

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMIŞ
ÇOCUKLARIN VE KARDEŞLERİNİN DEPRESYON-
ANKSİYETE VE YAŞAM KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özlem AKGÜN TERZİOĞLU

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMIŞ
ÇOCUKLARIN VE KARDEŞLERİNİN DEPRESYON-
ANKSİYETE VE YAŞAM KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özlem AKGÜN TERZİOĞLU

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Ersin TÖRET

ESKİŞEHİR
2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Özlem AKGÜN TERZİOĞLU'na ait "Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Almış Çocukların ve Kardeşlerinin Depresyon-Anksiyete ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Özcan BÖR
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Ersin TÖRET
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. İbrahim EKER
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, tezimin her aşamasında büyük emek ve katkılarıyla yardımcı olan, değerli tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum tez danışman hocam Doç. Dr. Ersin TÖRET'e, tez hazırlık aşamasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Özcan BÖR'e, Doç. Dr. Meltem DİNLEYİCİ'ye ve Doç. Dr. Murat EYÜBOĞLU'na, verilerin toplanmasında büyük emeği olan Hemşire Nezihe ASLAN'a, verilerin istatistiksel analizine olan katkılarından dolayı Dr. Hülya ÖZEN'e tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

ÖZET

Terzioğlu, ÖA. Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Almış Çocukların Ve Kardeşlerinin Depresyon-Anksiyete Ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2021. Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağı kanserleri arasında en yaygın görülen kanserdir. ALL tedavisi uzun, karmaşık ve oldukça yoğundur. Hayatta kalanlarda organ disfonksiyonu, nörobilişsel bozukluk, duygusal sıkıntı ve düşük yaşam kalitesi dahil olmak üzere tedaviyle ilişkili geç etkiler görülebilir. Çocuklar ayrıca ağırlı işlemler ve günlük aktivitelerini engelleyen sık hastane ziyaretleri nedeniyle duygusal davranış işlevlerinde değişiklikler yaşayabilirler. Çalışmamızda ALL tedavisi almış çocukların ve kardeşlerinin tedavi sonrası dönemde depresyon-anksiyete ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, sağlıklı benzer yaştaki çocuklarla karşılaştırılması planlandı. ALL tedavisini tamamlamış 50 çocuk hasta grubunu (28 kız, 22 erkek, ortalama yaş $11,8\pm 2,9$ yıl), hasta grubunun kardeşleri olan 50 çocuk kardeş grubunu (30 kız, 20 erkek, ortalama yaş $12,3\pm 2,9$ yıl), herhangi aktif veya kronik hastalığı olmayan 50 çocuk ise kontrol grubunu (28 kız, 22 erkek ortalama yaş $12,8\pm 2,9$ yıl) oluşturdu. Cinsiyet ve yaş açısından her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Yaşam kalitesi araştırılırken hastaların fiziksel sağlığı (FSTP) kardeş ve kontrol grubuna göre farklılık göstermezken, psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) ve ölçek toplam puanı (ÖTP) kardeş ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p<0.05$). Depresyon ve anksiyete düzeyleri araştırılırken total anksiyete ve total anksiyete depresyon puanlarında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Yaşam kalitesi ve anksiyete-depresyon ölçekleri birlikte değerlendirildiğinde ise her üç gruptaki çocukların yaşam kaliteleri arttıkça anksiyete ve depresyon düzeylerinin azaldığı görüldü. Sonuç olarak; bu çocukların ve ailelerinin hem tedavi sırasında hem de tedavi bitiminden sonra psikiyatrik açıdan değerlendirilmeleri, zamanında yapılan yönlendirmeler ile sosyal hayata uyumlarının ve yaşam kalitelerinin artacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete.

ABSTRACT

Terzioglu, ÖA. The Evaluation of Depression, Anxiety and Quality of Life in Children Survived Acute Lymphoblastic Leukemia and Their Siblings. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Eskişehir, 2021. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer among childhood cancers. The treatment of ALL is long, complex and highly intensive. Survivors may experience treatment-related late effects, including organ dysfunction, neurocognitive impairment, emotional distress, and poor quality of life. Children may also experience changes in their emotional behavior function due to painful procedures and frequent hospital visits that interfere with their daily activities. In our study, it was planned to evaluate the depression-anxiety and quality of life of children who received ALL treatment and their siblings in the post-treatment period and to compare them with healthy children of similar ages. Fifty children who completed ALL treatment constituted the patient group (28 girls, 22 boys, mean age 11.8 ± 2.9 years), 50 children who were siblings of the patient group constituted the sibling group (30 girls, 20 boys, mean age 12.3 ± 2.9 years), and 50 children without any active or chronic disease constituted the control group (28 girls, 22 boys, mean age 12.8 ± 2.9 years). There was no statistically significant difference between the three groups in terms of gender and age ($p>0.05$). While examining quality of life, physical health of the patients did not differ compared to the siblings and control groups, while the psychosocial health total score and scale total score were found to be significantly lower than the sibling and control groups ($p<0.05$). While investigating depression and anxiety levels, no statistically significant difference was found between the three groups in total anxiety and total anxiety-depression scores ($p>0.05$). When the quality of life and anxiety-depression scales were evaluated together, it was observed that as the quality of life the children in all three groups increased, the levels of anxiety and depression decreased. As a result; psychiatric evaluation of these children and their families both during and after the treatment and with timely referrals are thought to increase their social life and quality of life.

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia, quality of life, depression, anxiety.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Sınıflandırma	4
2.1.5. Etiyopatogenez	7
2.1.6. Prognostik Faktörler	10
2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular	10
2.1.8. Laboratuvar Bulguları	13
2.1.9. Tedavi	14
2.1.10. Tedavilerin Geç Etkileri	16
2.2. Yaşam Kalitesi Kavramı	20
2.2.1. Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi	21
2.2.2. Çocuklarda Yaşam Kalitesi	21
2.2.3. Kanser ve Yaşam Kalitesi	23

	Sayfa
2.2.4. Kanserli Çocuğun Kardeşi Olmak	25
2.3. Anksiyete – Depresyon	26
2.4. Psikiyatrik Açıdan Akut Lenfoblastik Lösemi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR	53
EKLER	
EK 1: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) - Çocuk Formu (8-12 yaş)	
EK 2: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) – Ergen Formu (13-18 yaş)	
EK 3: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) – Ebeveyn Formu	
EK 4: Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ)	
EK 5: Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ) – Ebeveyn Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALL	Akut lenfoblastik lösemi
ALL IC BFM- 2009	Acute Lymphoblastic Leukemia Inter Continental Berlin Frankfurt Münster 2009
CALLA	Common leukemia-associated antigen
CD	Cluster of Diferantiation
COVID-19	Yeni koronavirüs hastalığı
ÇADÖ	Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği
ÇİYKÖ	Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği
DEHB	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
DSM-IV	Diagnosticand Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	Elektrokardiyografi
FAB	French American British
FSTP	Fiziksel sağlık toplam puanı
HRQOL	Sağlık ilişkili yaşam kalitesi kavramı (Health-Related Quality of Life)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MSS	Merkezi sinir sistemi
ÖTP	Ölçek toplam puanı
PSTP	Psikososyal sağlık toplam puanı
RCADS	Revised children's anxiety and depression scale
TADP	Total anksiyete-depresyon puanı
TAP	Total anksiyete puanı
WHOQOL	Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Grubu

TABLolar

	Sayfa
2.1. Akut lenfoblastik lösemilerin FAB sınıflandırmasına göre tipleri	5
2.2. İmmünolojik alt tipe göre klinik özellikler	9
2.3. Risk gruplarına göre sınıflama	12
4.1. Hasta, kardeş ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş özellikleri	32
4.2. Yaşam kalitesi ölçeklerinin değerlendirilmesi	33
4.3. Yaşam kalitesi ölçeklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	34
4.4. Yaşam kalitesi ölçekleri ebeveyn verilerinin değerlendirilmesi	34
4.5. Anksiyete ve depresyon ölçeklerinin değerlendirilmesi	36
4.6. Anksiyete ve depresyon ölçeklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	37
4.7. Anksiyete ve depresyon ölçekleri ebeveyn verilerinin değerlendirilmesi	38
4.8. Hasta grubunun yaşam kalitesi, depresyon-anksiyete ölçeklerinin karşılaştırılması	39
4.9. Kardeş grubunun yaşam kalitesi, depresyon-anksiyete ölçeklerinin karşılaştırılması	39
4.10. Kontrol grubunun yaşam kalitesi, depresyon-anksiyete ölçeklerinin karşılaştırılması	40

1. GİRİŞ

Lösemi, hematopoietik hücrelerin kötü huylu dönüşümü nedeniyle gelişen heterojen bir neoplastik hastalık grubudur. Çocukluk çağı lösemisi, 15 yaş altı çocuklarda tüm malignitelerin % 35'ini oluşturmaktadır (1). Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağı kanserleri arasında en sık görülen kanserdir. Beş yıllık sağkalım oranları günümüzde %80-90 ile tüm kanserler içinde en yükseklerdendir (2).

ALL, lenfohematopoetik hücrelerde apoptozisin azalması veya artan mitoz sonucu malign karakterdeki hücrelerin çoğalması ile karakterize heterojen bir hastalıktır (3). Normal hücre fonksiyonlarını yapamayan bu olgunlaşmamış lösemik hücreler; başta kemik iliği ve periferik dolaşım ile ulaştıkları retikuloendotelial sistem, merkezi sinir sistemi ve diğer organlarda birikirler. Kemik iliğinin kontrolsüz olarak çoğalan lösemik hücrelerle infiltre olması sonucu kemik iliğinin kan hücrelerini üretimindeki azalmaya bağlı olarak tam kan sayımında anemi, trombositopeni ve lökopeni saptanabilir. Ancak bazı hastalarda periferik dolaşıma çıkan lösemik hücreler, lökositozaya ve hatta hiperlökositozaya neden olabilir. Solukluk, halsizlik, kanamalar, kemik ağrıları gibi klinik bulguların yanı sıra enfeksiyonlar ve solunum sıkıntısı gibi hayatı tehdit eden bulgular görülebilir. Tedavinin gecikmesi veya uygulanmaması kısa sürede ölüme yol açabilir. ALL'nin etyolojisinde prenatal, geçirilmiş enfeksiyonlar, genetik özellikler, çevresel ve immünolojik faktörler gibi birçok faktör rol oynamaktadır (4).

