiştir (56).

Fizik bakıda sıklıkla trombositopeni ve nötropeniye sekonder peteşiyel döküntüler-ekimozlar, mukozal tutulumlu cilt enfeksiyon bulguları olabilir.

6.2.8. Solunum Sistemi Bulguları

Primer akciğer tutulumu akut lösemilerde nadirdir. Yüksek lökosit sayısı olan hastalarda lösemik infiltrasyon ve kanamaya bağlı bulgular ortaya çıkabilir (26). Ancak hastalarda tanı anında bronkopnömoniye sekonder ateş, dispne, takipne ve solunum seslerinde azalma vb. semptomlar daha sıklıkla görülebilir. İnspiratuar stridor, hırıltılı solunum, suprasternal-subkostal retraksiyonlar, sekresyon artışı veya üst hava yolu obstrüksiyonu gibi solunum sıkıntısı bulguları ile hasta başvurabilir. Lösemik plevral effüzyonlar özellikle T-ALL olan bazı çocuklarda mediastinal kitleye sekonder gelişebilir (57).

6.2.9. Nörolojik Bulgular

MSS bulguları tanı anında ALL'de %5'ten az hastada görülürken AML'de %15'inde saptanır. Genellikle 2 yaş altında, AML M4-M5 alt tiplerinde ve hiperlökositozla başvuran matür B hücreli, T hücreli ALL olgularında daha fazla görülür (58). Kafa içi basınç artışına bağlı; baş ağrısı, dirençli sabah kusmaları, papilödem, bilateral 6. kranial sinir felci ile karşımıza çıkabilir. Beyin parankimi tutulumuna bağlı fokal nörolojik bulgular, hemiparezi, kranial sinir felci, nöbet ve serebellar tutulumuna bağlı ataksi, hipotoni, dismetri gibi

belirtiler yapabilir. Hipotalamus tutulumu söz konusuysa polifaji, hirsutizm, davranış değişiklikleri gibi hipotalamik sendrom tablosunda başvurabilir. Posterior hipofiz tutulumuna bağlı diabetes insipidus görülebilir. Spinal kord tutulumuna bağlı, sırt ağrısı, bacak ağrısı, uyuşukluk, his kaybı, idrar ve gaita tutamama gibi yakınmalar olabilir. AML'de epidural kloraması olan hastalar cauda equina sendromu veya paraparezi ile başvurabilir. AML'de hiperlokösitoz, trombositopeni, koagülopati nedeniyle MSS kanamaları daha sık görülür (29). Göz tutulumuna bağlı ise retina ve optik sinirde lösemik hücre birikimi ve kanamalara sekonder bulgularla kendini gösterir.

6.2.10. Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Klinik olarak %5 ve daha az hastada bulgu verir. Miyokard ve perikard tutulumu olsa da bu tutulum daha çok otopsilerde gösterilmiştir (29).

6.2.11. Genitoüriner Sistem Bulguları

Akut lösemilerde ultrasonografi veya dikkatli bir fizik bakı ile saptanan testiküler tutulum <%1'in altında olup oldukça nadirdir (5). Ancak tanı anı testis biyopsisi ile erkek çocukların %25'inde lösemik blastlar saptanmıştır (59). Klinik olarak genellikle tek taraflı ağrısız şişlik ile başvururlar, hidrosel ile karışabilir. T-ALL, yüksek lökosit sayısı, trombositopeni testis tutulum riskini arttırmaktadır. Priapizm ve over tutulumu daha nadirdir. Priapizm sakral sinir köklerinin tutulumu, corpora kavernozumun mekanik obstrüksiyonu ve dorsal venlerin lösemik hücrelerce infiltrasyonu sonucunda olmaktadır (58). AML'de testis tutulumu ALL'ye göre daha nadir görülür (47).

Renal tutulum ise hematüri, hipertansiyon, renal tübüler disfonksiyon ve böbrek yetmezliği şeklinde karşımıza çıkabilir (56).

7. Laboratuvar Bulguları

7.1 Tam Kan Sayımı ve Periferik Yayma

ALL tanısı alan hastaların tanı anı tam kan sayımları incelendiğinde ortadan ağıra kadar giden bir spektrumda anemileri gözlenir. Normositik normokrom eritrosit morfolojisi mevcuttur. Retikülosit sayısı düşüktür. Aneminin derin olması lösemi süresinin de uzun olduğunu düşündürür, yüksek hemoglobin seviyeleri ise daha hızlı çoğalan lösemiye ifade eder.

Lökosit sayısı artmış, normal ya da azalmış olabilir. Periferik yaymada blastlar lökopenili hastalarda az görülebilir ya da hiç olmayabilir. Lökosit sayısı 10.000/ mm³ 'den fazla olduğunda periferde blastlar genellikle çoktur. Hastaların %10-20' sinde blastik hücreler henüz kemik iliğinden perifere çıkmadığı için periferik yaymada görülmezler, bu tablo alösemik lösemi olarak tanımlanır (60). Hastaların % 92'sinde trombosit sayıları normalin altındadır (39). Eozinofili ALL'li çocuklarda sıklıkla görülür.

Tablo-10: ALL'li hastaların tanı anı tam kan sayımı bulguları (61).

Lökosit sayısı (mm³)	Görülme sıklığı (%)
<10.000	53
10.000-50.000	30
>50.000	17
Hemoglobin (gr/dl)	
<7	43
7-11	45
>11	12
Trombosit sayısı (mm³)	
<20.000	28
20.000-100.000	47
>100.000	25

Yapılan çalışmalarda AML tanısı alan hastaların tanı anında yaklaşık %20'sinde hiperlökositoz (beyaz küre sayısı >100.000/mm³) saptanmıştır, özellikle AML M1-M4-M5 alt tiplerinde ve inv(16) ile birliktelik göstermektedir. Hastaların çoğunluğunda tanı anında hemoglobin değeri 9 gr/dL'nin altındayken, 3 g/dL'ye kadar düşmüş değerlerle de karşılaşılabilir. Hastaların yarısında trombosit sayısı 50.000/mm³ 'ten az bulunur (46,62).

7.2 Biyokimyasal Parametreler

Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilir. Lösemik hücrelerde pürin metabolizmasındaki artış sonucunda hiperürisemi gelişir. Hiperüriseminin en önemli komplikasyonu ürik asit nefropatisi ve buna sekonder gelişen böbrek yetmezliğidir. Artan hücre yıkımı ile hiperpotasemi, LDH yüksekliği, hiperfosfatemi ve buna bağlı gelişen hipokalseminin eşlik ettiği tümör lizis sendromu görülebilir. Direkt kemik iliği infiltrasyonuna bağlı hiperkalsemi de oluşabilir (42).

7.3 Koagülasyon Parametreleri

Azalmış faktörler saptanabilir. Ayrıca tedavi sırasında (L-asparaginaz) ya da eşlik eden enfeksiyona sekonder tromboz eğilimi olduğu için tedavi öncesi değerlerin bilinmesi önemlidir.

7.4 Beyin Omurilik Sıvısı Parametreleri

Beyin omurilik sıvısı (BOS) hücre sayımı ve biyokimyası değerlendirilerek MSS tutulumu saptanır, evrelemede önem arz eder. Lomber ponksiyonun (LP) travmatik olması halinde; BOS lökosit sayısı ve eritrosit sayısı oranı, periferik kan lökosit ve eritrosit sayısı oranından fazlaysa MSS tutulumu lehine değerlendirilir. Bazı protokollerde ise travmatik LP için direkt ek intratekal tedavi önerilir (35).

7.5 Kemik İliği

Kemik iliği % 5'ten fazla blast içerdiğinde lösemiden şüphelenilir. Ancak, kesin tanı lenfoblastların kemik iliğinde % 25'ten fazla olması ile konulur.

Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi; flow sitometri, sitogenetik ve moleküler çalışmalar ile tanının doğrulanması ve lösemi alt tiplerinin belirlenmesi için gereklidir. Kemik iliği biyopsisi; kemik iliğinin %100 lösemik hücrelerle infiltre olması ya da fibrozis gelişmesi halinde tercih edilir (47).

Blast hücrelerinin morfolojik ve sitokimyasal boyanma özellikleri ALL'yi AML'den ayırmak için kullanılsa da, flow sitometri ile immünofenotipleme ve genetik çalışmalar kesin tanı için gereklidir. AML'nin miyeloblastları büyük çekirdekler, belirgin nükleoller ve soluk mavi sitoplazmaya sahip olgunlaşmamış hücrelerdir. Genellikle miyeloperoksidaz için boyanırlar; B ve T hücre antijenleri ve TdT için negatiftir (63).

Akut farklılaşmamış hücreli lösemi de blast hücreleri morfolojik olarak B hücreli ALL'den ayrılamaz. İmmünofenotiplendirme yapılır (64). Akut bifenotipik lösemi ise hem myeloid hem de lenfoid belirteçlerinin, flow sitometri veya immünohistokimya ile gösterilmesiyle tanı konur (65).

Ayrıca kemik grafileri, kardiyak fonksiyonların belirlenmesi, viral markerlar (hepatit, HIV, EBV, CMV, toxoplazma gondii, rubella, HSV ve

parvovirus serolojisi gibi) ve immünolojik tarama (immünglobulinler) tanı anında yapılması gereken diğer incelemelerdir (66).

8. Ayırıcı Tanı

Akut lösemilerin ayırıcı tanısında lösemi dışı maligniteler, immün trombositopenik purpura (İTP), bazı romatolojik hastalıklar ve viral enfeksiyonlar değerlendirilir.

Aplastik anemi ve myelodisplastik sendromlar akut lösemilerde olduğu gibi pansitopeni ile başvurabilir. Buna sekonder ateş ve enfeksiyon ortaya çıkabilir. Ancak aplastik anemide hepatosplenomegali ve lenfadenomegali beklenmez. Ayrıca lösemide görülen kemik tutulumunun radyolojik bulguları burada yoktur. Kemik iliği incelemesinde ise, malign hücre infiltrasyonu yerine büyük ölçüde yağ hücreleri ve kemik iliği stroması saptanır (67,68).

Küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler; ewing sarkomu, nöroblastom, rabdomyosarkom morfolojik olarak B hücreli ALL'ye benzeyebilir. Ancak bu maligniteler; hiperkromatik çekirdeklere ve yetersiz sitoplazmaya sahiptir ve B lenfoid markerlarının yokluğu ile ayırt edilir. Metastatik solid tümör ve lösemi ayrımı için kemik iliği aspirasyonunun yeterli olmadığı durumlarda immünofenotiplendirme ve sitogenetikten yararlanılır (67,69).

İTP; genellikle klinik olarak sağlıklı görünen bir çocukta ani başlayan peteşiyel döküntü veya morarmayla karşımıza çıkar. İTP'deki trombositopeni, ALL'dekinden daha şiddetlidir, periferik yaymada normalden büyük trombositler görülebilir. ALL'de ise trombositlerin boyutu normaldir ve sıklıkla ateş, hepatosplenomegali, lenfadenomegali eşlik eder (67).

Akut lösemilerde tanı anında kemik ağrısı yakınması oldukça sık görülür. Bu yüzden osteomyelit, JİA, akut romatizmal ateş ayırıcı tanıda karşımıza çıkar. Osteomyelit, sinovitin radyolojik bulguları lösemik görünümle benzerlik gösterebilir (70). Lösemideki artralji daha şiddetli, asimetric, gezici, mono/oligoartiküler paterndedir (71,72). Ancak sadece görüntüleme ve laboratuvar bulguları ile ayırt edilemez, JİA düşünülen hastalarda

kortikosteroid tedavisi başlamadan önce kemik iliği aspirasyonu yapmak gerekebilir (69).

Enfeksiyöz mononükleoz klinikte ateş, döküntü, yaygın lenfadenomegali, splenomegali ile karşımıza çıkabilen viral bir hastalıktır. Periferik yaymada görülen downey hücreleri (atipik lenfositler) bazen blastlar ile karışabilir. Seroloji ve polimeraz zincir reaksiyon testleri ile Ebstein-Barr virüsünün gösterilmesi tanıda yardımcıdır (67).

9. Prognostik Faktörler

Akut lösemi hastalarında prognozun belirlenmesi; düşük risk grubundakilerin daha az yoğun kemoterapilerle tedavi edilerek, tedavinin geç yan etkilerinden ve toksisitesinden korunmalarını sağlarken; yüksek risk grubundakilere ise daha agresif ve farklı tedavi protokolleri uygulanmasını sağlamaktadır (73).

Tablo-11: ALL'de prognostik faktörler (26,29).

Özellikler	İyi Prognoz	Kötü Prognoz
Tanı yaşı (yıl)	1-10 yaş	<1 yaş ve >10 yaş
Cinsiyet	Kız	Erkek
Tanı anı lökosit sayısı	<50.000/mm ³	≥ 50.000/mm ³
Organomegali	Yok	Var
İmmüfenotip	PreB hücreli	Matür T, matür B hücreli
Sitogenetik	-t(12;21) -Hiperdiploidi -Trizomi 4,10,17	-t(9;22), t(4;11), t(1;19) -Hipoploidi
MSS tutulumu	Yok	Var
Steroid tedavisine 8.gün yanıtı	Var	Yok
33. gün minimal rezidüel hastalık yanıtı	≤ %0,01	>%0,1

MSS: merkezi sinir sistemi.

Minimal rezidüel hastalık (MRH) tayini, akım sitometrisi ya da PCR (Polymerase Chain Reaction) metodu ile belirlenir. Bu iki metodun

duyarlılıkları birbirinden farklıdır. Akım sitometri ile %0.01 lösemi hücresi saptanabilirken PCR bazlı analizlerde lösemi hücresi saptama duyarlılığı %0.01-0.0001 oranında olmaktadır (74). Remisyonda olan hastalar arasında MRH pozitifliği saptanması kötü prognoz olarak değerlendirilip bu durumda tedavinin yoğunlaştırılması gerekir. Bunun aksine, periferik kan MRH' si 8. günde düzelen ve 33. günde 10 kemik iliği örneğinde MRH negatif olan hastalar çok iyi bir prognoza sahip olmaktadır (26).

Tablo-12: AML'de prognostik faktörler (46,62,75–78).

İyi Prognoz	Kötü Prognoz
<4 yaş	>10 yaş
	Tanı anı beyaz küre sayısı >100.000/mm ³
Normal vücut kitle indeksi (VKİ)	VKİ çok düşük ya da çok yüksek olması
Trizomi 21	Monozomi 5, monozomi 7
M3	M0, M6, M7
Negatif ölçülebilir rezidüel hastalık	Pozitif ölçülebilir rezidüel hastalık
NPM1, CEBPA gen mutasyonları	FLT3-ITD mutasyonu
t(15;17), t(8;21), inv(16), t(1;11), t(9;11)	del(5q), inv (3), t(6;9), t(7;12), t(4;11), t(6;11), t(5;11), t(10;11)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01/01/2010-31/12/2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvurarak akut lenfoblastik lösemi (ALL) ya da akut myeloblastik lösemi (AML) tanısı alan ve tedavi gören, 0-18 yaş arası 359 akut lösemi hastası değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların medikal verileri hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından elde edilmiştir. Araştırma tek merkezli, retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22.07.2020 tarih ve 2020-13/16 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

1. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Hasta verilerinin hastane bilgi yönetim sisteminde eksik olması
2. Kronik lösemiler

2. Hastalar İle İlgili Klinik ve Laboratuvar Verilerin Toplanması

Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, akut lösemilerde lösemi alt tipi, cinsiyet, tanı yaşı, tanı anı boy ve kilo değerlendirmesi, başvuru yakınması, yakınma süresi, fizik bulguları, hemogram değerleri, biyokimyasal parametreleri, sitogenetik değişiklikler, immunfenotipik özellikleri, lenfoid sistem ve ekstramedüller sistem lösemik infiltrasyon bulguları, kök hücre nakli yapılanlar, relaps olanlar ve ölenler kaydedildi.

Tanı anı boy ve kilo değerleri ile vücut kitle indeksleri (VKİ) $[\text{Vücut ağırlığı (kg)}]/[\text{Boy(m)}^2]$ formülü ile hesaplandı. Boy ve kilo persentilleri için Türk çocukları için belirlenen referans değerler kullanıldı (79). Yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş, yaşadığı toplumun güncellenmiş büyüme eğrilerine göre boy uzunluğu <3. persentil veya < -2 SD olan çocuklar kısa boylu olarak tanımlandı (80,81). Neyzi O. ve arkadaşları tarafından 2015

yılında çocuk ve adölesanlarda büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesinde belirlenen VKİ SDS (standart deviasyon skoru) referans aralıkları baz alınarak (<-2 = zayıf, $-2 \leq x < 1$ = normal kilolu, $1 \leq x < 2$ = fazla kilolu, $2 \leq x < 2,33$ = obez, $\geq 2,33$ = morbid obez) malnütrisyon ve obezite derecelendirmesi yapıldı (79).

3. İstatiksel Analiz

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normallik testi sonucuna göre çalışmada sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama \pm standart sapma ve normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleriyle raporlanmıştır. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılması iki grup ve normal dağılıma uygunluk bulunması durumunda bağımsız çift örneklem için t-testi, normal dağılıma uygunluk bulunmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grup sayısının ikiden fazla olduğu ve normal dağılıma uygunluğun gözlenmediği durumda ise Kruskal Wallis testi kullanılmış olup, Kruskal Wallis testi sonrasında genel anlamlılık elde edilmesi durumunda alt grup analizler Dunn-Bonferroni yaklaşımıyla gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenlerin tanı grupları arasında karşılaştırmalarında ise ki-kare, Fisher' in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Relaps ve mortalite gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerinin araştırılması amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri $<0,05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında, 2010-2020 yılları arasındaki 10 yıllık süreçte tanı konularak tedavileri yapılan 292 ALL ve 67 AML'li hasta dahil edildi. Hastaların verileri hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarından elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen 359 hastanın %18,7 (n=67)'si AML, %81,3 (n=292)'ü ise ALL tanısı almış hastalardı.