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi uzun, karmaşık ve oldukça yoğundur (2). Bununla birlikte hayatta kalanlar organ disfonksiyonu, nörobilişsel bozukluk, duygusal sıkıntı ve düşük yaşam kalitesi dahil olmak üzere tedaviyle ilişkili geç etkilerin riski altındadır (5). ALL de kemoterapi, çocukların duygusal işlevini doğrudan etkileyebilir. Kortikosteroidlerle aktif tedavi sırasında, çocukluk çağı kanseri hastalarında sık görülen ruh hali değişimleri, sinirlilik, depresyon ve anksiyetenin yanı sıra davranış kontrolü ve dikkat sorunları ile ilgili endişeler yaygın olarak bildirilmiştir (6). Çocuklar ayrıca ağırlı işlemler ve günlük aktivitelerini engelleyen sık hastane ziyaretleri nedeniyle duygusal davranış işlevlerinde değişiklikler yaşayabilirler (7).

Artan sağkalım oranlarına rağmen, kanser hala potansiyel olarak hayati tehlike arz eden bir durum ve hem çocuk hem de aile için büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Yüksek kür oranlarına rağmen, çocukluk çağı ALL'nin tanı ve tedavisi ebeveynler ve hatta tüm akrabalar için potansiyel bir stres kaynağı olmaya devam etmektedir (8). Değişen aile dinamikleri sonucu kardeşlerin de günlük yaşamları değişmekte ve iş yükü artabilmektedir. Buna bağlı olarak hastaların kardeşlerinde de duygusal bozulmalar görülebilmektedir (9).

Çocukluk çağı kanser tedavisi gören çocuklarda sağkalım sonrası kronik bir süreç başlamakta ve fonksiyonel yetersizlik, aile akran ilişkilerinde bozulma, okul yaşantısında sorunlar, anksiyete, belirsizlik, hastalığın tekrarlaması korkusu gibi nedenlerle yaşam kalitesi önemli ölçüde etkilenmektedir. Yaşam kalitesi fiziksel, emosyonel, sosyal ve spiritüel alanların kombinasyonundan oluşan çok boyutlu bir kavram olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca tedavilerin geç yan etkileri olarak depresyon ve anksiyete belirtileri dahil olmak üzere psikolojik sorunların artış göstermesi, çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanların yaşam kalitesi ve psikolojik açıdan değerlendirilmesinin önemini arttırmaktadır (10, 11).

Kanser tedavisinden sonra çocukların duygusal-davranışsal işleyişi için risk faktörlerini anlamak, risk altında olanların tespitini geliştirmek ve müdahale için olası yolları aydınlatmak için önemlidir. Kanser sonrası depresyon riski altında olan çocukların erken teşhisi, psikolojik semptomları hafifletmek, başa çıkmasını teşvik etmek ve semptomların ağırlaşmasını önlemek için daha hızlı müdahaleye izin verebilir. Psikolojik semptomlar için rutin tarama ve ebeveyn başa çıkma yöntemlerinin, kardeş duygu-durum ve genel aile işleyişinin değerlendirilmesi, daha yüksek düzeyde psikososyal bakıma ihtiyaç duyan çocukları ve aileleri tanımlamanın önemli yoludur (12).

Bu çalışmada ALL tedavisi almış çocukların ve kardeşlerinin tedavi sonrası dönemde depresyon-anksiyete ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, sağlıklı benzer yaştaki çocuklarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

2.1.1. Tanım

Lösemi, beyaz kan hücrelerinde veya lökositlerde anormal bir artışla karakterize kan veya kemik iliği kanseridir. Akut lenfoblastik lösemi, lenfoblastların öncüleri olan hücrelerin hızla anormal çoğalmasdır (13). Bu anormal çoğalan lösemik hücreler, kemik iliğinde normal hematopoeze engel olur, doku ve organlara hematolojik yolla yayılarak fonksiyonlarını bozar ve lösemiye özgü klinik ve laboratuvar bulgularına neden olur (14).

2.1.2. Tarihçe

Fransız hekim Alfred Velpeau 1827 yılında yaptığı bir otopside ateş, halsizlik ve yaygın ağrı şikayetleri sonrası hayatını kaybeden bir hastanın kanının ‘püyle dolu’ olduğunu gözlemlemiştir. Lösemi terimi (Yunanca ‘leukos’ beyaz, ‘heima’ kan) ilk olarak Virchow tarafından 1847 yılında çok yüksek lökosit sayısı olan bir hastada kullanılmıştır. Neuman 1870 yılında kemik iliğini tutan bir hastalık olarak tarif etmiş ve miyelojen, dalağı tutan lenfatik lösemi olarak sınıflamıştır. Ehrlich’in boyama yöntemlerinin 1891 yılında ortaya çıkması lösemi alt tiplerinin ayırımına olanak sağlamıştır. Bin dokuz yüz onüç yılında lösemiler akut veya kronik, lenfatik veya myeloid olarak sınıflandırılmıştır. Akut lenfoblastik lösemisinin 1-5 yaş arası çocuklarda yüksek prevalansı 1920’lerde fark edilmiştir (15, 16).

Lösemi farklı bir hastalık olarak anlaşıldıktan bir süre sonra hekimler tedavi amacıyla bazı kimyasallar kullanmaya başlamışlardır. İlk gelişme Farber’in folik asidin lösemi hücrelerinin çoğalmasını hızlandırdığına dair gözlemi üzerine bir folik asit antimetaboliti olan aminopterin kullanımıdır. Sonrasında pürin ve pirimidin sentezi ile etkileşen antimetabolitler sentezlenmiş ve merkaptopürin, 6-tioguanin ve allopurinolün klinik kullanımına başlamasına neden olmuştur. Bin dokuz yüz ellilerden 1960'lara kadar birçok lösemi tedavisinde kullanılmak üzere ilaç keşfedilmiştir. Bin dokuz yüz altmış iki yılında St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde remisyon indüksiyonu, intensifikasyon veya konsolidasyon, subklinik

merkezi sinir sistemi (MSS) lösemisi için tedavi ve uzatılmış idame tedavilerinden oluşan dört fazlı tam tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. Bin dokuz yüz yetmişin ilk yıllarında çocukların yaklaşık yarısı bu yenilikçi tedavi ile iyileştirilmiştir. Sonunda ALL klinik, genetik ve immünolojik olarak heterojen hastalıkları tanımlayan geniş bir terim olarak kabul edilmiştir. Hastalığın tedavisi risklere göre geliştirilmiştir (16).

2.1.3. Epidemiyoloji

Çocukluk çağının en sık görülen maliyensileri akut lösemilerdir. Akut lösemiler çocukluk çağı kanserlerinin %30-35'ini, ALL ise lösemilerin %80'ini oluşturmaktadır (17-19). Kuzey Amerika'da her yıl yaklaşık 3.100 yeni pediatrik ALL vakası vardır ve bu sayı son on yılda artmaktadır (20). Akut lenfoblastik lösemilerin ülkemizde 2002-2008 yılları arasındaki verilere göre 0-14 yaş arasındaki insidansı 41/1.000.000 olarak saptanmıştır (18). Akut lenfoblastik lösemi en sık iki ile beş yaş arasında meydana gelir. Akut lenfoblastik lösemi insidansı erkeklerde kızlardan daha yüksektir. Erkek üstünlüğü, özellikle pubertal dönemde ve T hücreli ALL vakalarında daha belirgindir (17). Bu hastalık beyaz çocukları diğer ırklardan daha fazla etkiler (21).

2.1.4. Sınıflandırma

İlk olarak 1976 yılında Fransız, Amerikan ve İngiliz hematoloji uzmanları, ALL'li olguların periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon yaymalarını inceleyerek FAB (French American British) sınıflamasını oluşturmuşlardır. Bu sınıflama 1981 yılında güncellenmiştir (22).

'FAB sınıflaması' lenfoblastları morfolojik ve sitokimyasal özelliklere göre sınıflandırmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflandırması ise klinik, sitogenetik ve moleküler anormalliklere dayanmaktadır (22). Ancak FAB sınıflaması ve DSÖ'nün yapmış olduğu sınıflama, klinisyenler arasında istenen fikir birliğini sağlamada yetersiz kalınca, 1981'de FAB grubu sınıflamalarını güncelleyerek modifikasyona gitmiştir (23).

a) Morfolojik Sınıflandırma:

Lenfoblastik hücreler büyüklük, çekirdek/sitoplazma oranı, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmik granül varlığı ve boyanma yoğunluğu, çekirdeğin granüler çıkıntısı ve kromatin karakteri gibi morfolojik özelliklere göre sınıflandırılmış ve üç gruba ayrılmıştır. Akut lenfoblastik lösemilerin %85'inde L1, %14'ünde L2 ve %1'inde L3 tip lenfoblastlar izlenmektedir (Tablo 2.1) (24).

Tablo 2.1. Akut lenfoblastik lösemide FAB sınıflandırmasına göre blast tipleri (24)

Sitoloji	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük hücreler, baskın	Büyük hücreler, heterojen	Büyük homojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	Noktalı, homojen
Çekirdek	Düzenli, konturlu, bazen çentikli	Düzensiz, sıklıkla çentikli	Düzenli konturlu, oval-yuvarlak
Çekirdekçik	Görülmez veya silik, küçük, düzenli	Bir veya daha fazla, genellikle büyük ve belirgin	Belirgin, bir veya daha fazla, vakuoler
Sitoplazma	Dar, yetersiz	Değişken, sıklıkla büyük	Orta derecede büyük
Bazofilik sitoplazma	Hafif veya orta, nadiren belirgin	Değişken, bazen koyu	Çok koyu
Sitoplazmik vakuol	Değişken	Değişken	Sıklıkla belirgin

b) İmmunolojik Sınıflandırma

İmmunolojik sınıflama lenfositlerin yüzeylerinde ve sitoplazmasında bulunan lenfoid farklılaşma antijenlerinin akım sitometrik incelenmesine göre yapılır. Bu

antijenler Cluster of Differentiation (CD) olarak adlandırılmaktadır. B hücre immünofenotipi CD19, CD79a veya sitoplazmik CD22 belirteçlerinden en az ikisinin ekspresyonunun yanında T hücre ve miyeloid hücre belirteçlerinin ekspresyonlarının olmaması ile karakterizedir. T hücre immünofenotipi ise CD2, CD3, CD7 ve intrasitoplazmik CD3 ekspresyonu ile tanınmaktadır. CD10 (CALLA: common leukemia-associated antigen) ALL sınıflamasında önemli bir belirteç olup vakaların %80'inde izlenir (4, 14, 25).