AML hastaları içerisinde hastalık alt tipine göre yapılan sınıflandırma tablo-13'te verilmiştir.

Tablo-13: AML hastaları içerisinde hastalık alt tipine göre yapılan sınıflandırma

Hastalık alt tipi	n=67
M0	4(%6)
M1	9(%13,40)
M2	17(%25,40)
M3	9(%13,40)
M4	10(%14,90)
M5	4(%6)
M7	7(%10,40)
İnfant AML	7(%10,40)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

AML hastalarının hastalık alt tipine göre dağılımı incelendiğinde %25,40 oranla en sık M2 alt tipinde olduğu görülmektedir. M6 alt tipinde hastalık görülmedi.

ALL hastaları içerisinde hastalık alt tipine göre yapılan sınıflandırma tablo-14'te verilmiştir.

Tablo-14: ALL hastaları içerisinde hastalık alt tipine göre yapılan sınıflandırma.

Hastalık alt tipi	n=292
ProB	2(%0,70)
PreB	241(%82,50)
Matür B	3(%1)
T hücreli	36(%12,30)
Mikst fenotip	2(%0,70)
İnfant ALL	8(%2,70)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

ALL hastalarının hastalık alt tipine göre dağılımı incelendiğinde büyük çoğunluğunun %82,5 oranla preB ve %12,3 oran ile T hücreli ALL alt tipinde olduğu görülmektedir.

ALL ve AML hastaları arasında cinsiyet, tanı yaşı ve ilk yakınmadan tanı alana kadar geçen süreye ait karşılaştırmalar tablo-15'te verilmiştir.

Tablo-15: ALL ve AML grupları arasında yapılan karşılaştırmalar.

	AML (n=67)	ALL (n=292)	p-değeri
Cinsiyet			
Kadın	32(%47,8)	111(%38)	0,142 ^a
Erkek	35(%52,2)	181(%62)	
Tanı Yaşı (yıl) Medyan (min-max)	12,14(0,28-17,85)	4,82(0,52-17,80)	0,007^b
<1 yaş	7(%10,40)	7(%2,40)	<0,001^a
1- <6 yaş	15(%22,40)	161(%55,10)	
6- <10 yaş	11(%16,40)	56(%19,20)	
≥10 yaş	34(%50,70)	68(%23,30)	
Tanı Süresi (gün) medyan (min-max)	14(2-105)	14(2-150)	0,741 ^b

Veriler n% ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Ki-kare Testi, b: Mann-Whitney U Testi.

ALL ve AML tanısı almış hastaların oluşturduğu gruplar arasında cinsiyet dağılımına göre farklılık olmadığı görülmektedir (p=0,142). Tanı yaşının ise gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir (p=0,007). AML grubunda medyan tanı yaşı 12,14 yıl; ALL grubunda ise 4,82 yıl olarak belirlenmiş olup AML grubunda medyan tanı yaşının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tanı yaşının sınıflandırılarak elde edilen tanı yaşı gruplarının

da yine ALL ve AML grupları arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p < 0,001$). Genel farklılığı ortaya çıkaran yaş gruplarını belirlemeye yönelik olarak gerçekleştirilen alt grup analizler kapsamında 1 yaş altındaki hasta oranının AML grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%10,40 vs., %2,40). Buna karşın 1- <6 yaş aralığındaki hasta oranının ALL grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%22,40 vs. %55,10). 6- <10 yaş aralığındaki hasta oranlarına göre ALL ve AML grupları arasında farklılık gözlenmezken, 10 ve üzeri yaş grubundaki hasta oranının ise AML grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%50,70 vs. %23,30). İlk yakınma ile tanı alma zamanı arasında geçen medyan sürenin ise gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p = 0,741$).

AML ve ALL grupları arasında boy sds ve vki sds dağılımının karşılaştırması tablo-16'da verilmiştir.

Tablo-16: ALL ve AML grupları arasında yapılan karşılaştırmalar.

	AML (n=67)	ALL (n=292)	p-değeri
Boy SDS			
<-2 (Boy kısalığı var)	3(%4,50)	21(%7,20)	0,590 ^c
>-2 (Boy kısalığı yok)	64(%95,50)	271(%92,80)	
VKİ SDS			
<-2 (zayıf)	2(%3)	31(%10,60)	0,034 ^d
-2 ≤ x <1 (normal kilolu)	46(%68,70)	195(%66,80)	
1 ≤ x <2 (fazla kilolu)	9(%13,40)	49(%16,80)	
2 ≤ x < 2,33 (obez)	6(%9)	11(%3,80)	
≥2,33 (morbid obez)	4(%6)	6(%2,10)	

SDS: Standart Deviasyon Skoru VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

a: Ki-kare Testi, c: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi.

Tablo incelendiğinde boy kısalığı gözlenen hastaların oranının çalışma grupları arasında farklılık göstermediği görülmektedir ($p = 0,590$).

VKİ SDS dağılımına göre ise AML ve ALL grupları arasında farklılık olduğu belirlenmiştir ($p = 0,034$). Farkı meydana getiren VKİ grubu ya da gruplarını belirlemeye yönelik olarak gerçekleştirilen alt grup analizlerinde ise

alt gruptaki birim sayılarının genel anlamlılığı doğrulayacak kadar yeterli olmamasından ötürü gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlılık elde edilememiştir.

Blast morfolojisine göre ALL tanılı hastaların dağılımı tablo-17’de verilmiştir.

Tablo-17: Tanı anı ALL blast morfolojisi.

	ALL (n=292)
Blast Morfolojisi	
L1	253(%86,64)
L2	32(%10,96)
L3	7(%2,40)

ALL grubunda blast morfolojisinin dağılımı incelendiğinde ALL hastalarının %86,64’ ünün L1 kategorisinde, %10,96’ sının L2 kategorisinde ve %2,40’ ının ise L3 kategorisinde olduğu görülmektedir.

Laboratuvar ölçümlerinin çalışma grupları arasında karşılaştırmasına ait sonuçlar tablo-18’de verilmiştir.

Tablo-18: AML ve ALL gruplarının laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması.

	AML (n=67)	ALL (n=292)	p-değeri
WBC (10⁹/l)	9,85(0,08-212,6)	14,45(0,88-748)	0,047^b
<20.000	41(%61,20)	166(%56,80)	
20.000 - <50.000	11(%16,40)	52(%17,80)	0,818 ^a
≥50.000	15(%22,40)	74(%25,30)	
HGB (gr/dl)	8,89±1,97	8,51±2,62	0,180 ^e
<7	14(%20,90)	85(%29,10)	
7 - <11	44(%65,70)	149(%51)	0,095 ^a
≥11	9(%13,40)	58(%19,90)	
PLT (10⁹/l)	58(4,47-1435)	57,15(2,12-453,10)	0,828 ^b
<20.000	11816,40)	50(%17,10)	
20.000 - <50.000	20(%29,90)	82(%28,10)	0,957 ^a
≥50.000	36(%53,70)	160(%54,80)	
Ürik Asit (mg/dl)	4,20(1,10-14,609)	4,65(0,80-27,50)	0,431 ^b
LDH (U/lt)	544(150-3617)	560(122-16719)	0,499 ^b

WBC: White Blood Cell NEU: Nötrofil HGB: Hemoglobin PLT: Platelet LDH: Laktat Dehidrogenaz.

Veriler n% ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Ki-kare Testi, b: Mann-Whitney U Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi, e: Bağımsız Çift Örneklem t-Testi.

Tablo-18 incelendiğinde medyan wbc (white blood cell) ölçümünün ALL grubunda AML grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir (9,85 vs. 14,45; p=0,047). Buna karşın wbc ölçüm düzeyinin sınıflaması dikkate alındığında ise gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,818). Ortalama hgb (hemoglobin) düzeyleri ve hgb sınıflaması sonucu oluşturulan düzeylerin karşılaştırılması sonucunda gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,180 ve p=0,095). Medyan plt (platelet) ölçümleri gruplar arasında farklılık göstermezken (p=0,828), plt ölçüm düzeylerinin sınıflaması sonucunda yapılan karşılaştırmaya göre de gruplar arasında farklılık olmadığı belirlenmiştir (p=0,957). Çalışma grupları arasında ürik asit ve ldh düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda bu ölçümlerin AML ve ALL gruplarına göre farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,431 ve p=0,499).

AML ve ALL gruplarının pcr ya da fish (floresan in situ hibridizasyon) yöntemiyle bakılan kromozomal anomali sonuçlarına göre dağılımı tablo-19'da verilmiştir. AML grubundaki hastaların %43,3'ü pozitif iken, ALL hastalarının ise %43,5'inin pozitif olduğu belirlenmiştir. AML grubunda t(11q23) bölgesini içeren translokasyonlar %10,40 düzeyinde iken, ALL grubunda ise %3,10 olarak belirlenmiştir.

Tablo-19: Grupların kromozomal anomalilere göre dağılımı.

	AML (n=67)	ALL (n=292)
Pozitif	29/67(%43,30)	127/292(%43,50)
t(11q23)	7(%10,40)	9(%3,10)
t(12;21)	0	53(%18,20)
t(15;17)	8(%11,90)	0
t(8;21)	7(%10,40)	0
t(9;22)	0	6(%2,10)
t(8;14)	0	1(%0,30)
t(4;11)	0	4(%1,40)
Del(9p21)	3(%4,50)	62(%21,20)
Del(5q31)	0	4(%1,40)
İnv16	5(%7,50)	0
Trizomiler	0	2(%0,70)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

AML grubunda t(12;21) bölgesinde translokasyon saptanmaz iken, ALL grubunda bu oran %18,20 düzeyinde idi. t(15;17) bölgesinde ise translokasyon görülme oranı AML grubu için %11,90 iken ALL grubunda bu bölgede translokasyon tespit edilmemiştir. ALL grubunda t(8;21) bölgesinde translokasyon gözlenmezken, AML grubunun %10,4'ünde bu bölgede translokasyon varlığı gözlenmiştir. t(9;22), t(8;14) ve t(4;11) bölgeleri için ALL grubunda translokasyon gözlenme oranları sırası ile %2,10, %0,30 ve %1,40 olarak belirlenirken, AML grubunda bu bölgede translokasyon gözlenmemiştir. Del(9p21) AML grubunda gözlenme oranı %4,50 ve ALL grubu için ise %21,40 olarak belirlenmiştir. Del(5q31) AML grubunda gözlenmez iken, ALL grubunda gözlenme oranı %1,40 olarak saptanmıştır. İnv16 AML grubunda %7,50 düzeyinde gözlenirken, ALL grubunda gözlenmemiştir. AML grubundaki hastalarda trizomi gözlenmezken, ALL grubunun ise %0,7'sinde gözlendiği belirlenmiştir.

Hastaları tanı anı yakınmalarına göre değerlendirdiğimizde; ALL grubunda semptomatik hasta oranının AML grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,020). AML grubundaki hastaların %91'i (n=61) semptomatik iken, ALL grubunda ise semptomatik hasta oranının %97,60 (n=285) olduğu belirlenmiştir. Hastalar tanı anı yakınmalarına göre infiltratif, hemorajik, enfektif, kas-iskelet sistemi, sistemik, gastro-intestinal sistem, cilt, solunum sistemi, nörolojik, üriner ve kardiyovasküler sistem yakınmaları

olmak üzere toplam 11 grupta incelendi. Lösemi tanısı alan hastalarda en sık görülen başvuru yakınmaları tablo-20'de verilmiştir.

Tablo-20: Lösemi tanısı alan hastalarda en sık görülen başvuru yakınmaları.

Yakınma	n=359
Ateş	153(%42,62)
Halsizlik	144(%40,11)
Solukluk	86(%23,96)
İştahsızlık	51(%14,21)
Ekstremitelerde morarma	48(%13,37)
Kol bacak ağrısı	48(%13,37)
Karın ağrısı	35(%9,75)
Boyunda şişlik	30(%8,36)
Kilo Kaybı	30(%8,36)
Öksürük	24(%6,69)
Ayak üstüne basamama	23(%6,41)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

AML ve ALL grupları arasında infiltratif yakınma gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi (p=0,074). AML grubundaki hastalarda infiltratif yakınma görülme oranı %19,40 (n=13) iken ALL grubunda ise bu oran %11,30 (n=33) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların infiltratif yakınmalara göre dağılımı tablo-21'de verilmiştir.

Tablo-21: Grupların infiltratif yakınmalara göre dağılımı.

Başvuru Yakınması	AML (n=67)	ALL (n=292)
Kafatasında şişlik	1(%1,50)	1(%0,30)
Kulak önünde şişlik	0	1(%0,30)
Yanakta şişlik	0	1(%0,30)
Çenede şişlik	0	3(%1)
Gözde itilme	7(%10,50)	0
Boyunda şişlik	1(%1,50)	29(%9,90)
Diş etinde büyüme	4(%6)	0
Koltuk altında şişlik	0	1(%0,30)
Kasıқта şişlik	0	2(%0,70)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğinde AML grubu içerisinde en sık gözlenen infiltratif başvuru yakınmasının gözde itilme (%10,50), ALL grubunda ise boyunda şişlik (%9,90) olduğu görülmektedir.

AML ve ALL grupları arasında hemorajik yakınma gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi ($p=0,164$). AML grubundaki hastalarda hemorajik yakınma görülme oranı %28,40 ($n=19$) iken ALL grubunda bu oran %20,50 ($n=60$) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların hemorajik yakınmalara göre dağılımı tablo-22'de verilmiştir.

Tablo-22: Grupların hemorajik yakınmalara göre dağılımı.

Başvuru Yakınması	AML (n=67)	ALL (n=292)
Ekstremitelerde morarma	11(%16,40)	37(%12,70)
Diş eti kanaması	7(%10,40)	3(%1)
Burun kanaması	5(%7,50)	12(%4,10)
Vücutta kırmızı mor döküntüler	1(%1,50)	12(%4,10)
Tüm vücutta yaygın kanama odakları	2(%3)	0

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğinde AML ve ALL grupları içerisinde en sık gözlenen hemorajik başvuru yakınmasının ekstremitelerde morarma (%16,40 vs. %12,70) olduğu görülmektedir. Aynı zamanda yaygın tüm vücutta kanama odakları ile başvurup AML-M3 tanısı alan dissemine intravasküler koagülasyon tablosunda 2 hastamız olduğu saptanmıştır.

AML ve ALL grupları arasında enfektif yakınma gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi ($p=0,316$). AML grubundaki hastalarda enfektif yakınma görülme oranı %38,80 ($n=26$) iken, ALL grubunda bu oran %45,50 ($n=133$) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların enfektif yakınmalara göre dağılımı tablo-23'te verilmiştir.

Tablo-23: Grupların enfektif yakınmalara göre dağılımı.

Başvuru Yakınması	AML (n=67)	ALL (n=292)
Ateş	24(%35,80)	129(%44,20)
Boğaz ağrısı	5(%7,50)	8(%2,70)
Burun akıntısı	1(%1,50)	4(%1,40)
Kulak ağrısı	0	3(%1)
Diş eti iltihabı	4(%6)	1(%0,30)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğinde AML ve ALL grupları içerisinde en sık gözlenen enfektif başvuru yakınmasının ateş (%35,80 vs. %44,20) olduğu görülmektedir.

AML ve ALL grupları arasında kas-iskelet sistemine ait yakınma görülme oranları farklılık göstermemekteydi ($p=0,056$). AML grubundaki hastalarda kas-iskelet yakınması görülme oranı %16,40 ($n=11$) iken, ALL grubunda bu oran %27,70 ($n=81$) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların kas-iskelet yakınmalarına göre dağılımı tablo-24'te verilmiştir.

Tablo-24: Grupların kas-iskelet sistemi yakınmalarına göre dağılımı.

Başvuru Yakınması	AML (n=67)	ALL (n=292)
Ayak üzerine basamama	2(%3)	21(%7,20)
Kol ve bacak ağrısı	7(%10,40)	41(%14)
Boyun ağrısı	0	2(%0,70)
Sırt ağrısı	2(%3)	4(%1,40)
Bel ağrısı	0	7(%2,40)
Kalça ağrısı	1(%1,50)	9(%3,10)
Diz ağrısı	0	8(%2,70)
Kırık	0	2(%0,70)
Eklemlerde kızarıklık, şişlik	3(%4,50)	12(%4,10)
Eklem hareket kısıtlılığı	0	2(%0,70)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğinde AML ve ALL grupları içerisinde en sık gözlenen kas-iskelet sistemine ait yakınmanın kol ve bacak ağrısı (%10,40 vs. %14) olduğu görülmektedir.

AML ve ALL grupları arasında sistemik yakınma gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi ($p=0,194$). AML grubundaki hastalarda sistemik yakınma görülme oranı %47,80 ($n=32$) iken, ALL grubunda bu oran %56,50

(n=165) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların sistemik yakınmalara göre dağılımı tablo-25'te verilmiştir.

Tablo-25: Grupların sistemik yakınmalara göre dağılımı.