B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemiler

ProB ALL (pre-pre B ALL): Çocukluk dönemi ALL'lerinin %5'lik kısmını oluşturur. CD10 antijeni (CALLA: common leukemia-associated antigen) negatiftir. Tanı anında yüksek lökosit sayısı ve merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu sıktır. Kötü prognozudur.

Erken pre B hücreli ALL (common ALL): Çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık %65'ini oluşturur. CD10 antijeni pozitifdir. Membran ve intrastoplazmik immünglobulin belirteçleri ile T hücre belirteçleri yoktur. Tanı anında düşük lökosit sayısı mevcuttur. Hastalar sıklıkla 1-9 yaş aralığındadır. Sitogenetik olarak hiperdiploidi ile birliktelik sıktır. Bu iyi prognostik özellikler nedeniyle, tüm gruplar içerisinde olaysız sağ kalım açısından en iyi oranlara sahip gruptur.

PreB ALL: Çocukluk çağı ALL'lerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturur. Blastik hücreler intrasitoplazmik 'µ' ağır zinciri taşırlar. Terminal deoksinükleotidil transferaz (TdT) pozitifdir ve bu immünofenotipik grubun hipodiploidi, yüksek lökosit sayısı, t(1;19) kromozom anomalisi ile birlikteliği sık görülmektedir. Kemik iliği ve merkezi sinir sistemi (MSS) nüks oranı fazla, sağ kalım süresi kısadır.

Matür B hücreli ALL: Çocukluk çağı ALL'lerinin %1-3'ünü oluşturur. Terminal deoksinükleotidil transferaz negatiftir ve blastlarda FAB L3'ün morfolojik özellikleri görülür. MSS tutulum insidansı yüksektir ve en kötü prognoza sahiptir.

T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemiler

Çocukluk ve erişkin dönem ALL olgularının yaklaşık %15-20'sini oluştururlar. Erkeklerde, adolesanlarda daha sık görülür ve çoğunlukla tanı anı yüksek lökosit sayıları gözlenir. Bir yaşın altında nadirdir. T lenfositler yüzeylelerinde

CD2, CD3, CD5, CD7 ve TdT'yi taşırlar. Bunların dışında CD1, CD4 ve CD8'de T hücre belirteçlerdir. CALLA antijeni genellikle negatiftir. Genellikle PAS ile boyanmazlarken, asit fosfatazla boyanırlar. Hastaların %50-60'ında mediastinal kitle görülür. Merkezi Sinir Sistemi tutulumu ve ekstramedüller tutulum, diğer ALL tiplerinden daha fazla görülür. Prognozu kötüdür. İmmünolojik alt tipe göre klinik özellikleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir (4, 14, 25-27)

2.1.5. Etiyopatogenez

Akut lenfoblastik lösemide lenfoblast, proto-onkogen adı verilen DNA'nın bir parçası tarafından üretilir. Lösemide yer alan proto-onkogenlerin çoğu transkripsiyon faktörlerini kodlar ve bunların birçoğu kan hücresi öncüllerinin proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalmasının önemli düzenleyicileri olduğunu ortaya çıkarmıştır (28, 29). Akut lenfoblastik lösemi ve çoğu lösemilerde kromozomal translokasyonlar meydana gelir. Translokasyonların çoğunun doğumdan önce fetal gelişim sırasında meydana geldiği düşünülmektedir. Bu translokasyonlar, proto-onkogenin bir onkogene dönüşmesine yol açan genlerin yeniden düzenlenmesini sağlar. Onkogen hücre bölünmesini uyararak veya apoptoz adı verilen programlanmış hücre ölümünü inhibe ederek lösemiye neden olur (30, 31).

Translokasyonlar proto-onkogenleri iki farklı mekanizma ile etkinleştirebilir. Daha sık görülen olay; lösemiye neden olan anormal kimerik protein üreten bir füzyon geni oluşturmak için iki genin birleşmesidir. Lösemiye başlatabilecek başka bir olay ise, bir tümör baskılayıcı genin inaktivasyonudur. Tümör baskılayıcı genler normal hücre gelişimi için gereklidir ve kanser gelişimini önlerler. Akut lösemilerde çok az sayıda tümör baskılayıcı gen bildirilmiştir (30, 31).

Risk Faktörleri

Akut lenfoblastik lösemnin etiyojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak ALL ile ilişkili olduğu bilinen bazı risk faktörleri vardır. Bu faktörlerden en iyi bilinenler iyonizan radyasyon, pestisitler, sigara, kimyasallar, elektromanyetik alan ve bazı genetik hastalıklardır (32, 33). Tüm bu etiyojistik faktörler tümör baskılayıcı genlerde ve apoptozisi sağlayan genlerde fonksiyon kaybına, proto-onkogenlerin ise

aktivite artışına neden olmaktadır. Bunun sonucunda öncül hücrelerin farklılaşmaları bozulmakta ve hızlı çoğalma özelliği kazanmaktadırlar (27, 32).

İyonizan radyasyon çocukluk çağı lösemisinin bilinen bir nedeni olarak kabul edilir. Risk daha erken yaşta maruz kalanlar için daha yüksektir (33). Gebe kadınların röntgen çekimleri çocukluk çağı ALL riskinde artış ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (34). Doğum sonrası tanısal X ışınlarına maruz kalma çocukluk çağı ALL riskinin artmasıyla, özellikle B hücreli ALL ilişkilidir. Bazı çalışmalar akut myelositer lösemi (AML) ve T hücreli ALL ile ilişkili saptamamıştır (20, 35).

Birçok çalışma pestisit maruziyeti ile çocukluk çağı lösemileri arasında ilişki olduğunu öne sürmektedir. Bazı tür pestisitlerin (böcek öldürücü) evde kullanılması ve birden fazla pestisit kullanılmasıyla riskin arttığı bulunmuştur. Hamilelik sırasında herbisit (yabani ot ilacı) kullanımı riskte %50 artışla ilişkilendirilmiştir. Yaklaşık 2.000 çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada, çocukların annelerinin gebe kalmadan önce, hamilelik sırasında veya doğumdan sonra plastiğe, boya veya tinerlere maruz kalması durumunda ALL riskinin arttırdığı bulunmuştur (36).

Çeşitli çalışmalar, elektromanyetik alana maruz kalmanın çocuklar için lösemi riskini artırdığını bulmuştur (35). Yüksek voltajlı elektrik tesisatlarının yakınında yaşayan çocukların lösemiye sahip olma olasılığının diğer çocuklardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (37).

Bazı genetik hastalıkların da ALL ile ilişkisi vardır. Down Sendromu olan çocuklar beş yaşına kadar yaklaşık %2 lösemi geliştirme riskine sahiptir (20). Klinefelter Sendromu, Bloom Sendromu ve Fankoni Aplastik Anemisi gibi daha az yaygın olan diğer kromozomal anormallikler de lösemi ile ilişkilendirilmiştir (13, 27, 32). Artmış kromozomal kırılgenlik ile karakterize otozomal resesif bir bozukluk olan Ataksi Telenjektazi (AT) hastalarında T hücreli ALL baskınlığı olan lenfoid lösemi ve lenfomalar bildirilmiştir (38).

Akut lenfoblastik lösemi etiyolojisinde viral enfeksiyonların önemli rolü vardır. Human T hücre lenfotropik virüs tip 1'in (HTLV-1) yetişkin T hücre lösemisi ile, Epstein-Barr virüsün (EBV) B hücreli ALL, Hodgkin Lenfoma ile ve insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkisi belirlenmiştir (39, 40).

Tablo 2.2. İmmünolojik alt tipe göre klinik özellikler (26)

Alt tip	Tipik markerlar	Çocukluk çağı	İlişkili özellikler
B hücreli prekürsör			
- Prepre B	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg±, ylgμ-, HLA-DR+ CD10-	% 5	Yüksek lökosit sayısı, tanıda MSS lösemisi, psödoploidi, MLL gen yeniden düzenlemeleri, kötü prognoz
- Erken pre B	CD10+	% 63	1-9 yaş grubu, düşük lökosit sayısı, hiperploidi
-Pre B	CD10±, sIg+	% 16	Yüksek lökosit sayısı, psödoploidi, siyah ırk
B hücreli (matür)	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg+, ylgμ+, sIgk+ veya sIgl+	% 3	Erkek predominansı, tanıda MSS lösemisi, abdominal kitle, böbrek tutulumu
T hücre serisi	CD7+, sCI3+ CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-, TdT ±	% 12	Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstra medüller hastalık
-T hücreli			
- Pre-T hücreli	CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR±, TdT+	% 1	Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstramedüller hastalık, kötü prognoz

sCD3: stoplazmik CD3, sIg: stoplazmik immünglobulin, yIg: yüzey immünglobulin, TdT: terminal deoxynucleotidyl transferase

2.1.6. Prognostik Faktörler

Akut lenfoblastik lösemide tanı anında değişik klinik ve laboratuvar bulguları prognozla ilişkilidir. Akut lenfoblastik lösemi heterojen bir hastalıktır ve aynı tedavi ile farklı hasta grupları, farklı prognoza sahip olabilmektedir. Prognoza etki eden başlıca faktörler; yaş, cinsiyet, lökosit sayısı, immünofenotip, kromozomal anormallikler, indüksiyon kemoterapisine erken yanıt, tanıda merkezi sinir sistemi tutulumu olup olmamasıdır. Bu prognostik faktörler, tedaviyi sınıflandırmak için kullanılmıştır; yüksek riskli özelliklere sahip hastalar daha yoğun tedaviler alırken, düşük riskli hastalar için tedavinin daha toksik bileşenlerinden bazıları, değiştirilmiş veya tedaviden çıkarılmıştır. Tedavi yoğunluğunun prognoza uygun hale getirilebilmesi için çocuklarda ALL tedavisinde yaygın olarak uygulanmıştır (20, 41, 42).