Başvuru Yakınması	AML (n=67)	ALL (n=292)
Halsizlik	27(%40,30)	117(%40,10)
Solukluk	16(%23,90)	70(%24)
Gece terlemesi	3(%4,50)	9(%3,10)
Kilo kaybı	6(%9)	24(%8,20)
İştahsızlık	7(%10,40)	44(%15,10)
Huzursuzluk	1(%1,50)	8(%2,70)
Çabuk yorulma	3(%4,50)	13(%4,50)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğine AML ve ALL grupları içerisinde en sık gözlenen sistemik yakınmanın halsizlik (%40,30 vs. %40,10) olduğu görülmektedir.

AML ve ALL grupları arasında gastro-intestinal sisteme ait yakınma gözlenme oranları farklılık göstermemektedir (p=0,315). AML grubundaki hastalarda GİS yakınması görülme oranı %23,90 (n=16) iken, ALL grubunda bu oran %18,50 (n=54) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların GİS yakınmalarına göre dağılımı tablo-26'da verilmiştir.

Tablo-26: Grupların gastrointestinal sistem yakınmalarına göre dağılımı.

Başvuru Yakınması	AML (n=67)	ALL (n=292)
Kusma	6(%9)	13(%4,50)
Karın ağrısı	7(%10,40)	28(%9,60)
Mide bulantısı	2(%3)	7(%2,40)
Karında şişlik	2(%3)	10(%3,40)
Kabızlık	1(%1,50)	2(%0,70)
İshal	2(%3)	6(%2,10)
Anal bölgede ağrı	1(%1,50)	0
Kanlı dışkılama	2(%3)	4(%1,40)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğinde AML ve ALL grupları içerisinde en sık gözlenen GİS yakınmasının karın ağrısı (%10,40 vs. %9,60) olduğu görülmektedir.

AML ve ALL grupları arasında cilt yakınması gözlenme oranları farklılık göstermemektedir (p=0,536). AML grubundaki hastalarda cilt

yakınması görülme oranı %6 (n=4) iken, ALL grubunda bu oran %8,20 (n=24) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların cilt yakınmalarına göre dağılımı tablo-27'de verilmiştir.

Tablo-27: Grupların cilt yakınmalarına göre dağılımı.

Başvuru Yakınması	AML (n=67)	ALL (n=292)
Kaşıntı	1(%1,50)	3(%1)
Döküntü	4(%6)	8(%2,70)
Gözde şişlik, kızarıklık	0	11(%3,80)
Ağız içinde aft	0	2(%0,70)
Dudakta uçuk	0	1(%0,30)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğinde AML ve ALL grupları içerisinde en sık gözlenen cilt yakınmasının AML grubunda %6 ile non-spesifik döküntü ve ALL grubunda %3,80 ile gözde şişlik ve kızarıklık olduğu görülmektedir.

AML ve ALL grupları arasında solunum sistemine ait yakınma gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi (p=0,622). AML grubundaki hastalarda solunum sistemine ait yakınma görülme oranı %9 (n=6) iken, ALL grubunda bu oran %7,20 (n=21) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların solunum sistemi yakınmalarına göre dağılımı tablo-28'de verilmiştir.

Tablo-28: Grupların solunum sistemi yakınmalarına göre dağılımı.

Başvuru Yakınması	AML (n=67)	ALL (n=292)
Öksürük	6(%9)	18(%6,20)
Nefes darlığı	0	2(%0,70)
Hızlı nefes alma	0	2(%0,70)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğinde AML ve ALL grupları içerisinde en sık gözlenen respiratuar yakınmanın öksürük (%9 vs. %6,20) olduğu görülmektedir.

AML ve ALL grupları arasında nörolojik sisteme ait yakınma gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi (p=0,798). AML grubundaki hastalarda nörolojik yakınma görülme oranı %6 (n=4) iken, ALL grubunda bu

oran %7,50 (n=22) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların nörolojik yakınmalara göre dağılımı tablo-29'da verilmiştir.

Tablo-29: Grupların nörolojik yakınmalara göre dağılımı.

Başvuru Yakınması	AML (n=67)	ALL (n=292)
Uyku hali	0	1(%0,30)
Baş ağrısı	2(%3)	13(%4,50)
Nöbet geçirme	0	3(%1)
Ağız etrafında uyuşukluk	0	1(%0,30)
Baş dönmesi	1(%1,50)	4(%1,40)
Yüz felci	0	1(%0,30)
Göz kapağında düşüklük	0	1(%0,30)
İşitmede azalma	1(%1,50)	1(%0,30)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğinde AML ve ALL grupları içerisinde en sık gözlenen nörolojik yakınmanın baş ağrısı (%3 vs. %4,50) olduğu görülmektedir.

Üriner sistem yakınmalarına göre grupların dağılımı incelendiğinde AML grubunda üriner sisteme yönelik bir yakınma bulunmadığı, ALL grubunun ise %0,7'sinde (n=2) idrar miktarında azalma, %0,3'ünde (n=1) yan ağrısı ve %0,3'ünde (n=1) ise gece idrar kaçırma olduğu belirlenmiştir.

AML ve ALL grupları arasında kardiyovasküler yakınma gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi (p=0,333). AML grubundaki hastalarda kardiyovasküler yakınma görülme oranı %7,50 (n=5) iken, ALL grubunda bu oran %4,10 (n=12) düzeyinde idi. Kardiyovasküler sistem yakınmalarına göre grupların dağılımı incelendiğinde ise AML grubunun %7,5'inde (n=5) çarpıntı gözlenirken, ALL grubunun %3,8'inde (n=11) çarpıntı ve %0,3'ünde (n=1) göğüs ağrısı yakınması bulunduğu belirlenmiştir.

Hastalar fizik bakıda saptanan bulgulara göre infiltratif, hemorajik, enfektif, sistemik, gastrointestinal, cilt, solunum sistemi, nörolojik sistem ve kardiyovasküler sistem bulguları olmak üzere toplam 9 grup altında incelendi. Lösemi tanısı alan hastalarda başvuru anında en sık saptanan fizik bakı bulguları tablo-30'da verilmiştir.

Tablo-30: Lösemi tanısı alan hastalarda başvuru anında en sık görülen fizik bakı bulguları.

Fizik Bakı Bulgusu	n=359
Splenomegali	155(%43,18)
Ateş	150(%41,78)
Hepatomegali	134(%37,33)
Lenfadenomegali	128(%35,65)
Hepatosplenomegali	103(%28,69)
Taşikardi	89(%24,79)
Solukluk	86(%23,96)
Ekimoz	57(%15,88)
Peteşi	52(%14,48)
Orofarinks hiperemisi	32 (%8,9)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

AML ve ALL hastaları arasında infiltratif bulgu gözlenme oranları farklılık göstermekteydi (p=0,029). AML grubundaki hastalarda infiltratif bulgu gözlenme oranı %55,20 (n=37) iken, ALL grubunda bu oran %69,20 (n=202) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların infiltratif bulgulara göre dağılımı tablo-31’de verilmiştir.

Tablo-31: Grupların infiltratif bulgulara göre dağılımı.

Bulgu	AML (n=67)	ALL (n=292)
Hepatomegali	18(%26,90)	116(%39,70)
Splenomegali	17(%25,40)	138(%47,30)
Hepatosplenomegali	11(%16,40)	92(%31,50)
Lenfadenomegali	13(%19,40)	115(%39,40)
Diş eti hipertrofisi	3(%4,50)	1(%0,30)
Egzoftalmi	5(%7,50)	1(%0,30)
Karında ele gelen şişlik	1(%1,50)	0
Kafatasında şişlik	1(%1,50)	1(%0,30)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğine AML grubunda en sık gözlenen infiltratif fizik bakı bulgusunun hepatomegali (%26,90), ALL grubu içerisinde ise splenomegali (%47,30) olduğu görülmektedir.

Fizik bakı kapsamında gruplar arasında lenfadenomegali bulgusu gözlenme oranları farklılık göstermekteydi (p=0,002). AML grubundaki hastalarda lenfadenomegali bulgusu gözlenme oranı %19,40 (n=13) iken, ALL grubunda ise bu oran %39 (n=114) düzeyinde idi. AML ve ALL

gruplarındaki hastaların lenfadenomegali yerlerine göre dağılımı tablo-32’de verilmiştir.

Tablo-32: Grupların lenfadenomegali yerlerine göre dağılımı.

Bulgu	AML (n=67)	ALL (n=292)
Servikal	4(%6)	68(%23,30)
Preaurikular	0	8(%2,70)
Oksipital	1(%1,50)	3(%1)
Submandibular	9(%13,40)	43(%14,70)
Submental	0	1(%0,30)
Aksiller	3(%4,50)	21(%7,20)
Inguinal	4(%6)	33(%11,30)
Supraklavikular	0	5(%1,70)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğine AML grubunda en sık gözlenen lenfadenomegali yerinin submandibular bölgede olduğu (%13,40), ALL grubu içerisinde ise servikal bölgede (%23,30) olduğu görülmektedir.

Fizik bakı kapsamında gruplar arasında hemorajik bulgu gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi (p=0,318). AML grubundaki hastalarda hemorajik bulgu gözlenme oranı %28,40 (n=19) iken, ALL grubunda bu oran %22,60 (n=66) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların hemorajik bulgulara göre dağılımı tablo-33’te verilmiştir.

Tablo-33: Grupların hemorajik bulgulara göre dağılımı.

Bulgu	AML (n=67)	ALL (n=292)
Ekimoz	12(%17,90)	45(%15,40)
Peteşi	12(%17,90)	40(%13,70)
Gingival kanama	0	1(%0,30)
Konjonktival kanama	1(%1,50)	1(%0,30)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğinde AML grubunda en sık gözlenen hemorajik bulgunun ekimoz ve peteşi (%17,90), ALL grubu içerisinde ise yine ekimoz (%15,40) olduğu görülmektedir.

Fizik bakı kapsamında gruplar arasında enfektif bulgu gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi (p=0,293). AML grubundaki hastalarda enfektif bulgu gözlenme oranı %38,80 (n=26) iken, ALL grubunda ise bu oran

%45,90 (n=134) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların enfektif bulgulara göre dağılımı tablo-34'te verilmiştir.

Tablo-34: Grupların enfektif bulgulara göre dağılımı.

Bulgu	AML (n=67)	ALL (n=292)
Ateş	22(%32,80)	128(%43,80)
Orofarenks hiperemik	8(%11,90)	24(%8,20)
Tonsiller hipertrofik	6(%9)	14(%4,80)
Dış kulak yolu hiperemik	0	1(%0,30)
Post nazal akıntı	1(%1,50)	2(%0,70)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğinde AML ve ALL gruplarında en sık gözlenen enfektif bulgunun ateş (%32,80 vs. 43,80) olduğu görülmektedir.

Fizik bakı kapsamında gruplar arasında sistemik bulgu gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi (p=0,486). AML grubundaki hastalarda sistemik bulgu gözlenme oranı %29,90 (n=20) iken, ALL grubunda bu oran %25,70 (n=75) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların sistemik bulgulara göre dağılımı tablo-35'te verilmiştir.

Tablo-35: Grupların sistemik bulgulara göre dağılımı.

Bulgu	AML (n=67)	ALL (n=292)
Solukluk	16(%23,90)	70(%24)
Periorbital ödem	2(%3)	2(%0,70)
Pretibial ödem	3(%4,50)	2(%0,70)
Boyun venlerinde dolgunluk	0	1(%0,30)
Asit	0	1(%0,30)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğinde AML ve ALL gruplarında en sık karşılaşılan sistemik bulgunun solukluk (%23,90 vs. %24) olduğu görülmektedir.

Fizik bakı kapsamında gruplar arasında GİS bulgusu gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi (p=0,475). AML grubundaki hastalarda GİS bulgusu gözlenme oranı %4,50 (n=3) iken, ALL grubunda bu oran %3,10

(n=9) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların GİS bulgularına göre dağılımı tablo-36'da verilmiştir.

Tablo-36: Grupların gastrointestinal sistem bulgularına göre dağılımı.

Bulgu	AML (n=67)	ALL (n=292)
Epigastrik hassasiyet	1(%1,50)	0
Batında yaygın hassasiyet	0	2(%0,70)
Distandü batın	0	3(%1)
Gis kanama	2(%3)	4(%1,40)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğinde AML grubunda GİS kanamasının %3, epigastrik hassasiyetin %1,50 oranında görüldüğü belirlenmiştir. ALL grubunda ise %1,40 oranında GİS kanaması, %1 oranında distandü batın ve %0,70 oranında ise batında yaygın hassasiyet görülmektedir.

Fizik bakı kapsamında gruplar arasında cilt bulgusu gözlenme oranları farklılık göstermekteydi (p=0,007). AML grubundaki hastalarda cilt bulgusu gözlenme oranı %46,30 (n=31) iken, ALL grubunda bu oran %29,10 (n=85) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların cilt bulgularına göre dağılımı tablo-37'de verilmiştir.

Tablo-37: Grupların cilt bulgularına göre dağılımı.

Bulgu	AML (n=67)	ALL (n=292)
Yüzde flushing	0	1(%0,30)
Makulopapüler döküntü	1(%1,50)	3(%1)
Peteşi	12(%%17,90)	40(%13,70)
Ekimoz	17(%25,40)	57(%19,50)
Ağız içi aft mukozit	1(%1,50)	3(%1)
Genital lezyon	1(%1,50)	0
Dudak kenarında herpetik lezyon	0	1(%0,30)
Anal mukozit	6(%9)	8(%2,70)
Lösemik cilt tutulumu	1(%1,50)	0

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğine AML ve ALL gruplarında ekimozun en sık görülen cilt bulgusu olduğu belirlenmiştir (%25,90 vs. %19,50).

Fizik bakı kapsamında gruplar arasında solunum sistemi bulgusu gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi ($p=0,749$). AML grubundaki hastalarda solunum sistemi bulgusu gözlenme oranı %3 ($n=2$) iken, ALL grubunda bu oran %5,10 ($n=15$) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların solunum sistemi bulgularına göre dağılımı tablo-38'de verilmiştir.

Tablo-38: Grupların solunum sistemi bulgularına göre dağılımı.

Bulgu	AML (n=67)	ALL (n=292)
Ral-ronküs	0	9(%3,10)
Akciğer bazalinde solunum seslerinde azalma	2(%3)	4(%1,40)
Dispne	0	4(%1,40)
Takipne	0	5(%1,70)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğine AML grubunda akciğer bazalinde solunum seslerinde azalma bulgusunun %3 oranında görüldüğü belirlenmiştir. ALL grubunda ise ral-ronküs %3,10, takipne görülme oranı %1,70, dispne ve akciğer bazalinde solunum seslerinde azalma bulgusunun görülme oranı ise %1,40 olarak belirlenmiştir.

Fizik bakı kapsamında gruplar arasında nörolojik sistem bulguları gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi ($p=0,130$). AML grubundaki hastalarda nörolojik bulgu gözlenme oranı %6 ($n=4$) iken, ALL grubunda bu oran %2,40 ($n=7$) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların nörolojik bulgulara göre dağılımı tablo-39'da verilmiştir.

Tablo-39: Grupların nörolojik bulgulara göre dağılımı.

Bulgu	AML (n=67)	ALL (n=292)
Kas tonusunda artış	0	1(%0,30)
Hipotonisite	1(%1,50)	0
Letarji	0	3(%1)
Periferik tipte tek taraflı fasial paralizi	0	1(%0,30)
Gözde bakış kısıtlılığı	2(%3)	0
Pitozis	1(%1,50)	1(%0,30)
Nistagmus	0	1(%0,30)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Fizik bakı kapsamında gruplar arasında kardiyovasküler sistem bulguları gözlenme oranları farklılık göstermemekteydi ($p=0,453$). AML grubundaki hastalarda kardiyovasküler sistem bulguları gözlenme oranı %23,90 ($n=16$) iken, ALL grubunda bu oran %28,40 ($n=83$) düzeyinde idi. AML ve ALL gruplarındaki hastaların kardiyovasküler sistem bulgularına göre dağılımı tablo-40'ta verilmiştir.

Tablo-40: Grupların kardiyovasküler sistem bulgularına göre dağılımı.

Bulgu	AML (n=67)	ALL (n=292)
Taşikardi	12(%17,90)	77(%26,40)
Sistolik üfürüm	6(%9)	18(%6,20)
Gallop ritmi	1(%1,50)	20(%6,80)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Tablo incelendiğine AML ve ALL gruplarında taşikardinin en sık görülen kardiyovasküler sistem bulgusu olduğu belirlenmiştir (%17,90 vs. %26,40).

AML ve ALL grupları arasında rutin, tanı anında görüntüleme yöntemleri ile yapılan lösemik tutulum değerlendirme sonuçlarına ait karşılaştırmalar tablo-41'de verilmiştir. AML ve ALL grupları arasında skrotal ultrasonografi (USG) ile yapılan testis tutulumu taramasında görülme oranlarının farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,591$). Buna karşılık kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya tanı anı BOS'ta blast görülmesi ile yapılan taramada MSS tutulumunun AML grubunda daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (%11,90 vs. %4,50; $p=0,037$). Orbital MRG ve göz dibi muayenesi ile birlikte yapılan taramada göz tutulum oranına göre çalışma grupları arasında farklılık gözlenmezken ($p=0,055$); posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) ile değerlendirilen mediasten genişliği gözlenme oranının ise ALL grubundaki hastalarda daha yüksek oranda gözlendiği belirlenmiştir (%1,50 vs. %13,40; $p=0,005$). ALL alt tipleri değerlendirildiğinde ise T hücreli lösemi tanılı hastalarda ($n=36$) mediasten genişliği gözlenme oranı %61,10 ($n=22$) olarak yüksek bulunmuştur. Lumbo-sakral grafi ile yapılan taramada lumbo-sakral kemiklerde tutulum görülme oranına göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p=0,476$). Batın

USG ile yapılan hsm taramasında ise gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (p=0,065).