Akut Lenfoblastik Lösemi Kıtalararası Berlin-Frankfurt-Münster (ALL-IC BFM 2009) protokolüne göre hastalar standart (SRG), orta (IRG) ve yüksek (HRG) risk kategorilerine ayrılır (Tablo 2.3) (43).

2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular

Çocuklarda lösemi semptomları büyük ölçüde farklılıklar gösterir ve çoğu spesifik değildir (22). Akut lenfoblastik lösemnin klinik bulguları, lenfoblastların kemik iliğini işgal etmesinin neden olduğu kemik iliği yetmezliğinin derecesi ve ekstramedüller organ tutulumu ile belirlenir. Akut lenfoblastik lösemili çocukların tanı anında yaklaşık üçte ikisinde, dört haftadan daha kısa bir süredir olan hastalık belirtileri mevcuttur, ancak birkaç aylık bir geçmiş de ALL'de görülebilir. İlk semptomlar genellikle spesifik değildir ve halsizlik, geçmeyen yorgunluk veya iştahsızlıktır. Çocuk ayrıca kemik iliğinin genişlemesi nedeniyle, genellikle eklem veya kemik ağrısı yaşayabilir ve buna bağlı yürüyememe şikayetiyle başvurabilir. Kemik ağrısı, vakaların yaklaşık %30'unda lösemi şikayeti olarak bildirilmiştir (44, 45).

Küçük çocuklar veya bebeklerde huzursuzluk, iştahsızlık ve kilo kaybı ile kendini gösterebilir. Anemi, kanama ve enfeksiyonlar gibi daha spesifik semptomlar, kemik iliğini işgal eden ve normal hematopoezi bozan lenfoblastların bir sonucudur

(19, 20). Olgunlaşmamış blastlar diğer dokulara sızabilir ve hastada lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali ve testis kitleleri görülebilir. Lenfadenopatiler genellikle ağrısız, lokalize veya yaygın olabilir. Testis tutulumu ise genellikle ağrısız ve tek taraflıdır. Böbrek tutulumuna bağlı olarak hipertansiyon ve böbrek yetmezliği bulguları gelişebilir (22).

Akciğerlerin ve kalbin lösemik tutulumu nadirdir, ancak hastalarda yaşamı tehdit eden sorunlara neden olabilir. Perikardiyal lösemik efüzyonlar, T hücreli ALL hastalarının yaklaşık üçte birinde ekokardiyografik inceleme ile bulunur ve yaygın olarak lösemik plevral efüzyon ve mediastinal kitle ile ilişkilidir (19).

Tablo 2.3. Risk gruplarına göre sınıflama (43)

SRG	<ul style="list-style-type: none"> • Tanı yaşının ≥ 1 veya < 6 olması • Tanı anı lökosit sayısı $> 20.000/\text{mm}^3$ • 8. gün periferik yaymada blast sayısı $< 1000/\text{mm}^3$ • 15.günde minimal rezidüel hastalık $< 0,1\%$ veya 15.günde kemik iliği blast yüzdesi $< 25\%$ olması • 33. gün kemik iliği blast yüzdesinin $< 5\%$ olması (yukarıdaki tüm kriterleri karşılamalı)
IRG	<ul style="list-style-type: none"> • Standart veya yüksek risk grubu kriterlerini karşılamayan hastalar
HRG	<ul style="list-style-type: none"> • 15.gün kemik iliği blast yüzdesi $\geq 25\%$ veya minimal rezidüel hastalık $> 10\%$ olması • 8.gün periferik yaymada blast sayısının $> 1000/\text{mm}^3$ • 33. gün kemik iliği blast oranının $\geq 5\%$ olması • $t(9;22)$ [BCR/ABL] veya $t(4;11)$ [MLL/AF4] • Hipodiploidi ≤ 44 (Yukarıdaki kriterlerden birini karşılamalı)

T hücreli lösemi timus bezinin büyümesine bağlı nefes almada güçlük veya hırıltılı solunumla kendini gösterebilir. Hava yolunun daralması yaşamı tehdit eden solunum yetmezliği ve/veya hipoksiye neden olabilir. Bu klinik durum astım ile karışabilir ve astımlı hastalar için yaygın olarak kullanılan steroid, tümör lizise ve buna bağlı olarak metabolik bozukluklara neden olup ölümle sonuçlanabilir (20).

Trombositopeniye bağlı deri içi kanamaya sekonder deri içinde lenfoblast çoğalabilir. Deri infiltrasyonu ALL'li çocuklarda nadirdir (46). Dikkatli oftalmolojik incelemede saptanabilen gizli oküler tutulum ALL'li yeni tanı konmuş çocukların üçte birine kadar görülebilir. Retina kanamaları muhtemelen trombositopeniye bağlıdır ve intrakraniyal kanamadan önce oluşabilir. Lösemik göz infiltrasyonu olan çocukların yaklaşık yarısı belirgin MSS nüksü ile karşımıza çıkmaktadır (47, 48).

Merkezi sinir sistemi hastalığı olan çocuklarda kraniyal sinir anormallikleri görülebilir. Tanı anında MSS tutulumu olan çocuklarda yaygın veya fokal nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Artmış intrakraniyal basınç bulguları, halsizlik, baş ağrısı, sabah kusmaları, papilla ödemi görülebilir, genellikle ense sertliği eşlik etmez. Hipotalamus tutulumuna bağlı olarak polifaji, hirsutizm, davranış değişiklikleri görülebilir. Parankimal tutulumla bağlı bulgular: fokal nörolojik bulgular, hemiparezi, kafa çift felçleri, ataksi, dismetri, hipotoni, hiperrefleksi, arka hipofiz tutulumuna bağlı diabetes insipidus ortaya çıkabilir (20, 22, 49).

Akut lösemili çocuklarda gastrointestinal sistem sorunları yaygındır. Candida albicans (oral pamukçuk) ile enfeksiyon tanıda ve kemoterapi sırasında yaygındır. Özellikle şiddetli trombositopenisi olan çocuklarda diş eti kanamaları sık görülür. Sağ alt kadranda intraabdominal lenf nodlarının masif infiltrasyonu matür B hücresi ALL'li çocuklarda sıklıkla bulunur. Hassasiyet, karında şişlik, kusma ve sepsis sıklıkla yoğun kemoterapi nedeniyle oluşan derin nötropeni sırasında görülür (nötropenik tiflitis veya nekrotizan enterokolit). Kanlı dışkılama veya gaytada gizli kan saptanması, lösemimin en yaygın gastrointestinal belirtisidir ve trombositopeni, yaygın intravasküler pıhtılaşma sendromu (YDPS), lösemik hücrelerle infiltrasyon veya enfeksiyondan kaynaklanıyor olabilir (50).

Öykü ve klinik semptomlarla lösemi düşünüldüğünde, kan sayımının ve özellikle kan yaymasının mikroskopik değerlendirilmesi, birçok hastada hızlı tanı sağlar. Bununla birlikte, kan sayımının ve kan yaymasının normal olması lösemiye

dışlamaz. Bu nedenle, lösemiden şüpheleniliyorsa kemik iliği aspirasyonu derhal yapılmalıdır. Geçmişte “romatizmal” prezantasyonu olan birçok çocuk yanlışlıkla steroidlerle tedavi edilmiştir. Günümüzde altta yatan tanıyı maskeleydiği ve geçici remisyonlara ve ilaç direncine yol açabileceğinden bu uygulama neyse ki terk edilmiştir. Akut lenfoblastik lösemi ayırıcı tanısı enfeksiyonlar, kemik iliğini infiltre eden diğer pediatrik maligniteler, kollajen vasküler hastalıklar, idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) ve aplastik anemiler gibi diğer hematolojik hastalıkları kapsar (19).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Akut lenfoblastik lösemide anormal laboratuvar bulguları geniş bir yelpazede görülebilir. Tipik laboratuvar bulguları anormal hematopoezi gösteren anemi, nötropeni, trombositopenidir. Ancak %20 hastada tanı anındaki kan sayımı normal görülebilmektedir (45, 51).

Lökosit sayısı artmış, normal ya da azalmış olabilir. Lösemili hastalarının yaklaşık yarısında lökositoz saptanır. Tanı anında lökosit sayısındaki artış derecesi ALL'de prognozun en önemli belirleyicilerindedir. Nötropeni ($<500/\text{mm}^3$) yaygın bir durumdur ve ciddi enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilidir. Akut lösemilerin esas laboratuvar bulgusu periferik kanda blastların görülmesidir. Periferik yaymada blastik hücreler lökopenisi olan hastalarda az ya da hiç olmayabilir. Genellikle blastik hücreler lökosit sayısı $10.000/\text{mm}^3$ üzerinde olduğunda periferde çoktur (15, 17, 19).

Normokrom normositer anemi ALL'li çocukların yaklaşık üçte ikisinde mevcuttur ve ilerleyici kemik iliği yetmezliğine bağlıdır. Retikülosit sayısı ise düşüktür. Trombositopeni ($<100 \times 10^9/\text{L}$), tanı anında ALL'li çocukların yaklaşık %75-80'inde mevcuttur. Trombositler morfolojik olarak normaldir ve trombositopeniye çocukların büyük çoğunluğunda lösemnin diğer hematolojik veya fiziksel belirtileri eşlik eder. İzole trombositopeni ise nadir bir olaydır. Nadiren ALL başlangıçta pansitopeni ile kendini gösterebilir ve aplastik anemiden ayırt edilmelidir. Aplazi gerçek bir prelösemiye taklit edebilir (17, 45, 52).

Akut lenfoblastik lösemi tanısı sırasında yüksek lösemik hücre yükü olan hastalarda en yaygın olan artmış serum ürik asit seviyeleri, pürinlerin artmış

metabolizmasını yansıtır. Hiperüriseminin önemli bir komplikasyonu ürik asit nefropatisi ve bunu izleyen böbrek yetmezliğidir. Bu komplikasyon riski tedavinin başlamasından hemen sonra lösemik hücre lizisine bağlı büyük miktarlarda ürik asitin açığa çıktığında en yüksektir. Bu ciddi komplikasyonu önlemek için yeterli hidrasyon, ksantinoksidaz inhibitörü (allopurinol) veya rekombinan urat oksidaz enzimi (rasburicase) kullanımı gereklidir. Rasburicase ürik asidi allantoine dönüştüren bir enzim olan urat oksidazın rekombinant bir formudur (53). Akut lenfoblastik lösemi tanısı sırasında lösemik hücre yıkımına bağlı yüksek serum laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri gözlenmiştir. Serum kalsiyum düzeylerinde düşüklük veya yükseklik, potasyum ve fosfor düzeylerinde artış gibi çeşitli metabolik anormalliklerle karşılaşılabilir. Lenfoblastlardan parathormon benzeri bir maddenin salındığı bildirilmiş olmasına rağmen hiperkalsemi, kemiğin lösemik infiltrasyonundan kaynaklanabilir. Yüksek serum fosfor seviyeleri lösemik hücre lizisinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ve hipokalsemiye neden olabilir (17).

Akut lenfoblastik lösemili hastaların yaklaşık üçte birinde bir ya da daha fazla immunglobulinde düşüş görülmüştür. Bu duruma neden olarak ise; lösemik hücrelerin in-vitro immunglobulin sentezini baskılama yeteneğine sahip olması düşünülmektedir (54).

Yeni tanı konmuş hastaların, genellikle T hücreli ALL hastalarının yaklaşık %5 ile %10'unda göğüs radyografilerinde ön mediastinal kitle tespit edilmiştir. Radyolojik olarak belgelenmiş kemik değişiklikleri asemptomatik hastalarda görülebilir. Kemik ağrısı genellikle anti-lösemik tedavinin başlamasından sonra hızla düzelir. Nadiren ALL osteomyelit ile ayırıcı tanısı yapılması gerekir (17).

2.1.9. Tedavi

Akut lenfoblastik lösemide tedaviye yanıt ve sağ kalım oranları 1960'larda %10'un altında iken, günümüzde yoğunlaştırılmış kemoterapi ile hastalarda sağkalım %90'lar yakalanmıştır (31). Akut lenfoblastik lösemi heterojen bir hastalık grubudur ve tedavisinde hastalığın fenotipine, genotipine ve risk sınıflamasına göre farklılıklar içermektedir (55). Günümüzde düşük riskli hastalarda tedavi; remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve re-indüksiyon olarak üç bölüme ayrılır. MSS koruyucu tedavisi tüm tedavi sırasında ve idame tedavi devam ederken intratekal kemoterapiyle

sağlanır. Ancak yüksek riskli hastalarda uygulanan yoğunlaştırılmış protokoller ara idame, re-indüksiyon ve re-konsolidasyon fazlarını da içermektedir. Uygun vakalarda kök hücre nakli yapılmaktadır (17). Merkezi sinir sistemi profilaksisi ise tedaviyle birlikte başlayarak hastanın relaps riskine göre değişen süre ve yoğunlukta uygulanır. Merkezi sinir sistemine yönelik tedavi hastanın nüks riskine, sistemik tedavinin yoğunluğuna ve kraniyal ışınlama kullanılıp kullanılmadığına bağlı olarak değişen sürelerde verilmektedir (55). Tedavide birçok merkez ALL-IC BFM 2009 protokolünü kullanmaktadır.

Remisyon İndüksiyonu:

Remisyon indüksiyonu tedavisindeki hedef başlangıçtaki blast yükünün %99'undan fazlasını eradike etmek ve normal hematopoeze dönüşü sağlamaktır. Bu tedavi fazı bir glukokortikoid (prednizon, prednizolon veya deksametazon), vinkristin ve en az bir tane başka ajanın (genellikle L-asparaginaz, bir antrasiklin veya her ikisinin) uygulanmasını içerir. Kemoterapi ve destekleyici bakımdaki gelişmeler çocuklar için yaklaşık %98 ve yetişkinler için yaklaşık %85'lik tam remisyon oranları ile sonuçlanmıştır (55). Tam remisyon periferik kanda blast görülmemesi ve kemik iliğinde %5'ten az blast olması, periferik kan değerlerinin normale gelmesi, organomegalinin kaybolması ve hastanın normal performansına geri dönmesi olarak tanımlanır (27). Hastaların indüksiyon tedavisine verdikleri erken cevabın prognoz açısından önemi büyüktür. Erken cevabı yavaş olanlarda relaps riski hızlı olanlardan çok daha fazladır (56).

Konsolidasyon ve Reindüksiyon Tedavisi:

Remisyon sağlanınca konsolidasyon tedavisine geçilir. Bu fazda uygulanan kemoterapötikler hastanın risk grubu ve protokolüne göre değişmektedir (57). Bu tedavinin amacı hastalığa ait bulguları daha da azaltmak ve nüksü önlemektir. İntensifikasyon tedavisi indüksiyon tedavisi ile karşılaştırıldığında daha az standardizedir. Bazı rejimler, L-asparaginaz, metotreksat veya sitarabin gibi yüksek dozlarda tek ilaç kullanırken, diğer protokollerde aynı ilaçlar kombine olarak veya remisyon indüksiyonundaki ilaçlarla birlikte kullanılır (55). Konsolidasyon tedavisi, indüksiyon sonrasında olabileceği gibi daha geç dönemde de verilebilir (27).

MSS Koruyucu Tedavisi:

Merkezi sinir sistemi koruyucu tedavinin (MSS ışınlaması, intratekal tedavi ve yüksek doz kemoterapi) kullanılması, uzun süreli lösemisiz sağkalım için bir ön koşul olarak kabul edilmiştir. Koruyucu tedavi kavramı lösemik hücreler için MSS'nin sistemik olarak uygulanan anti-lösemik ilaçların BOS'a geçişinin yetersiz olması nedeniyle bir sığınak alanı olduğu öncülüne dayanmaktadır. Merkezi sinir sistemi nüks oranının tedavi öncesi risk faktörlerine, tedaviye yanıt ve sistemik kemoterapinin yoğunluğuna bağlı olduğu bulunmuştur (19). Relaps riski son MSS koruyucu tedavi protokolleri ile tüm hastalarda %10'un, iyi risk grubundaki hastalarda ise %5'in altına düşmüştür (58).

Günümüz protokollerinde uzun süreli intratekal üçlü tedavi (metotreksat, sitarabin, prednisolon), kraniyal radyoterapiyle aynı oranda koruma sağlaması ve yan etkinin daha az görülmesi nedeniyle tercih edilmektedir (14). Günümüzde kraniyal radyoterapi MSS relapsı için yüksek risk oluşturan hastalarla (örn. yüksek lökosit sayısı ile başvuran T-ALL hastaları gibi) sınırlıdır.

İdame Tedavisi:

İdame tedavisinde amaç, relapsı önlemek için tedaviye devam etmektir. Düşük dozlarda ilaçların kullanılarak tedavinin en az iki yıl devam etmesi amaçlanmaktadır. Diğer tüm kanser türlerine göre uzun süreli idame tedavisi sadece ALL'de gereklidir. İdame tedavide oral günlük 6-merkaptopürin ve haftalık metotreksat kullanılmaktadır (17, 27, 57).

2.1.10. Tedavilerin Geç Etkileri

Akut lösemili çocukların artan yaşam süresi, tedavide kullanılan kemoterapötiklerin ve radyoterapinin geç dönem yan etkilerine önemini artırmıştır. Bu nedenlerle kanser tedavisi alan ve tedavisi tamamlanmış hastalarda tedaviye sekonder yan etkiler açısından belirli aralıklarla değerlendirme yapılmalı ve hastaların geri kalan hayatlarını daha sağlıklı yaşayabilmeleri için erken ve gerekli multidisipliner tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duymaktadır (59).

Merkezi Sinir Sistemi: MSS'ye yönelik tedavinin farklı modalitelerinden sonra bir dizi MSS sekeli tanımlanmıştır. MSS lösemisi olan hastalarda %75 oranında nöroradyolojik bulgular görülebilmektedir. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda radyolojik olarak farklı dört form tanımlanmıştır: subakut lökoensefalopati, mineralize anjiyopati, subakut nekrotizan lökomiyelopati ve kortikalatrofi (60). Kranial ışınlama yapılan çocuklarda ise dikkat, hafıza ve öğrenme gücü olduğu gösterilmiştir. Daha küçük yaşta kranial ışınlama alan çocuklar daha büyük nörolojik kayıplar gösterir (61, 62). Ayrıca bu hastalar grubunda nöropsikolojik bozuklukların yanı sıra kemoterapi ilaçlarına bağlı konvülziyon, ataksi ve lökoensefalopati bildirilmiştir. Vinkristin kullanımı sonrası akut veya kronik dönemde periferik nöropati gelişebilir. Tedavisi tamamlanmış birçok hastada herhangi bir bulgu gözlenmezken, bazı hastalarda kalıcı ince ve kaba motor fonksiyonlarda bozukluklar saptanabilir (63).

Endokrin Sistem: Kızlarda genellikle normal cinsel gelişim beklenir fakat bazı olgularda erken menarş olabilmektedir (64, 65). Cinsel gelişim çoğu erkekte normaldir, ancak testis ışınlamasını takiben gonadal disfonksiyon yaygındır (66). Ayrıca siklofosamid kullananların spermatojenik disfonksiyon riski yüksektir.

Kranial radyasyon dozu 30 Gy ve üzerinde olduğunda büyüme geriliği yapabilir. 18–24 Gy dozları ile kranial ışınlamanın çocuğun yaşına, radyasyon dozunun fraksiyone şemasına, sistemik kemoterapinin türüne ve pubertal duruma bağlı olarak nihai büyüme üzerinde olumsuz etkisi olabilir. Genellikle ALL tedavisi sırasında büyümedeki yavaşlamayı, büyümeyi yakalama takip eder (67, 68). Kranial radyasyonun nihai büyüme üzerindeki etkileri, küçük yaşta tedavi gören çocuklarda ve kız hastalarda daha belirgindir (69). Endokrinolojik komplikasyonlara yönelik çalışmalarda hastaların bazılarında büyüme hormonu eksikliklerini ortaya çıkarmıştır ve ciddi şekilde etkilenen çocukların bazıları büyüme hormonu ile tedavi edilmiştir (70).