Tablo-41: Grupların tanı anı görüntüleme yöntemleri ile yapılan lösemik tutulum sonucuna göre dağılımı.

	AML (n=67)	ALL (n=292)	p-değeri
Testis tutulumu	1/35(%2,90)	4/181(%2,20)	0,591 ^c
MSS tutulumu	8(%11,90)	13(%4,50)	0,037^c
Göz tutulumu	7(%10,40)	11(%3,80)	0,055 ^c
Mediasten genişliği	1(%1,50)	39(%13,40)	0,005^a
Lumbo-sakral tutulum	1(%1,50)	12(%4,10)	0,476 ^c
Hepatosplenomegali	21(%31,30)	129(%44,20)	0,065 ^a
Yok	27(%40,30)	79(%27,10)	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

a: Ki-kare Testi, c:Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

AML ve ALL grupları arasında hastaların relaps, mortalite ve kök hücre nakil sayılarına göre karşılaştırılmasına ait sonuçlar tablo-42'de raporlanmıştır. Tablo-42 incelendiğinde gruplar arasında relaps ve mortalite gözlenme oranlarına göre farklılık olmadığı görülmektedir (p=0,060 ve p=0,054). Buna karşılık kök hücre nakli yapılan hasta oranının AML grubunda ALL grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%26,90 vs. %13; p=0,005).

Tablo-42: AML ve ALL grupları arasında yapılan karşılaştırmalar.

	AML (n=67)	ALL (n=292)	p-değeri^a
Relapslar	13(%19,40)	32(%11)	0,060
Ölenler	20(%29,90)	56(%19,20)	0,054
Kök Hücre Nakli Yapılanlar	18(%26,90)	38(%13)	0,005

Veriler n% olarak ifade edilmiştir. a:Ki-kare Testi.

Çalışmaya alınan hastaların ilk yakınmaları ile lösemi tanısı aldıkları zamana kadar geçen sürelerin çeşitli parametrelerle karşılaştırma sonuçları tablo-43'te sunulmuştur. Tablo incelendiğinde tanı yaşının; AML-ALL hastaları arasında, ilk yakınma ile tanı aldıkları zamana kadar geçen sürenin

farklılık oluşturduğu görülmektedir ($p=0,003$). Medyan tanı süreleri <1 yaş grubunda 7 gün, 1- <6 yaş grubunda 14 gün, 6- <10 yaş grubunda 14 gün ve ≥ 10 yaş grubunda ise 11 gün olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki farkı meydana getiren tanı yaşı grubu ya da gruplarını belirlemek için yapılan alt grup analizlerinde 6- <10 yaş grubuna ait medyan tanı süresinin <1 yaş grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,004$). Tanı yaşı grupları arasında yürütülen diğer alt grup analizlerinde ise tanı süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). İnfiltratif yakınma gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında tanı süresine yönelik yapılan karşılaştırma sonucunda başvuru anında infiltratif yakınması bulunan hastaların tanı sürelerinin daha uzun olduğu belirlenmiştir (19 gün vs. 14 gün; $p=0,020$). Kas- iskelet sistemine ait yakınma gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında tanı süresine yönelik yapılan karşılaştırma sonucunda başvuru anında kas-iskelet sistemine ait yakınması bulunan hastaların tanı sürelerinin daha uzun olduğu belirlenmiştir (21 gün vs. 14 gün; $p<0,001$). Tablo-43'te raporlanan diğer karşılaştırma bulgularına göre tanı süresinin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo-43: Hastaların ilk yakınmaları ile lösemi tanısı aldıkları zamana kadar geçen sürenin yaş ve tanı anı yakınma alt gruplarına göre karşılaştırılması.

	Tanı Süresi (gün) Medyan (min-max)
Tanı Yaşı (yıl)	
<1 yaş (n=14)	7(2-90)
1- <6 yaş (n=176)	14(2-150)
6- <10 yaş (n=67)	14(2-120)
≥10 yaş (n=102)	11(2-120)
p-değeri	0,003^f
İnfiltratif yakınmalar	
Var (n=46)	19(3-75)
Yok (n=313)	14(2-150)
p-değeri	0,020^b
Hemorajik yakınmalar	
Var (n=79)	10(2-120)
Yok (n=280)	14(2-150)
p-değeri	0,197 ^b
Enfektif yakınmalar	
Var (n=159)	14(2-120)
Yok (n=200)	14(2-150)
p-değeri	0,477 ^b
Kas-iskelet Sistem yakınmaları	
Var (n=92)	21(2-150)
Yok (n=267)	14(2-105)
p-değeri	<0,001^b
Sistemik yakınmalar	
Var (n=197)	14(2-120)
Yok (n=162)	14(2-150)
p-değeri	0,755 ^b
GİS yakınmaları	
Var (n=70)	14(2-175)
Yok (n=289)	14(2-150)
p-değeri	0,248 ^b
Cilt yakınmaları	
Var (n=28)	14(3-60)
Yok (n=331)	14(2-150)
p-değeri	0,239 ^b
Solunum sistemi yakınmaları	
Var (n=27)	14(3-120)
Yok (n=332)	14(2-150)
p-değeri	0,930 ^b
Nörolojik sistem yakınmaları	
Var (n=26)	10(2-160)
Yok (n=333)	14(2-150)
p-değeri	0,466 ^b
Kardiyovasküler sistem yakınmaları	
Var (n=17)	10(2-120)
Yok (n=342)	14(2-150)
p-değeri	0,631 ^b

Veriler medyan(minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

b: Mann Whitney U Testi, f: Kruskal Wallis Testi.

Relaps gözlenen ve relaps gözlenmeyen akut lösemili hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalar tablo-44'te raporlanmıştır. Tablo incelendiğinde cinsiyet dağılımına ve tanı yaşına göre gruplar arasında farklılık olmadığı görülmektedir ($p=0,531$ ve $p=0,166$).

Gruplar arasında ALL ve AML hastalarının dağılımına göre farklılık bulunmamaktadır ($p=0,060$).

Gruplar arasında tanı süresi ($p=0,634$) ve VKİ sds ($p=0,833$) dağılımına göre de farklılık bulunmamaktadır.

Tanı anındaki WBC ölçümünün gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p=0,035$). Alt grup analizlerinde WBC düzeyi <20.000 olan ve $20.000-50.000$ olan hastaların oranının gruplar arasında farklılık göstermediği belirlenirken ($p>0,05$), WBC düzeyi 50.000 ve üzeri olan hasta oranının ise relaps gözlenen grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%40 vs. %22,60, $p<0,05$).

Ürik asit ve LDH düzeylerine göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p=0,814$ ve $p=0,144$).

Gruplar arasında ekstramedüller lösemik infiltrasyon (göz tutulumu, merkezi sinir sistemi tutulumu veya testis tutulumu) görülme oranlarının da farklılık göstermediği saptanmıştır ($p=0,314$).

Yüksek tümör yüküne (hepatosplenomegali, lenfadenomegali veya mediasten genişliği) sahip hastaların relaps gözlenen hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%71,10 & %53,50; $p=0,026$).

Relaps gözlenen ve gözlenmeyen olgular arasında tanı anında infiltratif yakınma ve kas iskelet sistemine ait yakınma görülme oranlarının da farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,556$ ve $p=0,368$).

Tablo-44: Relaps olan ve olmayan hasta grupları arasındaki karşılaştırmalar.

	Relaps Var (n=45)	Relaps Yok (n=314)	p-değeri
Cinsiyet			
Kadın	127(%40,40)	16(%35,60)	0,531 ^a
Erkek	187(%59,60)	29(%64,40)	
Tanı Yaşı (yıl)			
<1 yaş	2(%4,40)	12(%3,80)	
1- <6 yaş	17(%37,80)	159(%50,60)	
6- <10 yaş	7(%15,60)	60(%19,10)	0,166 ^a
≥10 yaş	19(%42,20)	83(%26,40)	
Hastalık Grubu			
AML	13(%28,90)	54(%17,20)	0,060 ^a
ALL	32(%71,10)	260(%82,80)	
Tanı Süresi (gün)	14(3:150)	14(2:120)	0,634 ^b
VKİ SDS			
Zayıf	4(%8,90)	29(%9,20)	
Normal Kilolu	21(%71,10)	108(%66,60)	
Fazla Kilolu	5(%11,10)	53(%16,90)	0,833 ^d
Obez	3(%6,70)	14(%4,50)	
Morbid Obez	1(%2,20)	9(%2,90)	
WBC Tanı Anı (10⁹/l)			
<20.000	22(%48,90)	185(%58,90)	
20.000 - <50.000	5(%11,10)	58(%18,50)	0,035^a
≥50.000	18(%40)	71(%22,60)	
Ürik Asit (mg/dl)	4,40(1,10:15,60)	4,50(0,80:27,50)	0,814 ^b
LDH (U/lt)	709(177:3617)	546,50(120:16719)	0,144 ^b
Ekstramedüller Lösemik İnf. (g+mss+t)	7(%15,60)	33(%10,50)	0,314 ^a
Tümör Yüğü Yüksek (I+hsm+m)	32(%71,10)	168(%53,50)	0,026^a
İnfiltratif Yakınma	7(15,60)	39(12,40)	0,556 ^a
Kas-İskelet Sistemine Ait Yakınma	14(31,10)	78(24,80)	0,368 ^a

Veriler n% ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Ki-kare Testi, b: Mann-Whitney U Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi.

Relaps gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek için tablo-44'te yer verilen değişkenler öncelikle tek değişkenli

lojistik regresyon analizi ile test edilmiş ve analizler sonucunda $p < 0,25$ koşulunu sağlayan tanı yaşı, hastalık grubu, tanı anındaki WBC düzeyi ve tümör yükü yüksek olanlar grupları çok değişkenli regresyon analizine dahil edilmiştir. Analiz aşamasında değişken seçim yönetim olarak geriye doğru eliminasyon yaklaşımı benimsenmiş olup, final adımına ait analiz sonuçları tablo-45'te sunulmuştur.

Tablo-45: Relaps gelişimi üzerine etki eden risk faktörleri.

	Wald	p-değeri	OR	%95 (GA)	
				Alt	Üst
Tanı Yaşı	1,15	0,283	1,03	0,97	1,10
WBC					
20000 - <50000	0,86	0,353	0,61	0,22	1,73
≥50000	2,28	0,131	1,73	0,85	3,54
Hastalık (AML)	4,67	0,031	2,38	1,08	5,22
Tümör Yükü Yüksek (I+hsm+m)	5,40	0,020	2,42	1,15	5,09
Model $\chi^2=16,90$; p=0,005					
Hosmer and Lemeshow Testi: $p=0,284$					

OR: Odds ratio(odds oranı), GA: Güven aralığı.

Analizde WBC değişkeni için "<20000" kategorisi, Hastalık tipi için "ALL" kategorisi ve tümör yükü yüksek grup için "Yok" kategorisi referans kategori olarak kabul edilmiştir.

Tablo incelendiğinde çok değişkenli lojistik modelinin anlamlı ($p=0,005$) ve veri seti ile uyumlu olduğu ($p=0,284$) görülmektedir. Tanı yaşı ve tanı anındaki WBC düzeyinin relaps gelişimi üzerine etkisinin olmadığı belirlenmiş olup, AML tanısı alan çocuklarda relaps görülme riskinin, ALL'ye göre 2,38 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ek olarak tümör yükü yüksek saptanan (hepatosplenomegali, lenfadenomegali veya mediasten genişliği) hasta grubunda da relaps riskinin tümör yükü yüksek saptanmayan hasta grubuna göre 2,42 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Lösemi tanısı alıp tedavi aşamasında ölen hastalar ile yaşayan hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalar tablo-46'da raporlanmıştır. Tablo incelendiğinde cinsiyet dağılımına göre yaşayan ve ölen hastalar arasında farklılık olmadığı görülmektedir ($p=0,259$).

Tablo-46: Ölen ve yaşayan hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalar.

	Yaşayan (n=283)	Ex (n=76)	p-değeri
Cinsiyet			
Kadın	117(%41,30)	26(%34,20)	0,259 ^a
Erkek	166(%58,70)	50(%65,80)	
Tanı Yaşı (yıl)			
<1 yaş	6(%2,109)	8(%10,50)	
1- <6 yaş	147(%51,90)	29(%38,20)	
6- <10 yaş	57(%20,10)	10(%13,20)	<0,001^a
≥10 yaş	73(%25,80)	29(%38,20)	
Hastalık Grubu			
AML	47(%16,60)	20(%26,30)	0,054 ^a
ALL	236(%83,40)	56(%73,70)	
Tanı Süresi (gün)	14(2:150)	14(2:90)	0,432 ^b
VKİ SDS			
Zayıf	26(%9,20)	7(%9,20)	
Normal Kilolu	187(%66,10)	54(%71,10)	
Fazla Kilolu	48(%17)	10(%13,20)	0,957 ^d
Obez	14(%4,90)	3(%3,90)	
Morbid Obez	8(%2,80)	2(%2,60)	
WBC Tanı Anı (10⁹/l)			
<20.000	178(%62,90)	29(%38,20)	
20.000 - <50.000	53(%18,70)	10(%13,20)	<0,001^a
≥50.000	52(%18,40)	37(%48,70)	
Ürik Asit (mg/dl)	4,50(0,80:27,50)	4,65(1,10:15,60)	0,262 ^b
LDH (U/lt)	526(120:16719)	786(177:3617)	0,003^b
Relapslar	5(%1,80)	40(%52,60)	<0,001^a
Kök Hücre Nakli yapılanlar	31(%11)	25(%32,90)	<0,001^a
Ekstramedüller Lösemik İnf. (g+mss+t)	31(%11)	9(%11,80)	0,827 ^a
Tümör Yüğü Yüksek (I+hsm+m)	146(%51,60)	76(%71,10)	0,002^a
İnfiltratif Yakınma	14(%18,40)	32(%11,30)	0,099 ^a
Kas-İskelet Sistemine Ait Yakınma	18(%23,70)	74(%26,10)	0,662 ^a

VKİ: Vücut Kitle İndeksi SDS: Standart Deviasyon Skoru WBC: White Blood Cell LDH: Laktat Dehidrogenaz Veriler n% ve medyan (minimum: maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Ki-kare Testi, b: Mann-Whitney U Testi, d: Fisher-Freeman-Halton Testi.

Tanı yaşına göre ise gruplar arasında farklılık bulunduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Alt grup analizler kapsamında, < 1 yaş grubundaki hasta oranının ölen hastalar grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%2,10 vs. %10,50). Buna karşın 1- < 6 yaş grubunda bulunan hasta oranının ise yaşayan grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır (%20,10 vs. %13,20). 6- < 10 yaş hastaların oranına göre gruplar arasında farklılık bulunmazken, 10 yaş ve üzeri çocukların oranının ölen grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%25,80 vs. %38,20).

Ölen hastalar ve yaşayanlar arasında her iki lösemi alt tipine (ALL veya AML) göre farklılık bulunmamaktadır ($p = 0,054$).

Gruplar arasında tanı süresi ($p = 0,432$), kilo persantili dağılımı ($p = 0,267$) ve VKİ SDS ($p = 0,957$) dağılımına göre de farklılık bulunmamaktadır.

Tanı anındaki wbc ölçümünün gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p < 0,001$). Alt grup analizlerinde wbc düzeyi $< 20.000(10^9/l)$ olan hastaların oranının ölen hasta grubunda daha düşük düzeyde olduğu belirlenirken (%62,90 vs. %38,20), wbc düzeyi $50.000(10^9/l)$ ve üzeri olan hasta oranının ise ölen grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%18,40 vs. %48,70). Wbc düzeyi $20.000- < 50.000(10^9/l)$ arasında bulunan hastaların oranının ise iki grup arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Ürik asit düzeyine göre gruplar arasında farklılık bulunmamaktadır ($p = 0,262$).

Buna karşın medyan LDH ölçümünün ölen hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (526 vs. 786; $p = 0,003$).

Relaps görülme oranının ölen hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%1,80 vs. %52,6; $p < 0,001$).

Kök hücre nakli yapılma oranı da ölen hasta grubunda daha yüksek idi (%11 vs. %32,90; $p < 0,001$).

Gruplar arasında ekstramedüller lösemik infiltrasyon (göz tutulumu, merkezi sinir sistemi tutulumu veya testis tutulumu) görülme oranlarının da farklılık göstermediği saptanmıştır ($p = 0,827$).

Yüksek tümör yüküne (hepatosplenomegali, lenfadenomegali veya mediasten genişliği) sahip hastaların ölen hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,002). Ölen hastaların %71,1'inde yüksek tümör yüküne rastlanırken, yaşayan hastalarda bu oran %51,60 düzeyinde saptandı.

Ölen ve yaşayan hasta grupları arasında tanı anı infiltratif yakınma ve kas iskelet sistemine ait yakınma görülme oranlarının ise farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,099 ve p=0,662).

Mortalite gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek için tablo-46'da yer verilen değişkenler öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile test edilmiş ve analizler sonucunda p<0,25 koşulunu sağlayan cinsiyet, tanı yaşı, hastalık grubu, tanı süresi, tanı anındaki WBC düzeyi, tanı anındaki LDH düzeyi, relaps gözlenmesi, kök hücre nakli yapılması, tümör yükü yüksek olanlar ve tanı anı infiltratif yakınma ile başvurular çok değişkenli regresyon analizine dahil edilmiştir. Analiz aşamasında değişken seçim yönetim olarak geriye doğru eliminasyon yaklaşımı benimsenmiş olup, final adımında ait analiz sonuçları tablo-47'de sunulmuştur.

Tablo-47: Mortalite gelişimi üzerine etki eden risk faktörleri.

	Wald	p-değeri	OR	%95 (GA)	
				Alt	Üst
Hastalık (ALL)	0,08	0,079	0,98	0,99	1,01
Tanı süresi	3,30	0,069	1,08	0,97	1,01
Tanı Anı WBC					
20000 - <50000	0,91	0,341	1,64	0,60	4,50
≥50000	17,91	<0,001	5,43	2,48	11,89
Relaps Varlığı	58,62	<0,001	92,32	28,99	294,04
Model $\chi^2=145,59$; p<0,001					
Hosmer and Lemeshow Testi: p=0,952					

OR: Odds ratio(odds oranı), GA: Güven aralığı, Ref. Kat.:Referans kategori hastalık için "AML" kategorisi, Tanı anı WBC ölçümü için "<20000" kategorisi ve relaps değişkeni için "yok" kategorisi referans kategori olarak kabul edilmiştir.

Tablo incelendiğinde çok değişkenli lojistik regresyon analizinin final adımında oluşturulan modelinin anlamlı (p<0,001) ve veri seti ile uyumlu olduğu (p=0,952) görülmektedir. Tanı anındaki WBC düzeyi ≥50.000 olan

hastaların mortalite riskinin, WBC düzeyi <20.000 seviyesinde olan hastalara göre 5,43 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Relaps gözlenen hastalarda da relaps gözlenmeyen hastalara göre mortalite riskinin 92,32 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Hastalık türü ve tanı süresinin ise mortalite gelişimi üzerinde etkili olmadığı belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Kanser, kazalardan sonra 0-14 yaş arası çocuklarda görülen ikinci en yaygın ölüm nedenidir. Çocukluk çağı kanserlerinin %30-40'ını lösemiler oluşturur. Ülkemizde ise çocukluk çağı kanser kayıtlarında sıklık %31,3 olarak bildirilmektedir (6). Türk Pediatrik Hematoloji Derneği ve Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun 2009-2012 yılları arasındaki kayıtları incelendiğinde %29.34 ile Türkiye'de lösemnin çocukluk çağı kanserleri arasında ilk sırada yer aldığı görülmektedir (7). Celkan ve ark. (11) 2007 yılındaki çalışmasında çocukluk çağı lösemilerinin %75-85'ini ALL, %15-25'ini AML'nin oluşturduğu ve ALL'nin AML'den daha sık izlendiği görülmektedir. Çalışmamızdaki akut lösemi tanılı 359 hastamızın da literatür ile benzer olarak %81,3'ü ALL, %18,7'si AML tanısı almıştır.

ALL'nin %80-85'i prekürsör B hücrelerinden, %15'i T hücrelerinden ve %1-2'si matür B hücrelerinden kaynaklanmaktadır (5). AML'nin morfolojik dağılımlarında da farklıklar görülebilmektedir. Anak ve ark. (82) 2012 yılındaki çalışmasında %27-30 AML-M2, %16-25 AML-M4, %12-21 AML-M1 ve %13-22 AML-M5 sıklığından bahsetmektedir. Bizim çalışmamızda literatürle benzer olarak ALL tanılı hastalarımızın %82,5'ini preB ALL, %12,3'ünü T hücreli ALL ve %1'ini matür B hücreli ALL'nin oluşturduğu görülmüştür. AML tanılı hastalarımızın FAB sınıflamasına göre dağılım sıklığı ise %25,4 AML-M2, %14,9 AML-M4, %13,4 AML-M1 ve %13,4 AML-M3 olarak saptanmıştır.

ALL erkeklerde daha sık görülür ve literatürde erkek/kız oranı 1.1-1.4 arasında değişmektedir (12-14). Celkan ve ark. (11)'nin 2007 yılındaki çalışmasına göre ülkemizde ALL'de erkek/kız oranı 1.2'dir. Bizim çalışmamızda 292 ALL tanılı hastanın 181'i erkek (%62), 111'i kız (%38) olup erkek/kız oranı 1,63 olarak literatürden daha yüksek oranda saptanmıştır. AML erkek ve kızlarda eşit oranda görülür (18). Bizim çalışmamızda ise 67 AML tanılı hastanın 35'i erkek ve 32'si kız olup erkek/kız oranı 1,09 olarak literatüre uygun şekilde birbirine yakın saptanmıştır.

ALL 2-5 yaş arasında pik yapar (12-14). Ratei ve ark. (83)'nin 2013 yılında 3268 ALL hastası ile yaptıkları çalışmada tüm çocuklar değerlendirildiğinde 1-5 yaş arası tanı alanların pik yaptığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak medyan tanı yaşı 4,8 yıl (min:0,52 yıl-max:17,8 yıl) ve en sık görülen yaş aralığının %55,1 oranla 1-6 yaş arası olduğu saptanmıştır. AML'nin yaşla ilişkisi ise bimodal dağılım gösterir, ilk 2 yaşta ve adölesanlarda sıktır (18). Çalışmamızda AML tanısı alan hastaların medyan tanı yaşı 12,1 yıl (min:0,28 yıl-max:17,85 yıl) ve en sık görülen yaş aralığı %50,7 oranla 10 yaş ve üzeri grupta, 2. en sık görülen yaş aralığı ise 1-6 yaş aralığı olarak literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Akut lösemi hastalarında başlangıç belirti ve bulguları tamamen farklı olup çoğu zaman akut gelişir. Bir kısmı ise aylar içerisinde tanı alacak kadar sinsi bir şekilde ilerler (84). Clarke ve ark (85)'nin 2014 yılındaki çalışmasına göre yakınmaların başlangıcından lösemi tanısı alana kadar geçen süre ALL'de minimum:5 gün-maximum:5 ay, AML'de minimum:3 hafta-maximum:6 ay bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ilk yakınmadan hastaların lösemi tanısı aldıkları ana kadar geçen süre ALL'de minimum:2 gün-maximum:150 gün-medyan süre:14 gün; AML'de ise minimum:2 gün-maximum:105 gün-medyan süre:14 gün olarak literatür ile benzer saptanmıştır.

Akut lösemi çocuklar arasında en sık görülen malignite olup çalışmalar yetersiz beslenmenin tedavi yanıtını kötü yönde etkileyebileceğini göstermiş olsa da, sonuçlar tartışmalıdır. Obezite de artan kanser insidansı ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. ABD'de yapılan geniş bir prospektif çalışma, artan VKİ'nin birçok kanser türünde artan mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (86). ABD'de yapılan başka bir çalışmada obezitenin henüz bilinmeyen mekanizmalar yoluyla hematolojik maligniteleri de etkilediği gösterilmiştir. Adipositlerin kemik iliğinde ve birçok kanser türünün mikro ortamlarında bulunduğu ve kanser hücrelerinin sağkalımını arttırdığı düşünülmektedir (87). 2005 yılında Lange ve ark. (76) 1-20 yaşları arasındaki 768 AML tanılı çocuk ve genç yetişkinin vücut kitle indekslerini hesaplayarak yaptıkları çalışmada 768 hastanın 84'ü (% 10.9) düşük, 114'ü (% 14.8) aşırı kilolu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise toplam 359 akut lösemi tanılı

hastanın 33'ü (%9,2) zayıf, 241'i (%67,1) normal kilolu, 58'i (%16,2) fazla kilolu, 17'si (%4,7) obez ve 10'u (%2,8) morbid obez bulunmuştur.

Akut lenfoblastik lösemiler içinde %85 ile en sık görülen morfolojinin L1 olduğu, sonrasında %14 ile L2 ve %1 ile L3'ün takip ettiği bildirilmiştir (88). Ankara'da Yümlü ve ark. (89)'nın çalışmalarında L1 morfolojisi %61, L2 morfolojisi %17 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 1997-2007 yılları arasında 663 hastanın değerlendirildiği çalışmada L2 morfolojisi gösteren grup %31 oranında iken, L3 morfolojisi %2,4 oranında bulunmuştur (90). İstanbul'da yapılan bir diğer çalışmada L1 morfolojik görünüm oranı %73,2 olarak belirtilirken, L2 morfolojisi %24,7 ve L3 morfolojisi %2,1 olarak bildirilmiştir (91). Bizim çalışmamızda ise ALL hastalarının morfolojik incelemesinde hastaların %86,64'ü L1 morfolojisinde, %10,96'sı L2 morfolojisinde ve %2,4'ü L3 morfolojisinde saptandı. Hastalarımızın sonuçları literatür ile benzerdi.

Erciyes'te 2016 yılında 296 ALL hastasıyla yapılan çalışmada hastaların başvuru anındaki ortalama hemoglobin değeri $7,9 \pm 2,7$ gr/dl, trombosit medyan değeri $50500 \text{ } 10^9/\text{l}$ olup değerlerin $18000 \text{ } 10^9/\text{l}$ ile $636000 \text{ } 10^9/\text{l}$ arasında değiştiği ve tanı anındaki lökosit medyan değeri $11760 \text{ } 10^9/\text{l}$ olup, 830 ile $933000 \text{ } 10^9/\text{l}$ arasında değiştiği bulunmuştur (92). Erzurum 'da 2018 yılında 272 ALL hastasıyla yapılan çalışmada ise ortalama hemoglobin düzeyi $7,79$ g/dl ($2,3-16,2$ g/dl), lökosit sayısı $52107 \text{ } 10^9/\text{l}$ ($700-446000 \text{ } 10^9/\text{l}$), trombosit değerleri $87699 \text{ } 10^9/\text{l}$ ($1220-798000 \text{ } 10^9/\text{l}$) olarak bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda ise 292 ALL hastasında tanı anı ortalama hemoglobin değeri $8,51 \pm 2,62$ g/dl, trombosit medyan değeri $57150 \text{ } 10^9/\text{l}$ ($2120-453100 \text{ } 10^9/\text{l}$) ve tanı anı lökosit medyan değeri ise $14450 \text{ } 10^9/\text{l}$ ($880-748000 \text{ } 10^9/\text{l}$) bulundu ve literatürle uyumluydu.

Van 'da 2014 yılında yapılan çalışmada AML hastalarının lökosit sayıları $900 \text{ } 10^9/\text{l}$ ile $170000 \text{ } 10^9/\text{l}$ arasında (ortanca $37040 \text{ } 10^9/\text{l}$), hemoglobin düzeyleri $3,3$ g/dl ile $12,4$ g/dl arasında (ortanca $7,93$ g/dl), trombosit sayısı ise 2000 ile $454000 \text{ } 10^9/\text{l}$ arasında (ortanca $96133 \text{ } 10^9/\text{l}$) bulunmuştur (94). Erzurum'da 2018 yılında yapılan çalışmada ise başvuru anındaki ortalama hemoglobin düzeyi 8 gr/dl ($3,4-15,2$ g/dl), lökosit sayısı $51337 \text{ } 10^9/\text{l}$ ($600-453000 \text{ } 10^9/\text{l}$), trombosit değerleri $79718 \text{ } 10^9/\text{l}$ ($6000-459000 \text{ } 10^9/\text{l}$) olarak

bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda 67 AML hastasında tanı anı ortalama hemoglobin değeri $8,89 \pm 1,97$ gr/dl, trombosit medyan değeri $58000 \cdot 10^9/l$ ($4470-1435000 \cdot 10^9/l$) ve tanı anı lökosit medyan değeri ise $9850 \cdot 10^9/l$ ($80-212600 \cdot 10^9/l$) bulundu ve sonuçlarımız literatürle uyumluydu.

Hastaların tanı anı ürik asit ve LDH düzeylerine bakıldığında 2018 yılında Erzurum'da 272 ALL hastasıyla yapılan çalışmada ortalama ürik asit değeri 6,4 mg/dl (min:1,4-max:37,8 mg/dl) ve LDH düzeyi 1605 U/lt (min:131-max:80924 U/lt) olarak saptanmıştır. AML tanılı 74 hasta arasında ise tanı anı ortalama ürik asit değeri 4 mg/dl (min:1-max:9 mg/dl) ve LDH düzeyi 922 U/lt (min:118-max:5076 U/lt) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ALL tanılı hastaların tanı anı medyan ürik asit değerini 4,65 mg/dl (min:0,8-max:27,5 mg/dl) ve medyan LDH düzeyini 560 U/lt (min:122-max:16719 U/lt) saptadık. AML tanılı hastalarda ise tanı anı medyan ürik asit değerini 4,2 mg/dl (min:1,1-max:14,6 mg/dl) ve medyan LDH düzeyini 544 U/lt (min:150-max:3617 U/lt) saptadık. Olgularımızın sonuçları ülkemizdeki çalışmalar ile benzerlik göstermekteydi.

Çocukluk çağı ALL'lerinin yaklaşık %80-90'ı anormal karyotip taşımaktadır. Translokasyonlar en sık izlenen yapısal anomalilerdir ve spesifik immünofenotiplerle birlikte. Almanya'da yapılan bir çalışmada 2178 ALL hastasında $t(9;22)$ %2,2 oranında bulunurken, $t(4;11)$ %2,9 olarak saptanmıştır (95). Erzurum'da yapılan bir çalışmada 11 hastada $t(9;22)$ %5,7 oranında pozitif bulunurken, 4 hastada %1,5 oranında $t(4;11)$ pozitif saptanmıştır (93). Ankara'da 140 ALL hastası ile yapılan bir diğer çalışmada ise $t(9;22)$ %2,1 ve $t(4;11)$ %0,7 olarak saptanmıştır (96). Bizim çalışmamızda sitogenetik inceleme yapılabilen 292 hastanın 165'i (%56,5) normal olup, 127 hastada (%43,5) kromozom bozukluğu tespit edildi. Bunlar arasında en sık saptanan kromozom bozukluğu $del(9p21)$ 62 hastada (%21,2), $t(12;21)$ 53 hastada (%18,2), $t(9,22)$ 6 hastada (%2,1) ve $t(4;11)$ 4 hastada (%1,4) pozitif bulundu. Çalışmamızın sonuçları literatür ile farklılık göstermekteydi.

AML'de sık görülen sitogenetik anomaliler tek kromozomun internal delesyonu ($5q-,7q-$), tek kromozom fazlalığı veya eksikliği (+8 ve -7),

kromozom inversiyonu (inv16) ve t(15;17), t(8;21), t(9;11) gibi spesifik translokasyonlardır (89). Ankara'da akut lösemili hastalarla yapılan çalışmada sitogenetik inceleme yapılan 49 olgunun %42'si normal olup, %57'sinde kromozom bozukluğu tespit edilmiştir ve AML'li hasta grubunda en sık saptanan anomali %26.6 oranında t(15;17) olmuştur (90). Van'da yapılan bir diğer çalışmada AML'li hastaların sitogenetik sonuçlarında t(4;11) 7 hastada, t(9;22) 7 hastada, t(12;21) 4 hastada, t(8;21) 12 hastada, inv-16 negatif tespit edilmiş, t(15;17) 1 hastada pozitif olarak tespit edilmiştir (94). Konya'da yapılan bir diğer çalışmada ise sitogenetik incelemede 3 hastada (%8,3) inv16, 3 hastada (%8,3) t(8;21), 2 hastada (%5,5) FLT-3 mutasyonu, 1 hastada (%2,7) t(15:17) saptanmış, 25 hastada (%75) ise herhangi bir sitogenetik anomali saptanmamıştır (89). Bizim çalışmamızda sitogenetik inceleme yapılabilen 67 hastanın 38'i (%56,7) normal olup, 29 hastada (%43,3) kromozom bozukluğu tespit edildi. Bunlar arasında en sık saptanan kromozom bozukluğu t(15;17) 8 hastada (%11,9), t(8;21) 7 hastada (%10,4), t(11q23) 7 hastada (%10,4), inv16 5 hastada (%7,5) ve del(9p21) 3 hastada(%4,5) pozitif bulundu. Çalışmamızın sonuçları literatür ile benzerlik göstermekteydi.

Akut lösemilerde başvuru yakınmaları lösemik hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu ve ekstramedüller organ tutulumuna bağlı olarak değişir. Hastaların daha az bir kısmı asemptomatik olmakla beraber, hayatı tehdit eden kanama ve enfeksiyonlara kadar geniş bir yakınma aralığında karşımıza çıkabilirler. En sık görülen yakınmalar arasında ateş, halsizlik, eklem ağrıları vardır (97). 2016'da Clarke ve ark. (4)'nin 3084 hastayı kapsayan bir meta analiz çalışmasının sonucunda; hastalarda solukluk (%54), ateş yüksekliği (%53) ve vücutta morarma (%52) yakınmalarının %50'nin üzerinde olup en sık yakınmalar olduğu görülmüştür. Hastaların ½- ⅓' ünde ise tekrarlayan enfeksiyonlar (%49), yorgunluk (%46), ekstremitte ağrısı (%43), lenf nodlarında şişlik (%41), kanamaya eğilim (%38) ve döküntü (%35) yakınmaları en sık saptanan diğer yakınmalar olmuştur. Ankara'da 82 ALL hastasıyla yapılan bir çalışmada en sık saptanan yakınmalar ateş, halsizlik olarak bulunmuş (98), Konya'da 150 ALL hastasıyla yapılan bir diğer

çalışmada da en sık yakınma ateş olarak değerlendirilmiştir (89). Bizim çalışmamızda ise 359 akut lösemi hastası arasında en sık görülen yakınmalar sırasıyla ateş (%42,6), halsizlik (%40,1), solukluk (%23,9), iştahsızlık (%14,2), ekstremitelerde morarma (%13,3) ve kol ve bacak ağrısı (%13,3) olarak görülmüştür. Boyunda şişlik, kilo kaybı yakınmaları da %8,3 ile takip eden en sık yakınmalar olmuştur. Ayak üstüne basamama yakınması da %6,4 ile sık görülmüştür. Sonuçlarımız literatürle benzerlik göstermektedir.