Obezite sıklıkla görülen ve alınan steroid tedavisine ve kranial radyasyona bağlı olduğu düşünülen bir problemdir. Obeziteye neden olan diğer faktörler ise aktiviteden kaçınma ve aşırı beslenmedir.

Baş-boyun bölgesine 20 Gy üzerinde doz radyoterapi alan hastalarda primer hipotiroidizm önemli bir geç komplikasyon olarak görülebilmektedir (71).

Karaciğer ve Biliyer Sistem: Metotreksat ile idame tedavisi gören çocuklarda sıklıkla karaciğer fonksiyon testleri yükselir. Tedavinin kesilmesinden sonra bu testler normale döner. Hepatit B veya C enfeksiyonu öyküsü olan çocuklarda kronik karaciğer hastalıkları ortaya çıkabilir (72).

Kardiak: Antrasiklinlerin kümülatif dozla ilişkili kardiyotoksik etkileri bilinmektedir. Kümülatif antrasiklin dozu 200-260 mg/m² alan çocuklar genellikle asemptomatiktir, ancak bazılarında tedavinin kesilmesinden sonra azalmış kalp kontraktilite ölçülmüştür (73). Genç yaş, kadın cinsiyet ve daha yüksek kümülatif antrasiklin dozu, geç kardiyotoksosite için risk faktörleri olarak bulunmuştur (74). Ayrıca dozdan bağımsız spesifik olmayan EKG değişiklikleri, taşikardi ve kalp bloklar, nadiren ise miyokardit ve perikarditler görülebilmektedir. Ek olarak kardiyotoksosite, spinal veya mediastinal ışınlama ve yüksek doz siklofosfamid gibi diğer sitotoksik ilaçlardan kaynaklanabilir (75).

İkincil maliy niteler: Başarılı bir ALL tedavisinden sonra ikincil maliy nite geliştirme riski düşüktür. Sekonder maliy nitelerin gelişimini kemoterapi, radyoterapi, kişisel faktörler, genetik faktörler, çevresel faktörler etkiler. Sekonder maliy nitelerin çoğu, radyasyon alanında gelişen beyin tümörleridir ve çoğunlukla gliyomlardır. Radyoterapiye maruz kalma, özellikle tiroid bezinde, sekonder maliy nite gelişme riski ile ilişkili görünmektedir (19, 76).

Sekonder İmmün Yetersizlik: Tedavi tamamlandıktan sonra altı ay ile bir yıl kadar sürede, kemoterapinin neden olduğu hü moral ve hü cre sel immün sistemde bozulma görülmektedir. Ancak bazı hastalarda bu immün sistem baskılanması daha uzun süre görülebilir (77). Yaş azaldıkça, özellikle beş yaş altında, bu baskılanma daha da belirgin olmaktadır. Bağışıklık sistemdeki değişiklikler, kemoterapinin B lenfositler ve plazma hü crelerinde sayı ve fonksiyon bozukluğu yapmasına bağlıdır. Hü moral immü nitenin değerlendirilmesi için belirli aralıklarla immü nglobü lin düzeylerine bakılması, düşü klük saptandığında ise intravenöz immü nglobü lin uygulanması önerilmektedir. Ayrıca tedavi kesildikten az iki ay sonraya kadar trimetoprim-sulfometaksazol profilaksisine devam edilmelidir. Tedavi kesiminden altı ay sonra önceden yapılmış aş uların antikor titreleri ölçü lmeli, koruyucu düzeyin altında antikor titresi bulunan enfeksiyon ajanlarına karşı tekrar aş ılanma planlanmalıdır (78).

Diğer Etkiler: Yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi sırasında ve sonrasında avasküler osteonekroz bildirilmiştir (79). Siklofosamid tedavisine bağlı hemorajik sistit görülebilir. Kemoterapiye bağlı başka bir geç yan etki ise diş problemleridir. Dişin enamel tabakasında ve köklerinde gelişimsel defektler sonucunda diş köklerinde kısalama ve küntleşme, yetersiz kalsifikasyon, apekslerde erken kapanma, diş gelişiminde duraklama, mikrodonti ve enamel displazileri gelişebilir (80).

Nörokognitif ve psikososyal geç etkiler: Çocukluk çağı kanserlerinde tıbbi gelişmelerle mortalite azalmıştır. Buna rağmen kanser başlı başına, tekrarlayan ve acı veren tıbbi işlemler, yaşanan semptomlar, tedavinin yan etkileri, sosyal hayatın ve ilişkilerin kesintiye uğramasına sebep olur. Tüm bu olumsuzluklar nedeniyle korku ve gelecek hakkında belirsizlik yaratan bir dönem yaşanır. Kanser, kişinin dünya hakkındaki temel düşüncelerini, hayatın anlamını, benlik saygısı ve kontrol algılarını tehdit eden, korkutucu ve beklenmedik bir olaydır (81, 82). Çocukluk çağı kanseri tedavisi alan hastalarda uzun dönemde okul başarısı düşüklüğü, dikkat eksikliği, hafıza zayıflığı, okuma zorluğu, aritmetik yeteneklerde azalma, görsel algılama bozukluğu, mesleki ve sosyal sorunlar görülebilmektedir (83). Hastalığın tekrarlama endişesi ve tedaviye bağlı geç yan etkiler nedeniyle çocuk ve ailesi korku yaşamaktadır. Hasta ve ailesi bu endişeyi ömür boyu yaşayabilmektedir. Tüm bu problemler çocuklarda depresyon, posttravmatik stres bozukluğu, davranış ve uyum sorunları, benlik saygısında azalma gibi psikolojik sorunlara yol açmaktadır (20). Kanser sürecinde görülen psikiyatrik bozukluklar tedavi edilse de psikolojik bozuklukların çoğu zaman saptanmadığı ve tedavi edilmediği bildirilmektedir. Çocukluk çağı kanser hastalarında psikiyatrik morbiditede artış olduğu ve psikiyatrik hastalıkların yaygınlığının %9-60 gibi oldukça geniş bir aralıkta değişen oranlarda saptandığı bildirilmiştir (84). Çocukluk kanseri tedavisi almış çocuklarla sağlıklı popülasyonun karşılaştırıldığı çalışmada, kanser tedavisini tamamlamış çocuklarda daha fazla depresyon ve somatik bozukluk semptomlarının görüldüğü belirlenmiştir (85). Kanser tedavisi almış çocukların yüksek oranda posttravmatik stres bozukluğu yaşadıkları belirlenmiştir (86). Bu stresin hastalığı ve tedaviyi anlama düzeyini, kaygıyı ve tedaviye uyumu etkilediği belirlenmiştir.

2.2. Yaşam Kalitesi Kavramı

Dünya Sağlık Örgütü değişen yaşam koşullarını değerlendirerek sağlık kavramını yalnızca hastalığın bulunmayışı olarak değil fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali şeklinde tanımlamıştır (87). Bu tanımlamanın ardından tam iyilik halinin nasıl değerlendirileceği tartışılmış ve yaşam kalitesi kavramı ortaya çıkmıştır (88). Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Grubu (WHOQOL) yaşam kalitesini; ‘Hastanın, hem içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi bağlamında, hem de kendi amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri açısından, yaşamdaki durumu ile ilgili kişisel algısı’ olarak tanımlamaktadır (89).

Yaşam kalitesinin tanımı konusunda farklı yorumlar olsa da hayatın birçok boyutunu içermesi gerektiği konusunda fikir birliği mevcuttur. Yaşam kalitesi fiziksel, fonksiyonel, emosyonel ve sosyal faktörlerin kombinasyonundan oluşan bir iyilik hali olarak da tanımlanmaktadır. Kişisel iyilik halini belirleyen, kişi için önemli olan yaşam alanıdır. İyilik hali kalite ve kantite olarak kişiden kişiye değişirken, aynı kişi için bile her an değişebilmektedir (90). Yaşam kalitesi çoğu insana göre mutlulukla eş anlamlı olarak kabul edilmektedir (91).

Yaşam kalitesi kavramını açıklamak ve sınırlamak için sosyal, psikolojik göstergeler ve yaşam olayları gibi farklı tanımlamalar kullanılmıştır. Shin, Johnson ve Patterson yaşam kalitesinin tüm yönlerini değerlendirmede gerekli olduğu varsayılan özellikleri saptayarak farklı bir yaklaşım geliştirmişlerdir. Bu özellikler; genel sağlık, duygu durumu, bireyin memnuniyeti, öz saygı, performans durumu, diğerleri ile karşılaştırma, önceki bilgi ve tecrübeler ve ekonomik durumu kapsamaktadır (92).

Tıbbi bakımdaki gelişmeler sağlıkta yaşam kalitesi arayışlarının ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Özellikle tam düzelmenin mümkün olmadığı durumlarda yapılan yaklaşımların hastaya ne kadar yarar sağladığı mutlaka araştırılmalıdır. Bu nedenle son zamanlarda tedavi ile elde edilen yaşamın süresinden kalitesi önem kazanmıştır. Bu görüşler ışığında sağlık ilişkili yaşam kalitesi kavramı (Health-Related Quality of Life-HRQOL) doğmuştur (91). Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi yaklaşımı hastayı bütüncül olarak ele alma ve fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan iyilik durumunu ölçme girişimi olarak ortaya çıkmıştır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi

bütüncül olarak yaşam kalitesinin bir alt bileşenidir. Bu nedenle bu iki kavram birbirleriyle yakından ilişkili kavramlardır (93).