Hastalar tanı anı yakınmalarına göre infiltratif, hemorajik, enfektif, kas-iskelet sistemi, sistemik, gastro-intestinal sistem, cilt, solunum sistemi, nörolojik, üriner ve kardiyovasküler sistem yakınmaları olmak üzere toplam 11 grupta incelendi. Bu 11 grup içerisinde n=67 AML ve n=292 ALL hastası arasında yakınma gözlenme oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İnfiltratif yakınmalar arasında ALL'de en sık karşımıza çıkan boyunda şişlik iken (%9,9) , AML'de gözde itilme idi (%10,4). Hemorajik yakınmalar arasında en sık görüleni ALL'de (%12,7) ve AML'de (%16,4) ekstremitelerde morarma oldu. Enfektif yakınmalar arasında ateş ALL'de (%44,2) ve AML'de (%35,8) en sık görülen yakınmaydı. Kas-iskelet sistemine ait yakınmalarda kol-bacak ağrıları ALL'de (%14) ve AML'de (%10,4) en sık görüldü. ALL grubunda %7,2 oranla ayak üstüne basamama 2.en sık görülen yakınma oldu. Sistemik yakınmalarda en sık görülen ALL (%40,1) ve AML'de (%40,3) halsizlik, 2.en sık görülen (%24 vs. %23,9) solukluktu. Gastrointestinal sistem yakınmaları arasında karın ağrısı ALL (%9,6) ve AML'de (%10,4) en sık yakınma idi. Cilt yakınmaları arasında en sık görülen ALL'de gözde şişlik-kızarıklık (%3,8) iken AML'de (%6) non-spesifik döküntü idi. Solunum sistemine ait her iki grupta da en sık öksürük yakınmasıyla başvuru gözlendi (%6,2 vs. %9). ALL ve AML grupları arasında nörolojik sisteme ait en sık görülen yakınma baş ağrısı (%4,5 vs. %3) oldu. Üriner sisteme ait ALL grubunda nadir yakınmalar olarak idrar miktarında azalma, yan ağrısı ve gece idrar kaçırma gözlenirken AML'de üriner yakınma saptanmadı. Kardiyovasküler sisteme ait en sık görülen yakınma ise ALL'de (%3,8) ve AML'de (%7,5) çarpıntı oldu. 2016 yılında Yang ve ark. (99)

tarafından Tayvan'da 1359 lösemi tanılı çocuk hastayla yapılan bir çalışmada ALL tanısı almadan önce hastaların hematolojik, kas iskelet sistemine ait yakınmalar ve yaralanmalarla, AML tanısı almadan önce ise daha çok hematolojik yakınmalarla başvurusunda artış olduğu gözlenmiş; bu durum hasta erken evrede tanı almışsa lösemi yükünün daha az olması ve sadece hematolojik sistemi ve onu çevreleyen osteoartiküler dokuları etkilemesi ile ilişkilendirilmiştir; bunu seyreden yakınmalar olarak daha sıklıkla solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve üriner sisteme ait yakınmalar gözlenmiştir, ancak yakınmanın şekline ait bilgi verilmemiştir. Lösemi için spesifik olmamakla beraber başvuru anındaki yakınma şekillerini sistematik halde görmek, lösemiden şüphelenmek ve ayırıcı tanıda değerlendirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Akut lösemi tanısı alan hastalarda başvuru anı fizik bakı bulguları değerlendirildiğinde; 2016'da Clarke ve ark. (4)'nin 3084 hastayı kapsayan meta analiz çalışmasının sonucunda daha sıklıkla hepatomegali (%64), splenomegali (%61), ateş (%53), hepatosplenomegali (%42), peteşi-ekimoz (%42) ve lenfadenomegali (%41) saptandığı görülmüştür. ABD'de yapılan 2178 ALL tanılı hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir başka çalışmada hepatomegali ve splenomegali sırasıyla %31 ve %27 olarak bildirilmiştir (100). Ankara'da 82 ALL hastasıyla yapılan çalışmada (98) hepatomegali (%81) en sık görülen fizik bakı bulgusu iken, diğerleri de sıklık sırasına göre solukluk, splenomegali, LAP ve kemik hassasiyeti olarak değerlendirildi. Bizim çalışmamızda en sık saptanan fizik bakı bulgusu splenomegali (%43,2) onu izleyen ateş (%41,8), hepatomegali (%37,3), lenfadenomegali (%35,7), hepatosplenomegali (%28,7), taşikardi (%24,8), solukluk (%23,9), ekimoz (%15,9) ve peteşi (%14,5) olarak değerlendirildi. Litaratürde farklı oranlar görüldüğünden karşılaştırma yapılamadı.

Hastalar tanı anı fizik bakı bulgularına göre infiltratif, hemorajik, enfektif, sistemik, gastrointestinal sistem, cilt, solunum sistemi, nörolojik sistem ve kardiyovasküler sistem bulguları olmak üzere toplam 9 grup altında incelendi. İnfiltratif bulgular ve cilt bulguları görülme oranları ALL ve AML arasında anlamlı farklı saptandı (p=0,029 vs. p=0,007). İnfiltratif bulgularla

başvuru ALL'de daha sık iken (%69,2 vs. %55,2), cilt bulguları ile başvuru ise AML'de daha sık (%46,3 vs. %29,1) görüldü. İnfiltratif bulgular arasında ALL'de en sık splenomegali (%47,3), onu izleyen hepatomegali (%39,7)-lenfadenomegali (%39,4) ve hepatosplenomegali (%31,5) saptandı. AML'de en sık hepatomegali (%26,9) ve splenomegali (%25,4) görüldü. Lenfadenomegali ALL'de anlamlı daha sık görüldü (p=0,002), ALL'de bu oran %39 saptanırken AML'de %19,4 idi. Yerleşim yerine göre incelendiğinde servikal yerleşim ALL'de daha sık, submandibular yerleşim AML'de daha sık gözlemlendi. Hemorajik bulgular arasında her iki grupta da en sık peteşi ve ekimoz görüldü. Enfektif bulgular arasında en sık görüleni ALL'de (%43,8) ve AML'de (%32,8) ateş idi. Sistemik bulgularda en sık ALL'de (%24) ve AML'de (%23,9) solukluk oldu. Gastrointestinal sistem bulguları her iki grupta da oldukça az görüldü, en sık saptanan bulgu gastrointestinal kanama idi (ALL'de %1,4 ve AML'de %3). Cilt bulguları arasında her iki grupta da en sık görülen peteşi-ekimoz oldu, AML'de bunu anal mukozit takip etti. AML tanısı alan 1 hastamızda lösemik cilt tutulumu mevcuttu. Solunum sistemi ve nörolojik sistem bulguları oldukça nadir görüldü. Son olarak kardiyovasküler sisteme ait bulgular arasında taşikardi ALL'de (%26,4) ve AML'de (%17,9) en sık saptanan bulgu oldu.

Akut lösemilerde tanı anında MSS, göz, karaciğer, dalak, lenf nodu, böbrek ve testis gibi ekstramedüller organlarda tutulum görülebilir ve bu durum prognozu, sağkalımı etkilemektedir. ALL'de tanı sırasında testis tutulumu erkek hasta grubunun yaklaşık %2'sinde görülür ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (101). Hijiya ve ark.'nın (102) çalışmasında 811 erkek çocukta tanı anı testis tutulumu %2,3 oranında görülmüştür. Türkiye'de Koka ve ark. (103) tarafından yapılan çalışmada %0,53, Öztürk ve ark. (104)'nın çalışmasında ise %4,6 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde ALL'de tanı anı testis tutulumu %2,2 saptandı. AML'de daha nadir olmakla beraber sadece 1 hastamızda tanı anı testis tutulumu mevcuttu. MSS tutulumu ALL'de tanı anında Lebriz ve ark.'nın (105) çalışmasında %3,5, Koka ve ark. (103) %7,8, Öztürk ve ark (104) tarafından %3,6 saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise %4,5 ile literatüre yakındır.

AML'de ise MSS tutulumu daha sık görülür, 2017 yılında Johnston ve ark'ın (106) yaptığı çalışmada 1344 AML tanılı hastada bu oran %13,2 olarak görülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer olarak %11,9 oranında görüldü ve ALL'ye oranla AML'de tanı anı MSS tutulumu anlamlı daha yüksekti ($p=0,037$). Tanı anı göz tutulumu görülme oranı ALL'de %3,8 iken, AML'de %10,4 saptandı. Koka ve ark. (103) tanı anında %1,06 hastada göz tutulumu tespit etmişti. Tanı anı mediasten tutulumu ALL'de Lebriz ve ark. (105) tarafından %6, Koka ve ark. (103) %7,5, Öztürk ve ark. (104) tarafından ise %3,6 oranında bulunmuştur, bizim çalışmamızda bu oran %13,4 olup literatüre kıyasla daha yüksek bulundu. AML'de ise tanı anı mediasten genişliği oranı ALL'ye göre daha az olup bizim çalışmamızda sadece 1 hastada saptandı, AML'ye oranla ALL'de tanı anı mediasten tutulumu anlamlı daha yüksekti ($p=0,005$). Tanı anı lumbo-sakral grafi ile yapılan taramada ise kemik tutulum oranları ALL'de %4,1 iken AML'de %1,5 olarak görüldü. Tanı anı hepatosplenomegalisi olanlar ALL'de %44,2, AML'de %31,3 olarak değerlendirildi. ALL'de Hazar ve ark. (107) tanı anında %66,2 oranında hepatosplenomegali rapor etmiş olup AML'de Öztürk ve ark. (93) %47 olarak saptamıştır, bizim çalışmamızda ise literatürle karşılaştırıldığında daha düşük oranda olduğu gözlemlendi.

Hastalarımızda relaps oranı ALL'de %11, AML'de %19,4 saptandı. AML tanılı grupta Yümlü ve ark. (89)'nin çalışmasında relaps oranı %13,3, AML-BFM Türkiye Çalışma Grubu (108) verilerinde %23,4, Rubnitz ve ark. (109)'nin 232 hastada yapılan çalışmasında ise %17 saptanmıştır. ALL'de ise Mörcke ve ark.'larının (110) yürüttüğü 2169 hasta arasındaki çalışmada %16,2'sinde, Öztürk ve ark. (104)'nin 98 hasta ile değerlendirdiği çalışmada hastaların %12,2'sinde relaps saptanmış olup, çalışmamızın sonuçları literatüre yakınlık göstermektedir. Kök hücre nakli yapılma oranlarına göre karşılaştırıldığında ALL'de %13, AML'de %26,9 olmak üzere AML'de anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0,005$). Genel mortalite oranları ise ALL'de %19,2, AML'de %29,9 saptanmıştır. Celkan ve ark. (111)'nin 1990-2003 yılları arasında AML tanılı hastalar arasında yürüttüğü çalışmada 13 yıllık mortalite oranı %60,2 saptanmıştır. ALL'de ise Koka ve ark. (103) ölüm oranını %19,4,

Hazar ve ark. (107) %17,7, Güneş ve ark. (112) %20,1 olarak bildirmişlerdir. Çocukluk çağında ALL'de tedavi ve bakımın iyileştirilmesi ile sağkalım oranları 1975 ile 1979 yılları arasında % 57 iken, 2003 ile 2009 arasında % 90'a kadar çıkmıştır (113). Çalışmamızda, özellikle son yıllarda takip edilen hastalarda mortalitenin düşük olması destek tedavilerin iyileştirilmesi ve prognozu belirleyecek faktörlere göre güncellenen kemoterapi protokollerinin daha başarılı olması ile ilişkilendirilebilir.

Hastaların ilk yakınmaları ile lösemi tanısı aldıkları zamana kadar geçen sürenin yaş ve yakınma çeşitleriyle olan karşılaştırmasında tanı yaşının (p değeri 0,003), infiltratif yakınma (p değeri 0,02) ve kas-iskelet sistemine ait yakınma (p değeri <0,001) varlığının tanı alma süresini anlamlı şekilde etkilediği görülmüştür. Medyan tanı süreleri <1 yaş grubunda 7 gün, 1- <6 yaş grubunda 14 gün, 6- <10 yaş grubunda 14 gün ve ≥10 yaş grubunda ise 11 gün olarak belirlenmiştir. İnfiltratif yakınma gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında tanı süresine yönelik yapılan karşılaştırma sonucunda başvuru anında infiltratif yakınması bulunan hastaların tanı sürelerinin daha uzun olduğu belirlenmiştir (19 gün vs. 14 gün; p=0,02). Kas- iskelet sistemine ait yakınma gözlenen ve gözlenmeyen hasta grupları arasında tanı süresine yönelik yapılan karşılaştırma sonucunda da başvuru anında kas-iskelet sistemine ait yakınması bulunan hastaların tanı sürelerinin daha uzun olduğu belirlenmiştir (21 gün vs. 14 gün; p<0,001). Bu durum hastalarda özellikle artrit, lenfadenomegali etyolojisi araştırılmak üzere diğer polikliniklerde de belirli bir süre takibinden sonra hematoloji polikliniklerine yönlendirilmesiyle ilişkilendirilebilir. Yang ve ark.'nın (99) 2016 yılında 1359 lösemi tanılı hastayla yaptığı çalışmada çocukların lenfoid lösemide özellikle hematolojik, kas-iskelet sistemi yakınmaları ve yaralanma şikayetleriyle tanıdan en az 3 ay önce başlayacak şekilde hastane başvurularının belirgin artış gösterdiği ve miyeloid lösemide ise tanıdan en az 4 ay önce hematolojik yakınmalarla başvuruda belirgin ölçüde artış görüldüğü, diğer sistemlere ait yakınmalarla başvuruların ise tanı anına daha yakın bir sürede olduğu gösterilmiştir. Literatür ile karşılaştırıldığında

benzerlik görülse de yorumlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Akut lösemi tanılı hastalarda relaps ve mortaliteyi etkileyecek faktörleri değerlendirmek adına relaps olanlar-olmayanlar ve ölenler-yaşayanlar arasında; cinsiyet, tanı yaşı, ALL-AML tanısı alanlar, ilk yakınmadan tanı anına kadar geçen süre, tanı anı vücut kitle indeksleri (özellikle malnütrisyon ya da obezite durumu), tanı anı beyaz küre sayısı, tanı anı LDH ve ürik asit düzeyleri, kök hücre nakli yapılanlar, ekstramedüller lösemik infiltrasyon ile başvuranlar (mss, göz veya testis tutulumu olanlar), tümör yükü yüksek olanlar (lenfadenomegali, hepatosplenomegali veya mediasten genişliği olanlar) ve tanı anında infiltratif bir yakınma ya da kasiskelet sistemine ait bir yakınmayla başvuranları (tablo 43'te belirtildiği gibi tanı süresini anlamlı uzatan iki yakınma grubu) karşılaştırdığımızda relaps için yüksek risk taşıyan 2 parametre saptadık; tanı anı lökosit sayısı 50.000 ve üzeri olan hasta grubu (p değeri <0,05) ve tanı anında yüksek tümör yüküne (hepatosplenomegali, lenfadenomegali veya mediasten genişliği) sahip hasta grubu (p=0,026) anlamlı riskli görüldü. Bu parametreler multivaryant analiz yöntemiyle değerlendirildiğinde ise tanı yaşı ve tanı anındaki WBC düzeyinin relaps gelişimi üzerine etkisinin olmadığı belirlenmiş olup, AML tanısı alan çocuklarda relaps görülme riskinin, ALL'ye göre 2,38 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ek olarak tümör yükü yüksek saptanan (hepatosplenomegali, lenfadenomegali veya mediasten genişliği) hasta grubunda da relaps riskinin tümör yükü yüksek saptanmayan hasta grubuna göre 2,42 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde mortalite için değerlendirdiğimizde yüksek risk oluşturabilecek 6 parametre saptadık; tanı yaşı 1 yaş altı olanlar-10 yaş ve üzeri olanlar (p<0,001), tanı anı lökosit sayısı 50.000 ve üzeri olanlar (p<0,001), tanı anı LDH düzeyi daha yüksek saptananlar (p=0,003), relaps olanlar (p<0,001), kök hücre nakli yapılanlar (p<0,001) ve tanı anında yüksek tümör yüküne (hepatosplenomegali, lenfadenomegali veya mediasten genişliği) sahip olanlar (p=0,002). Bu parametreler multivaryant analiz yöntemiyle değerlendirildiğinde ise tanı anındaki WBC düzeyi ≥ 50.000 olan hastaların mortalite riskinin, WBC düzeyi

<20.000 seviyesinde olan hastalara göre 5,43 kat daha fazla olduğu ve relaps gözlenen hastalarda da relaps gözlenmeyen hastalara göre mortalite riskinin 92,32 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Literatür ile karşılaştırdığımızda Karol ve ark.'larının (114) 2015 yılındaki AML'li hastalarla yapılan çalışmasında 10 yaşından büyük olmak, tanı anında yüksek beyaz küre sayısı relaps için yüksek risk olarak değerlendirilmiştir. Rubnitz ve ark.'larının (115) 2009 yılı çalışmasında ve Pui ve ark.'larının (116) 2000 yılındaki ALL'li hastalarla yapılan çalışmasında ise tanı anı lökosit sayısının prognostik önemi olmadığı tespit edilmiştir. Ülkemizde Yümlü ve ark.'larının (117) yaptıkları çalışmada da AML'li hastaların tanı anındaki lökosit sayılarının sağkalım üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Pieters ve ark.'larının (118) 2007 yılında ALL'li hastalarla yaptığı bir çalışmada bir yaş altı çocukların sağkalım oranları, 1-15 yaş arası çocuklara göre daha kötü saptanmıştır. Vrooman ve ark.'larının (119) bir başka çalışmasında da tanı anında 10 yaşın üzerinde olan çocukların sağkalım sonuçları 1-10 yaş arasına göre daha kötü; ancak 1 yaş altından daha iyi olarak değerlendirilmiştir. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamız bazı parametreler için benzerlik barındırır da bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

1. Çalışmaya toplam 359 akut lösemi hastası dahil edildi. Hastaların 292'si (%81,3) ALL, 67'si (%18,7) AML idi.

2. AML M2 17 hasta (%25,4) ile en sık görülen AML alt tipiyken, M4 10 hasta ile (%14,9) ikinci sırada yer aldı.

3. PreB ALL 241 hasta (%82,5) ile en sık görülen ALL alt tipi oldu, ikinci sırada T hücreli ALL 36 hasta (%12,3) ile yer aldı.

4. Değerlendirilen hastalarda erkek cinsiyetin hem ALL'de hem AML'de daha fazla olduğu görüldü.

5. ALL'li hastalarımızın medyan yaşı 4,8 yıl iken AML'li hastalarımızın 12,1 yıl idi.

6. Hem ALL hem AML tanısı alan hastalarımızın ilk yakınmalarından tanı aldıkları zamana kadar geçen medyan süre 14 gün saptandı.

7. Hastalarımızın 33 (%9,2)'ü zayıf, 241 (%67,1)'i normal kiloda, 58(%16,2) 'i fazla kilolu, 17 (%4,7)'si obez, 10 (%2,8)'u morbid obez olarak değerlendirildi.

8. ALL'li hastaların morfolojik incelemesinde 253 hastada L1 morfolojisi (%86,64), 32 hastada L2 morfolojisi (%10,96), 7 hastada L3 morfolojisi (%2,4) saptandı.

9. ALL'li hastaların tanı anı ortalama hemoglobün değeri 8,51±2,62 gr/dl, trombosit medyan değeri 57150 10⁹/l (2120-453100 10⁹/l), lökosit medyan değeri 14450 10⁹/l (880-748000 10⁹/l), ürik asit medyan değeri 4,65 mg/dl (min:0,8-max:27,5 mg/dl) ve LDH medyan değeri 560 U/lt (min:122-max:16719 U/lt) saptandı.

10. AML'li hastaların tanı anı ortalama hemoglobün değeri 8,89±1,97 gr/dl, trombosit medyan değeri 58000 10⁹/l (4470-1435000 10⁹/l), lökosit medyan değeri 9850 10⁹/l (80-212600 10⁹/l), ürik asit medyan değeri 4,2 mg/dl (min:1,1-max:14,6 mg/dl) ve LDH medyan değeri 544 U/lt (min:150-max:3617 U/lt) saptandı.

11. ALL tanılı olup FİSH ya da PCR ile sitogenetik analizi yapılan 292

hastanın 165'i (%56,5) negatif saptandı, 127 hastada (%43,5) kromozom bozukluğu tespit edildi. Bunlar arasında en sık saptanan kromozom bozukluğu del(9p21) 62 hastada (%21,2), t(12;21) 53 hastada (%18,2), t(9;22) 6 hastada (%2,1) ve t(4;11) 4 hastada (%1,4) pozitif bulundu.

12. AML'li hastaların sitogenetik incelemesinde ise 67 hastanın 38'i (%56,7) negatif saptandı, 29 hastada (%43,3) kromozom bozukluğu tespit edildi. Bunlar arasında en sık saptanan kromozom bozukluğu t(15;17) 8 hastada (%11,9), t(8;21) 7 hastada (%10,4), t(11q23) 7 hastada (%10,4), inv16 5 hastada (%7,5) ve del(9p21) 3 hastada(%4,5) pozitif bulundu.

13. En sık başvuru sebepleri ateş (%42,62), halsizlik (%40,11) ve solukluk (%23,96) idi.

14. İnfiltratif yakınmalar arasında ALL'de en sık karşımıza çıkan boyunda şişlik (%9,9), AML'de gözde itilme idi (%10,4).

15. Hemorajik yakınmalar arasında en sık görüleni ALL'de (%12,7) ve AML'de (%16,4) ekstremitelerde morarma idi.

16. Enfektif yakınmalar arasında ateş ALL'de (%44,2) ve AML'de (%35,8) en sık görülen yakınmaydı.

17. Kas-iskelet sistemine ait yakınmalarda kol-bacak ağrıları ALL'de (%14) ve AML'de (%10,4) en sık görüldü.

18. Sistemik yakınmalarda en sık görülen ALL (%40,1) ve AML'de (%40,3) halsizlikti.

19. Gastrointestinal sistem yakınmaları arasında karın ağrısı ALL (%9,6) ve AML'de (%10,4) en sık yakınma idi.

20. Cilt yakınmaları arasında en sık görülen ALL'de gözde şişlik-kızarıklık (%3,8) iken AML'de (%6) non spesifik döküntü oldu.

21. Solunum sistemine ait her iki grupta da en sık öksürük yakınmasıyla başvuru gözlendi (%6,2 vs. %9).

22. ALL ve AML grupları arasında nörolojik sisteme ait en sık görülen yakınma baş ağrısı (%4,5 vs. %3) idi.

23. Üriner sisteme ait ALL grubunda nadir yakınmalar olarak idrar miktarında azalma, yan ağrısı ve gece idrar kaçırma gözlenirken AML'de üriner yakınma saptanmadı.

24. Kardiyovasküler sisteme ait en sık görülen yakınma ALL'de (%3,8) ve AML'de (%7,5) çarpıntı oldu.

25. En sık fizik bakı bulguları splenomegali (%43,18), ateş (%41,78), hepatomegali (%37,33) ve lenfadenomegali (%35,65) idi.

26. İnfiltratif bulgular arasında ALL'de en sık splenomegali (%47,3), AML'de en sık hepatomegali (%26,9) saptandı.

27. Hemorajik bulgular arasında ALL'de en sık (%15,4) ekimoz ve AML'de (%17,9) peteşi görüldü.

28. Enfektif bulgular arasında en sık görüleni ALL'de (%43,8) ve AML'de (%32,8) ateş idi.

29. Sistemik bulgularda en sık ALL'de (%24) ve AML'de (%23,9) solukluk izlendi.

30. Gastrointestinal sistem bulguları her iki grupta da oldukça az görüldü, en sık saptanan bulgu gastrointestinal kanama idi (ALL'de %1,4 ve AML'de %3).

31. Cilt bulguları arasında her iki grupta da en sık görülen peteşi-ekimoz oldu, AML'de bunu anal mukozit takip etti. AML tanısı alan 1 hastamızda lösemik cilt tutulumu mevcuttu.

32. Solunum sistemi ve nörolojik sistem bulguları oldukça nadir görüldü.

33. Kardiyovasküler sisteme ait bulgular arasında taşikardi ALL'de (%26,4) ve AML'de (%17,9) en sık saptanan bulgu oldu.

34. ALL'de tanı anı testis tutulumu %2,2 saptandı. AML'de sadece 1 hastamızda tanı anı testis tutulumu mevcuttu.

35. Tanı anı MSS tutulumu ALL'de %4,5 iken, AML'de %11,9 saptandı.

36. Tanı anı göz tutulumu ALL'de %3,8 iken, AML'de %10,4 saptandı.

37. ALL'de tanı anı mediastinel lenfadenomegali oranı %13,4 saptandı. AML'de sadece 1 hastamızda tanı anında mediastinel lenfadenomegali mevcuttu.

38. ALL'de tanı anı lumbo-sakral tutulum oranı %4,1 iken, AML'de

sadece 1 hastamızda tanı anı lumbo-sakral tutulum mevcuttu.

39. Tanı anı hepatosplenomegalisi olanlar ALL'de %44,2, AML'de %31,3 olarak saptandı.

40. Hastalarımızda relaps oranı ALL'de %11, AML'de %19,4 saptandı.

41. Kök hücre nakli yapılma oranları ALL'de %13, AML'de %26,9 olmak üzere AML'de daha yüksek bulundu.

42. Genel mortalite oranı ALL'de %19,2, AML'de ise %29,9 saptandı.

43. Hastaların ilk yakınmaları ile lösemi tanısı aldıkları zamana kadar geçen süreyi yaşa göre karşılaştırdığımızda medyan tanı süreleri 1 yaş altında 7 gün, 1- <6 yaş aralığında 14 gün, 6- <10 yaş aralığında 14 gün ve 10 yaş ve üzerinde ise 11 gün saptandı.

44. Başvuru anında infiltratif yakınması bulunan hastaların medyan tanı sürelerinin daha uzun olduğu belirlendi (19 gün vs. 14 gün).

45. Başvuru anında kas-iskelet sistemine ait yakınması bulunan hastaların medyan tanı sürelerinin daha uzun olduğu belirlendi (21 gün vs. 14 gün).

46. Relaps için yüksek risk taşıyan 2 parametre saptandı; tanı anı lökosit sayısı 50.000 ve üzeri olması ve tanı anında yüksek tümör yüküne (hepatosplenomegali, lenfadenomegali veya mediasten genişliği) sahip olunması anlamlı riskli görüldü.

47. Relaps gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörleri multivaryant analiz yöntemiyle değerlendirildiğinde ise tanı yaşı ve tanı anındaki WBC düzeyinin relaps gelişimi üzerine etkisinin olmadığı belirlenmiş olup, AML tanısı alan çocuklarda relaps görülme riskinin, ALL'ye göre 2,38 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ek olarak tümör yükü yüksek saptanan (hepatosplenomegali, lenfadenomegali veya mediasten genişliği) hasta grubunda da relaps riskinin tümör yükü yüksek saptanmayan hasta grubuna göre 2,42 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

48. Mortalite için yüksek risk oluşturabilecek 6 parametre saptandı; tanı yaşı 1 yaş altı ile 10 yaş ve üzeri olması, tanı anı lökosit sayısı 50.000 ve üzeri olması, tanı anı LDH düzeyi yüksek saptanması, relaps olması, kök

hücre nakli yapılması ve tanı anında yüksek tümör yüküne (hepatosplenomegali, lenfadenomegali veya mediasten genişliği) sahip olunması anlamlı riskli görüldü.

49. Bu parametreler multivaryant analiz yöntemiyle değerlendirildiğinde tanı anındaki WBC düzeyi ≥ 50.000 olan hastaların mortalite riskinin, WBC düzeyi < 20.000 seviyesinde olan hastalara göre 5,43 kat daha fazla olduğu ve relaps gözlenen hastalarda relaps gözlenmeyen hastalara göre mortalite riskinin 92,32 kat daha fazla olduğu belirlendi.

KAYNAKLAR

1. Benett J. Case of hyper trophy of spleen and liver in which death took place from suppuration of blood. 1845;64:413-23.
2. Fuller HW. Particulars of a case in which enormous enlargement of the spleen and liver together with dilation of all the blood vessels of the body were found co-incident with a peculiarly altered condition of the blood. *Lancet*. 1846;2:4-43.
3. Pinkel D. Lessons from 20 years of curative therapy of childhood acute leukaemia. *Br J Cancer*. 1992 Feb;65(2):148-53. Available from: doi: 10.1038/bjc.1992.32.
4. Clarke RT, Van Den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):894–901.
5. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr*. 2015 Sep;82(9):817-24. Available from: doi: 10.1007/s12098-015-1695-5.
6. Kutluk T, Yeşilipek A. Turkish National Pediatric cancer registry 2002-2008 (Turkish Pediatric oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Pediatric Blood Cancer*. 2009;53-85.
7. Yeşilipek MA. Türk Pediatrik Onkoloji (TPOG) Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) Pediatrik Tümör Kayıtları Lösemi verileri 2002-2012.
8. Ali R. Akut Lösemiler WHO Sınıflaması Ve Nadir Akut Lösemi Tipleri. Bilimsel Program 5.7.
9. Uzunhan T, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. *Çocuk Dergisi*. 2012;12(1):6-15.
10. Ağaoğlu L, Neyzi O. Lösemiler. 4th ed. Nobel Tıp Kitapevleri; 2010.
11. Celkan T. Çocukluk Çağı Lenfoblastik Lösemisi. *Klin Gelişim*. 2007;20(2):14–25.
12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review. National Cancer Institute. 1975-2017.
13. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The International Incidence of Childhood Cancer. *Int J Cancer*. 1988;42(4):511–20.
14. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 8 th ed. Saunders:Philadelphia; 2015.1527–54.
15. Hrusák O, Trka J, Zuna J, Poloucková A, Kalina T, Starý J, et al. Acute lymphoblastic leukemia incidence during socioeconomic transition: selective increase in children from 1 to 4 years. *Leukemia*. 2002;16:720–5.
16. Kara F, Keskinliç B. Türkiye Kanser İstatistikleri 2016. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara 2019.
17. Wartenberg D, Groves FD, Adelman AS. Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology and Etiology. Springer:Berlin,Heidelberg.

- 2008;77-93.
18. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 2-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2014.
 19. De Rooij J, Zwaan C, van den Heuvel-Eibrink MJ. Pediatric AML: from biology to clinical management. 2015;4(1):127-49.
 20. Apak H. Çocukluk çağı lösemileri. Türk Pediatr Arşivi. 2006;41:189-96.
 21. Wiemels J, Ford A, Van Wering E, Postma A, Greaves M. Protracted and variable latency of acute lymphoblastic leukemia after TEL-AML1 gene fusion in utero. Blood. 1999;94:1057-62.
 22. Gale KB, Ford AM, Repp R, et al. Backtracking leukemia to birth: Identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94:13950-4.
 23. Wiemels JL, Xiao Z, Buffler PA, et al. In utero origin of t(8;21) AML1-ETO translocations in childhood acute myeloid leukemia. Blood. 2002;99:3801-5.
 24. McHale CM, Wiemels JL, Zhang L, et al. Prenatal origin of childhood acute myeloid leukemias harboring chromosomal rearrangements t(15;17) and inv(16). Blood. 2003;101:4640-1.
 25. Wiemels JL, Pagnamenta A, Taylor GM, et al. A lack of a functional NAD(P)H: Quinone oxidoreductase allele is selectively associated with pediatric leukemias that have MLL fusions. Cancer Res. 1999;59:4095-9.
 26. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology: Academic Press; 2016.
 27. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. The New England journal of medicine. 1995;332(1):12-8.
 28. Sousa DWLd, Ferreira FVdA, Félix FHC, Lopes MVdO. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. Revista brasileira de hematologia e hemoterapia. 2015;37(4):223-9.
 29. Carroll WL, Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. London: Academic Press; 2016. 367-89.
 30. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD. Breastfeeding and childhood cancer: a systematic review with metaanalysis. International Journal of Cancer. 2005;117(6):1020-31.
 31. Lee K-M, Ward MH, Han S, et al. Paternal smoking, genetic polymorphisms in CYP1A1 and childhood leukemia risk. Leukemia research. 2009;33(2):250-8.
 32. Metayer C, Zhang L, Wiemels JL, et al. Tobacco smoke exposure and the risk of childhood acute lymphoblastic and myeloid leukemias by cytogenetic subtype. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2013;22(9):1600-11.
 33. Türkkan A, Pala K. Çok düşük frekanslı elektromanyetik radyasyon ve sağlık etkileri. Uludağ Üniversitesi Derg. 2009;14:11-22.
 34. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology:

- Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
35. Celkan T. Akut Lenfoblastik Lösemi. In: Özkan A, eds. *Pediyatrik onkoloji*. Nobel Tıp Kitapevleri. 2009;30;451-62.
 36. Dinauer M, Newburger P, Borregaard N. Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. 2003.
 37. Turgut B, Tekinalp A. Akut Lenfoblastik Lösemide Prognostik Belirleyiciler. *Turkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics*. 2017;10(1):47-52.
 38. Rabin KR, Gramatges MM, Margolin JF, et al. Akut lenfoblastik lösemi In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Seventh edition. Philadelphia 2016.
 39. Leukemias In: Lanzkowsky P editor, *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*: Elsevier Academic Press. San Diego, 2005;415-53.
 40. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-302.
 41. Anak S. Lösemiler. In: *Pediyatrik Hematoloji*. İstanbul Tıp Kitabevleri; 2011. 595–660.
 42. Margolin JF, Steubeck CP, Poppack DG, Robin KR. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA ,Poppack DG (ed.) *Principles and practice of pediatric oncology*. Lippincott Wolters Kluwer. 7th ed. Philadelphia; 2016. 1016-114.
 43. Soycan YL. Akut lenfoblastik lösemi: tanı, klinik. Aydoğan G, Erken G, Öztürk G, Yeşilipek MA, Çetin M, Anak SS. *Pediyatrik hematoloji*. 1.Baskı. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2011. 595-640.
 44. Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Progress through collaboration. *J Clin Oncol*. 2015 ; 33: 2938-48.
 45. Horton T, Steuber C. Risk group stratification and prognosis for acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma in children and adolescents. *UpToDate*. Waltham, MA. 2019.
 46. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's *Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, 2-Volume Set. Elsevier Health Sciences; 2014.
 47. Tubergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friehling E. Acute lymphoblastic leukemia. In: Kliegman RM, St Geme III JW, Blum NJ , SHAH SS , Tasker RC , Wilson KM , Behrman RE (eds). *Nelson Textbook Of Pediatrics* (21th ed). Philadelphia, PA: Elsevier, 2020.
 48. Brix N, Rosthoj S, Herlin T, Hasle H. Arthritis as presenting manifestation of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Arch Dis Child*. 2015;100(9):821–5.
 49. Brix N, Rosthoj S. Bone marrow involvement is not manifest in the early stages of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Dan Med J*. 2014;61(8): 875-83.
 50. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, et al. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res*. 1996;11:1774–83.
 51. Moppett J, Dommett R. In: Vora, A (ed). *Clinical Presentation and*