2.2.1. Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi

Hastanın fiziksel, duygusal, mental ve sosyal davranışlar bakımından iyilik halini kapsayan çok boyutlu bir kavram olup, bir hastalığın ve tedavisinin yarattığı etkilerin hasta tarafından algılanışı olarak tanımlanmaktadır. Hasta çocuk veya ergenin, hatta bazı durumlarda ebeveynlerin sosyal, psikolojik ve duygusal işlevselliğini yansıtan bir kavramdır. Hastalık ve tedavi sürecinin tüm aile bireyleri üzerindeki etkisini, dolayısıyla da sosyal çevrenin hasta üzerindeki etkilerini de göz önüne almaktadır (91, 94)

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi alanları; günlük yaşam aktiviteleri, ağır aktiviteler, akıl sağlığı, anksiyete, depresyon, davranışsal ve duygusal kontrol, sosyal ilişkilerin miktarı ve kalitesi, bilişsel işlev, dikkat, hafıza, konsantrasyon, ağrı, ağrının şiddeti ve sıklığı, mide bulantısı, baş ağrısı, baş dönmesi gibi semptomlar, uyku miktarı ve kalitesi, kavramın çok yönlü ve kültüre bağlı olduğu bilgisini güçlendirmiştir. Yıllar süren çalışmalardan gelen verilerle DSÖ yaşam kalitesini belirlemek için altı geniş yaşam alanının değerlendirilmesi gerektiğini bildirmiştir. Bu alanlar; fiziksel durum, ruhsal durum, bağımsızlık düzeyi, sosyal ilişkiler, çevre, maneviyat, din ve kişisel yaşam alanlarıdır (88). Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi hasta merkezlidir. Hastanın sorunlu yaşam alanını tanımlamaya yarar. Klinik ve biyokimyasal değerlendirmelere yaşam kalitesi ölçütlerinin eklenmesi, sağlık çalışanlarının tedavi ve ortamın etkilerini anlamalarını sağlayacaktır (95).

2.2.2. Çocuklarda Yaşam Kalitesi

Çocuklarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi erişkinlerden farklıdır. Çocukların gelişim dönemleri ile ilgili olan bu farklılıkların bilinmesi yaşam kalitesi ölçeğini geliştiren ve kullanan araştırmacılar açısından önem taşımaktadır. Erişkinlerde, yaşam kalitesini değerlendirirken kullanılan alanlardan bir tanesi olan fiziksel işlevselliği değerlendirebilmek için; iş yaşamı, öz bakım, aile içindeki görevler, evi süpürebilme gibi aktiviteler değerlendirilirken, çocuklarda; yemek yiyebilme, kendi başına tuvalete gidebilme, banyo yapabilme, ufak gündelik işleri

yerine getirebilme ve oyun oynama gibi aktiviteler değerlendirilmektedir. Erişkinlerde sosyal işlevsellik değerlendirilirken okul alanı ya da arkadaş ilişkisi çok önemli değildir, ancak çocuklarda yapılan sosyal işlevsellik değerlendirmesinde arkadaşları ile görüşme, onlarla oyun oynama, okula uyum düzeyi oldukça önemlidir. Duygusal ve bilişsel işlevsellik, beden algısı, aile içi ilişkiler, gelecekte beklenenler gibi alanların da erişkin, ergen ve çocuk yaş grubu içinde farklı ele alınması gerektiği bildirilmektedir. Bu nedenle erişkinlerde kullanılan ölçeklerin ergenlerde ve çocuklarda kullanılmasının uygun olmadığı belirtilmektedir (96-99).

Çocuklarda yaşam kalitesinin nesnel veya öznel değerlendirmelerden hangisi ön planda olacak şekilde değerlendirilmesi gerektiği tartışılan konulardan bir tanesidir. Nesnel değerlendirme ile çocuğun neler yapabildiği, yaşam koşulları, çevre ve okul işlevselliği, sosyal ilişkileri değerlendirilirken, öznel değerlendirme ile çocuğun fiziksel, duygusal ve sosyal işlevselliği dikkate alınmaktadır (99, 100). Bazı araştırmacılar çocuğun durumu ile ilgili kendi algısını yansıtmakta olduğu için, öznel değerlendirmenin daha değerli olduğunu ileri sürmektedir. Bazı araştırmacılar ise nesnel sonuçlar verdiği için ebeveyn formlarının geçerliliğinin daha fazla olduğunu düşünmektedir (101). Bu farklı görüşler nedeniyle çocukların yaşam kalitesi değerlendirmelerinin ebeveynleri veya kendileri tarafından yapılması gerektiği konusu hala tartışılmaktadır. Son yıllarda çocukların yaşam kalitelerini olabildiğince kendilerinin değerlendirmesi gerektiği düşüncesi hakimdir (98, 102). Ebeveynlerin ve çocukların eş zamanlı doldurabilecekleri ölçekler bu tartışmaya en uygun çözüm gibi gözükmektedir, ancak ebeveyn-çocuk formları sonuçlarının her zaman birbiri ile çok uyumlu olması beklenmemektedir (96, 103).

Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)

Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) 2-18 yaşları arasındaki çocukların fiziksel ve psikososyal yaşamlarını hastalıktan bağımsız olarak değerlendiren ve araştırmalarda sıklıkla kullanılan genel bir yaşam kalitesi ölçeğidir (104, 105). “Pediatric quality of life inventory (PedsQL)” 1999 yılında Varni tarafından geliştirilmiş olup, Çakın Memik tarafından 8-18 yaş grupları için Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış ve Türkçe'ye “Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği” adıyla çevrilmiştir (104-106). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı

sağlıklılık halinin özellikleri olan fiziksel sağlık, duygusal ve sosyal işlevsellik alanlarını sorgulamaktadır. Bunun yanında okul işlevselliği de sorgulanmaktadır. Puanlama üç alanda yapılmaktadır. İlk olarak fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), ikinci olarak duygusal, sosyal ve okul işlevselliğini değerlendiren maddelerin puan hesaplanmasından oluşan psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) ve üçüncü olarak ölçek toplam puanı (ÖTP) hesaplanmaktadır. Genel yaşam kalitesi ölçeklerinden olan ÇİYKÖ okul ve hastane gibi geniş topluluklarda hem sağlıklı hem de hastalığı olan çocuk ve ergenlerde kullanımı uygun olan 23 maddelik bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Maddeler 0–100 arasında puanlanmaktadır. Sorunun cevabı hiçbir zaman olarak işaretlenmişse ‘100’, nadiren olarak işaretlenmişse ‘75’, bazen olarak işaretlenmişse ‘50’, sıklıkla olarak işaretlenmişse ‘25’, hemen her zaman olarak işaretlenmişse ‘0’ puan almaktadır. Sorulardan alınan bu puanların toplamı işaretlenen madde sayısına bölünür. ÇİYKÖ toplam puanı arttıkça sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır (107). ÇİYKÖ’nün kısa olması, 5–10 dakika gibi bir sürede doldurulabilir olması, farklı yaş grupları ve ebeveyn için ayrı formlarının olması, araştırmacı tarafından uygulanmasının ve puanlamasının kolay olması en önemli özelliklerindedir (107, 108). ÇİYKÖ’nün iç tutarlığının yüksek, geçerli, güvenilir ve duyarlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (106, 108-110). Sekiz ile 12 yaş grubu için hazırlanmış ölçeğin ebeveyn ve çocuk formu bulunmaktadır (EK 1 ve EK 3). Ebeveyn formu bakım veren kişi, çocuk formu ise çalışmaya alınan çocuk tarafından birbirlerinden ayrı ve eş zamanlı olarak doldurulmaktadır. On üç ile 18 yaş grubu için geliştirilmiş olan ölçeğin ebeveyn ve ergen formu bulunmaktadır (EK 2 ve EK 3). Ebeveyn formu bakım veren kişi, ergen formu çalışmaya alınan ergen tarafından birbirlerinden ayrı ve eş zamanlı olarak doldurulmaktadır. Çakın Memik tarafından yapılan geçerlilik güvenilirlik çalışmasında çocuk-ergen ve ebeveyn formları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve doğru orantılı korelasyonlar saptanmıştır (104, 105).

2.2.3. Kanser ve Yaşam Kalitesi

Modern tedavi yöntemleri sonrası çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranları %90'lara yükselmiş olup, tedavi sonrası tam iyileşmeye rağmen kanserin

kendisine veya tedaviye bağı yan etkiler nedeniyle kanserde tedavi sonrası kronik bir süreç başlamaktadır (91).

Kanser hastalığının adı, adının verdiği korku, gelecek kaygısı, hastalık ve tedavi sürecinde yaşanabileceklerin yarattığı stres, hasta ve hasta yakınlarını hiçbir hastalık grubunda olamayacak kadar çok olumsuz etkilemektedir. Kanser, uzun süreli bir stres sebebidir. Tüm ailenin işlevselliği, rol dağılımı, ilişkileri kanserden etkilenir (111).

Kanser tedavisinden sonra, genellikle çocukların tekrar okula gitmek istemediklerini gözlemlenir. Ebeveynlerin de genellikle okulda enfeksiyon kapma riskinden korktukları görülmektedir. Çocuklarının hala savunmasız oldukları düşüncesi sosyal izolasyonun nedeni olabilir. Ebeveynlerce ALL tedavisi almış çocukların ev dışındaki sosyal faaliyetlere katılmalarına genellikle izin verilmez, bu da çocukların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Tedavi sırasında ve sonrasında çoğu çocuk rahatsız edici fiziksel ve duygusal yan etkiler yaşar. Çocukların tedavi sırasında ve sonrasında yaşadıkları zorluklar yaşam kalitesini, sosyal yaşamı ve duygusal durumunu olumsuz yönde etkiler (112). Yapılan çalışmalarda çocukluk çağı kanser tedavisi almış çocukların sağlıklı popülasyona kıyasla yaşam kaliteleri önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır (113, 114).

Kanserin hasta ve ailesinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi hastaların fonksiyonel yeteneklerini, esenliklerini, genel sağlık anlayışlarını geliştirebilecek bakım programlarının seçilmesini sağlayarak, hasta ve ailesinin hastalığa uyumunu ve yaşam kalitesini arttırabilir. Kanser tanısı almış çocuğun ailesinde hastalığın tedavisi boyunca yüksek oranda duygusal sıkıntılar yaşamaktadırlar. Aile, hasta çocuğun bakım ihtiyaçlarını karşılamak için aile hayatında ve günlük yaşamlarında değişiklikler yapmaktadır. Özellikle uzun tedavi süreçlerinden ve komplikasyonlarından dolayı sık sık hastaneye gitmektedirler. Bu nedenle, aile hastalık ve prognoz ile ilgili devam eden belirsizliklerin yanında çocuğun değişen fiziksel durumu, görünümü ve davranışsal tepkileri ile karşı karşıya kalmaktadırlar.