- Prognostic Factors. *Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*. Springer International Publishing Switzerland. 1st ed. 2017. 29-48.
52. Barbosa CM, Nakamura C, Terreri MT, Lee ML, Petrilli AS, Hilario MO. Musculoskeletal manifestations as the onset of acute leukemias in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(6):481-4.
 53. Mulder H, Herregods N, Mondelaers V, Benoit Y, De Moerloose B. Musculoskeletal manifestations in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Belg J Hematol*. 2012;3:3–11.
 54. Hunter T, Bjelland J. Gastrointestinal complications of leukemia and its treatment. *American Journal of Roentgenology*. 1984. 142(3): 513-518.
 55. Ahsan N, C.J. Sun, D. Di John. Acute ileotyphlitis as presenting manifestation of acute myelogenous leukemia. *American journal of clinical pathology*. 1988. 89(3): 407-9.
 56. Millot F, Robert A, Bertrand Y, et al. Cutaneous involvement in children with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. The Children's Leukemia Cooperative Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC).
 57. Mainzer R, Taybi H. Thymic enlargement and pleural effusion: an unusual roentgenographic complex in childhood leukemia. *Am J Roentgenol* 1971;112:35-9.
 58. Ören H. Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloid Lösemi. In Yurdakök M, eds. *Yurdakök pediatri*. Güneş Tıp Kitapevleri;2017. 3364-76.
 59. Kim TH, Hargreaves HK, Chan WC, et al. Sequential testicular biopsies in childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1986;57:1038-41.
 60. Campbell M, Castillo L, Cecilia Riccheri D. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood Non-B Acute Lymphoblastic Leukemia STEERING COMMITTEE. 2009.
 61. Biondi A, P.A. Pizzo, D.G. Piplack (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. *Ann Oncol*. 2003;14.
 62. Sung L, Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB, Gamis AS. Predictors and short-term outcomes of hyperleukocytosis in children with acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica*. 2012;97(11):1770-3.
 63. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141:1342.
 64. Porwit A, Béné MC. Acute leukemias of uncertain origin. *J Clin Pathol* 2015; 144: 361.
 65. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, et al. Mixed phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcomes in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood* 2011; 117: 3163.
 66. Pui C-H, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *ASH Education Program Book*. 2004;2004(1):118-145.
 67. Gutierrez A, Silverman LB, Fisher DE, Giruburg D, Look AT, Lux SE,

- Northon DG (ed). Acute lymphoblastic leukemia. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of infancy and Childhood. Elsevier Saunders. 8th ed. 2015. 1527-1551.
68. Hartung H, Timothy S. Olson. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatric clinics of North America*, 60(6), 1311–36.
 69. Alava E, Gerald W.L. Molecular Biology of the Ewing's Sarcoma/Primitive Neuroectodermal Tumor Family. *Journal of Clinical Oncology* 2000;18:1, 204-204.
 70. Tsujioka T, Sugiyama M, Ueki M, et al. Difficulty in the diagnosis of bone and joint pain associated with pediatric acute leukemia; comparison with juvenile idiopathic arthritis. *Modern Rheumatology*. 2018; 28:1, 108-113.
 71. Marwaha RK, Kulkarni KP, Bansal D, Trehan A. Acute lymphoblastic leukemia masquerading as juvenile rheumatoid arthritis: diagnostic pitfall and association with survival. *Ann Hematol*. 2010;89:249–54.
 72. Shiner EK, McLean T, Pang CS, Rouster-Stevens K. A 9-year-old girl with ankle, knee, and shoulder pain. *Arthritis Care Res*. 2012;64:149–56.
 73. Friedman AM, Weinstein HJ. The Role of Prognostic Features On The Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Oncologist* 2000;5:321-8.
 74. Pui C, Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2000;14(5):783-85.
 75. Hossain MJ, Xie L, Caywood EH. Prognostic factors of childhood and adolescent acute myeloid leukemia (AML) survival: Evidence from four decades of US population data. *Cancer Epidemiology*. 2015;39(5):720-6.
 76. Lange BJ, Gerbing RB, Feusner J, et al. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *Jama*. 2005;293(2):203-11.
 77. Cooper T, Hasle H, Smith F. Acute myelogenous leukemia, myeloproliferative and myelodysplastic disorders. *Principles and practice of pediatric oncology: Lippincott Williams & Wilkins*; 2011; 564-610.
 78. Steinbach D, Bader P, Willasch A, et al. Prospective Validation of a New Method of Monitoring Minimal Residual Disease in Childhood Acute Myelogenous Leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(6):1353-9.
 79. Neyzi O, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, Baş F. Türk Çocuklarında Ağırlık, Boy, Baş Çevresi ve Vücut Kitle İndeksi Referans Değerleri. *J Clin Res Pediatr Endokrinol*. 2015;51:280-93.
 80. Parkin JM. The Short Child. In: Brook CGD, eds. *Clinical Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1989. 96-117.
 81. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJG. ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res*. 2007;68; 2: 1-120.
 82. Anak S, Uysalol E. Akut Myeloid Lösemi (AML) *Çocuk Dergisi* 12(4):153-158, 2012.

83. Ratei R, Schabath R, Karawajew L, et al. Lineage classification of childhood acute lymphoblastic leukemia according to the EGIL recommendations: results of the ALL-BFM 2000 trial. *Klinische Pädiatrie*. 2013;225(S).
84. Swaminathan S. Loss of checkpoint controls in acute lymphoblastic leukemia: University of Southern California; 2013.
85. Clarke RT, Jones CHD, Mitchell CD, Thompson MJ. 'Shouting from the roof tops': A qualitative study of how children with leukaemia are diagnosed in primary care. *BMJ Open*. 2014;4(2):1–9.
86. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine*. 2003;348(17):1625-38.
87. Sheng X, Mittelman SD. The role of adipose tissue and obesity in causing treatment resistance of acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers in pediatrics*. 2014;2:53.
88. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. *Journal of immunological methods*. 2000;243(1-2):59-75.
89. Yümlü K. Çocukluk çağı akut lösemi vakalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.
90. Karbuz A, Yaralı N, Işık P, Bay A, Kara A, Tunç B. Akut Lösemi Hastalarının Demografik Özellikleri ve Tedavi Sırasında Görülen Komplikasyonları: Tek Merkez Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2016;11(1):19-26.
91. A. Ü. COG-ALL Türkiye Çalışması Sonuçları. 6. Ulusal Hematoloji Kongresi 9. 2007:53-8.
92. Değirmenci K. 2000-2014 Yılları Arasında Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı Almış Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi 2016.
93. Öztürk Dst. 1997-2017 Yılları Arasında Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde Takip Edilen Akut Lenfoblastik Lösemi Ve Akut Myeloblastik Lösemi Tanılı Olguların Retrospektif Analizi. 2018.
94. Demir Da. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. 2014.
95. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia*. 2000;14(12):2205.
96. Kocak U, Gursel T, Kaya Z, ark. ALL-BFM 95 treatment in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia—experience of a single center. *Pediatric hematology and oncology*. 2012;29(2):130-40.
97. Oski F, Brugnara C, Nathan D. A diagnostic approach to the anemic patient. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 2003;5:375-84.
98. Karbuz A. Hematoloji Kliniğinde 2004-2008 Yılları Arasında Takip Edilen Akut Lösemili Hastaların Demografik Özellikleri Ve Tedavi Süresince Görülen Komplikasyonları. 2009.
99. TienYu Owen Yang, Yen-Lin Liu, Wan-Ting Huang. Specific and Non-specific Clinical Presentations in the Year Before the Diagnosis of Childhood Leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016.

100. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, Hancock ML, Crist WM. Treatment of acute lymphoblastic leukemia--30 years' experience at St. Jude children's research hospital. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(18):1289-95.
101. Donadieu J, Auclerc MF, Baruchel A, et al. Critical study of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukaemia: Differences in outcome are poorly explained by the most significant prognostic variables. 1998.
102. Hijiya N, Liu W, Sandlund IT, et al. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: Lack of the therapeutic role of local irradiation. *Leukemia*. 2005;19(8):1399– 403.
103. Koka A, Saygin C, Uzunaslán D, Ozdemir N, Apak H, Celkan T. A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Prognostic predictors and interruptions during protocol. *Leuk Res*. 2014;38(6):699–705.
104. Öztürk AP, Koç B, Zülfikar B. Acute Complications and Survival Analysis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A 15-year Experience. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2020;1–9.
105. Yüksel-Soycan L. Significant heterogeneity between centers during early evaluation of the first Turkish multi-centric study in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Memo - Mag Eur Med Oncol*. 2012;5(4):296–301.
106. Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12).
107. Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: Factors influencing treatment and outcome: A single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(8):e317–22.
108. Ozyurek E VC, Büyükcavcı M, Kılınç Y, ark. The outcomes of Turkish children with acute myeloid leukemia treated on AML-Berlin-MunsterFrankfurt (AML-BFM) protocol: Turkish AML-BFM Study Group. 4th International Congress on Leukemia .
109. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *The lancet oncology*. 2010;11(6):543-52.
110. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: Treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patient.
111. Celkan T. BFM Protokolleri ile AML Sonuçlarımız. 2004.
112. Güneş AM, Oren H, Baytan B et al. The long-term results of childhood acute lymphoblastic leukemia at two centers from Turkey: 15 years of experience with the ALL-BFM 95 protocol. *Ann Hematol*. 2014;93(10):1677–84.
113. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83–103.

114. Karol SE, Coustan-Smith E, Cao X, et al. Prognostic factors in children with acute myeloid leukaemia and excellent response to remission induction therapy. *British Journal of Haematology*. 2015;168(1):94-101.
115. Rubnitz JE, Onciu M, Pounds S, et al. Acute Mixed Lineage Leukemia in Children: The Experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2009;113(21):5083-9.
116. Pui C-H, Boyett J, Rivera G, et al. Long-Term Results of Total Therapy Studies 11, 12 and 13 A for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *Leukemia*. 2000;14(12):2286.
117. Yümlü K. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. *Kocatepe Tıp Derg*. 2015;16(1).
118. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised 90 trial. *Lancet*. 2007;37.
119. Vrooman LM, Silverman LB. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Prognostic Factors and Clinical Advances. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(5):385–94.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloblastik Lösemi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
JMML	: Juvenil Myelomonositik Lösemi
FAB	: French-American-British
CD	: Cluster Of Diferentiation
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
HM	: Hepatomegali
SM	: Splenomegali
HSM	: Hepatosplenomegali
LAM	: Lenfadenomegali
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
JİA	: Juvenil İdiopatik Artrit
GİS	: Gastrointestinal Sistem
LP	: Lomber Ponksiyon
HİV	: Human İmmunodeficiency Virüs
EBV	: Epstein Barr Virüsü
CMV	: Cytomegalovirüs
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
İTP	: İmmün Trombositopenik Purpura
MRH	: Minimal Rezidüel Hastalık
PCR	: Polymerase Chain Reaction

VKi	: Vücut Kitle İndeksi
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
WBC	: White Blood Cell
NEU	: Nötrofil
HGB	: Hemoglobin
PLT	: Platelet
FİSH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
USG	: Ultrasonografi
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAAG	: Posteroanterior Akciğer Grafisi

EK-2: Tablolar Dizini

Tablo-1: Lösemi etiyolojisinde rol alan çevresel faktörler

Tablo-2: Lösemi etiyolojisinde rol alan genetik faktörler

Tablo-3: Akut lösemilerin ayırımında kullanılan morfolojik ve sitokimyasal özellikler

Tablo-4: ALL'de FAB sınıflaması

Tablo-5: AML'de FAB sınıflaması

Tablo-6: ALL'de immünolojik alt tipler ve klinik özellikleri

Tablo-7: AML'de immünolojik alt tipler

Tablo-8: ALL'de sık görülen kromozomal anomaliler ve prognoza etkisi

Tablo-9: AML'de sık görülen kromozomal anomaliler

Tablo-10: ALL'li hastaların tanı anı tam kan sayımı bulguları

Tablo-11: ALL'de prognostik faktörler

Tablo-12: AML'de prognostik faktörler

Tablo-13: AML hastaları içerisinde hastalık alt tipine göre yapılan sınıflandırma

Tablo-14: ALL hastaları içerisinde hastalık alt tipine göre yapılan sınıflandırma

- Tablo-15:** ALL ve AML grupları arasında yapılan karşılaştırmalar
- Tablo-16:** ALL ve AML grupları arasında yapılan karşılaştırmalar
- Tablo-17:** Tanı anı ALL blast morfolojisi
- Tablo-18:** AML ve ALL gruplarının laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması
- Tablo-19:** Grupların kromozomal anomalilere göre dağılımı
- Tablo-20:** Lösemi tanısı alan hastalarda en sık görülen başvuru yakınmaları
- Tablo-21:** Grupların infiltratif yakınmalara göre dağılımı
- Tablo-22:** Grupların hemorajik yakınmalara göre dağılımı
- Tablo-23:** Grupların enfektif yakınmalara göre dağılımı
- Tablo-24:** Grupların kas-iskelet sistemi yakınmalarına göre dağılımı
- Tablo-25:** Grupların sistemik yakınmalara göre dağılımı
- Tablo-26:** Grupların gastrointestinal sistem yakınmalarına göre dağılımı
- Tablo-27:** Grupların cilt yakınmalarına göre dağılımı
- Tablo-28:** Grupların solunum sistemi yakınmalarına göre dağılımı
- Tablo-29:** Grupların nörolojik yakınmalara göre dağılımı
- Tablo-30:** Lösemi tanısı alan hastalarda başvuru anında en sık görülen fizik bakı bulguları
- Tablo-31:** Grupların infiltratif bulgulara göre dağılımı
- Tablo-32:** Grupların lenfadenomegali yerlerine göre dağılımı
- Tablo-33:** Grupların hemorajik bulgulara göre dağılımı
- Tablo-34:** Grupların enfektif bulgulara göre dağılımı
- Tablo-35:** Grupların sistemik bulgulara göre dağılımı
- Tablo-36:** Grupların gastrointestinal sistem bulgularına göre dağılımı
- Tablo-37:** Grupların cilt bulgularına göre dağılımı
- Tablo-38:** Grupların solunum sistemi bulgularına göre dağılımı
- Tablo-39:** Grupların nörolojik bulgulara göre dağılımı
- Tablo-40:** Grupların kardiyovasküler sistem bulgularına göre dağılımı
- Tablo-41:** Grupların tanı anı görüntüleme yöntemleri ile yapılan lösemik tutulum sonucuna göre dağılımı
- Tablo-42:** AML ve ALL grupları arasında yapılan karşılaştırmalar
- Tablo-43:** Hastaların ilk yakınmaları ile lösemi tanısı aldıkları zamana kadar geçen sürenin yaş ve tanı anı yakınma alt gruplarına göre karşılaştırılması

Tablo-44: Relaps olan ve olmayan hasta grupları arasındaki karşılaştırmalar

Tablo-45: Relaps gelişimi üzerine etki eden risk faktörleri

Tablo-46: Ölen ve yaşayan hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalar

Tablo-47: Mortalite gelişimi üzerine etki eden risk faktörleri

TEŞEKKÜR

Öncelikle asistanlık sürecim ve tez yazım aşamamda bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan ve bana her konuda ışık tutan, tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Adalet Meral Güneş'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini, desteğini, hoşgörüsünü eksik etmeyen başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı hocam sayın Prof. Dr. Fatma Nilgün Köksal olmak üzere tüm hocalarım ve yandal uzmanlarıma,

İhtisas sürem boyunca bana destek olan, zorlu çalışma koşullarını ekip çalışması içinde beraberce daha kolay aşmama yardımcı olan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini, sevgi ve şefkatlerini hep yanımda hissettiğim başta annem olmak üzere, babam, kardeşlerim ve sevgili biricik eşim Selim'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

..... yılında doğdum. İlkokulu Emine-Hasan Özataav İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Bursa Kültür Koleji'nde okudum. Lise öğrenimimi Bursa Fen Lisesi'nde tamamladım ve 2009 yılında mezun oldum. 2015 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun oldum ve devlet hizmet yükümlüsü olarak İstanbul Avcılar Toplum Sağlığı Merkezi'ne atandım. Sekiz ay süreyle pratisyen hekim olarak görev yaptım. 20 Nisan 2017'den itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışmaktayım. Evliyim.