2.2.4. Kanserli Çocuğun Kardeşi Olmak

Çocukluk çağı kanseri, kardeşlerin yüzleşmesi en zor hastalıklardan biridir. Kanser tedavisi sırasında sağlıklı bir kardeş, hasta kardeşin fiziksel ve duygusal acısına, anne ve babanın sıkıntısına tanık olmaktadır. Kanser in doğasında var olan yaşam tehdidini anlayan kardeşler, geleceğin belirsizliğinden rahatsız olabilir. Ayrıca hasta çocuktan ve ebeveynlerinden ani ve uzun süreli ayrılıklara katlanmaları ve aile üyelerinin rol ve sorumluluklarındaki değişikliklerle mücadele etmeleri gerekebilir. Çocukluk çağı kanserinin tanı ve tedavisi ile birlikte ailedeki bu değişiklikler göz önüne alındığında, bu hastalıkların kardeşler için kısa ve uzun vadeli sonuçlarını anlamak önemlidir (115).

Sağlıklı kardeşler için çocukluk çağı kanserinin kısa vadeli sonuçları üzerine yapılan araştırmalar, tedavi süresince bazı kardeşlerin suçluluk, güçsüzlük, yalnızlık, kaygı, depresyon, öfke ve kıskançlık hissettiğini göstermiştir (116, 117). Bazıları zayıf akademik başarı, sosyal ilişkilerde zorluklar, duygudurum bozuklukları ve davranış sorunları sergiler (116, 118). Bazıları ise hasta kardeşine ve ebeveynlerine yardım etme rolünü üstlenir (119). Tepkilerdeki farklılıklara rağmen, kardeşlerin kanser tedavisi sırasında karşılaştıkları zorluklar onları uzun vadeli psikolojik zorluklar için risk altına sokabilir.

Bazı çalışmalarda kardeşlerin uyumla ilgili bir takım zorluklara (örn. depresyon, öfke, kaygı, suçluluk duygusu ve sosyal izolasyon) karşı özellikle savunmasız olduklarını ve hasta çocuğunkine benzer stresle karşılaştıklarını göstermiştir. Kardeşler, kritik çocukluk çağı hastalıkları sırasında tüm aile üyeleri arasında duygusal olarak en gözden kaçan ve en üzülen olarak tanımlanmıştır. (120, 121).

Kanserli çocukların kardeşleri hem değişikliklere uyum sağlamaya çalışmakta hem de ek sorumluluklarla karşılaşmaktadır. Ayrıca ebeveynlerle olan fiziksel ve duygusal ilişkide azalma, korku, öfke, izolasyon, kıskançlık, utanç ve suçluluk gibi duygularla baş etmek zorunda kalmaktadırlar (112). Çalışmaların çoğu kronik hastalığı olan bir kardeşle birlikte büyümenin, önemli oranda duygusal tecrübeler ile sonuçlandığı ve yaşam kalitesini etkileyebildiği gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık %20'sini Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde takipli kronik hastalıkları olan çocuklar oluşturmuş olup kardeşlerinin yaşam

kaliteleri sağlıklı çocukların kardeşlerine kıyasla daha düşük bulunmuştur. Çalışma kronik hastalığı olan çocukların kardeşlerinin fiziksel ve psikolojik etkilenmelerine önem verilmesi gerektiğini önermektedir (122).

Houtzager ve ark. (9) yaptıkları çalışmada kanser tanısı alan çocukların kardeşlerinde tanıdan iki ay sonra yaşam kalitesini ve kardeşlerin başa çıkma yolları ile yaşam kalitesi arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Hastalığın seyri hakkında olumlu düşünceler taşımak anlamına gelen 'kestirimci başa çıkma' stratejisine sahip kardeşlerin duygusal yaşam kalitesinin daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bunun aksine yorumlayıcı başa çıkma stratejisine sahip kardeşlerin duygusal yaşam kalitesinin de düşük olduğu bulunmuştur (9).

2.3. Anksiyete – Depresyon

Anksiyete evrensel bir duygu olup, bireyin kendini güvensiz hissettiği durumlara karşı geliştirdiği doğal bir tepkisidir. Bunaltı, iç sıkıntısı, kaygı ve endişe ile eş anlamlı ve korkuya benzer bir duygudur (123). Depresyon yetişkinlik dönemine özgü bir rahatsızlık olarak düşünülse de son yıllarda çocuk ve ergenlerde hatta bebeklerde bile görülen önemli duygudurum bozukluklarından biridir. Depresyon, biyolojisi, tedaviye verdiği yanıtı, genetiği ve prognozu açısından karmaşık ve heterojenik bir yapı gösteren psikolojik bir durumdur. Depresyon belirtilerinden bazıları; uyku ve iştah bozuklukları, somatik belirtiler, karamsarlık, benliğe ilişkin olumsuz duygular, genel doyumumsuzluk, sevgi ve ilgi kaybı, ağlama nöbetleri, benlik saygısında azalma, olumsuz beklentiler, kendini eleştirme, kendini suçlama, karar vermede güçlükler, motivasyon kaybı, kaçma, çekilme ve intikam düşünceleridir (124).

Anksiyete bozuklukları yaşam boyu yaygınlığı %15-20 olan en yaygın çocukluk psikopatolojilerindendir. Çocukluk çağı anksiyete bozuklukları depresyonla birlikte yüksek komorbidite neden olur. Depresyon çocuklukta daha az yaygın olmasına rağmen (%0,4-2,5) prevalansı ergenlik döneminde hızla artmaktadır. Yüzde 51,7'si kız ve % 50,9'u 12 yaş ve üzeri ergen olmak üzere toplam 25.013 Türk çocuk ve ergende anksiyeteye bağlı bozuklukların yaygınlığının kesitsel bir araştırmada; başka türlü tanımlanmayan anksiyete bozukluğu %36,5, yaygın anksiyete bozukluğu %29 ve sosyal anksiyete bozukluğu %9,7 tespit edilmiştir. Çocukluk çağı başlangıçlı

anksiyete bozuklukları ve depresyon, başka bir anksiyete bozukluğu geliştirmek için risk faktörleri olabilir ve tedavi edilmezse yetişkinliğe devam etme eğilimi gösterebilir. İleriki yaşamda psikososyal, akademik ve işle ilgili sorunlar ve diğer psikiyatrik bozukluklar için artmış risk ile ilişkilidir (125).

Kanserde anksiyete, zarar görme düşüncesi veya acı duygusu ile bağlantılı olarak sürekli yüksek düzeydedir ve sıklıkla günlük hayatı kesintiye uğratır. Kanser vakaları genellikle kanser olup olmadıklarını, ne zaman hastalığa yakalandıklarını, ne zaman ortaya çıkacağını ya da tekrar ortaya çıkıp çıkmayacağını kesin olarak bilmemektedirler. Buna bağlı olarak kişiler gerginlik, sinirlilik ya da üzüntü duygularını sıklıkla yaşar (126, 127).

Ergenlik geçişlerle iç içe geçmiş duygusal, sosyal ve davranışsal değişiklikleri kapsayan kritik bir gelişimsel dönemdir. Çocukluk çağı kanserini atlatmış ergenler, özellikle nörobilişsel ve sosyal engelleri varsa, gelecekle ilgili ek belirsizlik yüküyle ve ebeveynlerine artan bağımlılıkla karşı karşıya kalabilirler. Araştırmalar çocukluk çağı kanserinden kurtulan gençlerin %13-22'sinin yaşadıkları psikolojik sorunları bildirdiğini, anksiyete ve depresyon risklerinin de normal popülasyona göre daha fazla olduğunu göstermektedir (128).

Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ)

Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ), Görmez tarafından Revised children's anxiety and depression scale (RCADS) Türkçe'ye çevrilerek, geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış bir ölçektir (125). Revised children's anxiety and depression scale (RCADS), Chorpita tarafından 1999 yılında, Spence çocuklar için anksiyete ölçeğinin (Spence Children's Anxiety Scale - SCAS) bir revizyonu olarak geliştirilmiştir (16, 129). RCADS, çocuklarda ve ergenlerde DSM-IV'e (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) dayalı anksiyete bozuklukları ve depresyon semptomlarını ölçmek için geliştirilmiş 47 maddeden oluşmaktadır. RCADS, çeşitli çalışmalarda güvenilirliği kanıtlanmış, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve depresyon dahil olmak üzere belirli anksiyete bozukluklarını kapsayan pratik, kullanımı kolay bir ölçektir (129-131). RCADS'da toplam anksiyete ve depresyon, toplam anksiyete olmak üzere iki ana ölçek ve ayrılık anksiyetesi, sosyal fobi, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, genel

anksiyete bozukluğu ve majör depresif bozukluk olmak üzere altı alt ölçek vardır. Ölçekte ayrılık anksiyetesine yedi, sosyal fobiye dokuz, genel anksiyete bozukluğuna altı, panik bozukluğa dokuz, obsesif kompulsif bozukluğa altı ve major depresif bozukluğa 10 madde karşılık gelmektedir. Ölçekte sorular 0-3 arasında puanlanmakta ve '0 = asla, 1 = bazen, 2 = sık sık ve 3 = her zaman' olarak değerlendirilmektedir (125). RCADS için bir skollama programı geliştirilmiş olup, ölçekte verilen 0-3 arasındaki puanlar, yaş ve cinsiyet bilgileri programa girilmektedir. Program tarafından ayrılık anksiyetesi, genel anksiyete, sosyal fobi, panik bozukluk, obsesyon-kompulsiyon, depresyon, total anksiyete ve total anksiyete depresyon için ayrı ayrı T skoru hesaplanmaktadır. Skollama sisteminde T skoru 65 veya daha yüksek puanlar, sınırda klinik eşikteki puanları, 70 veya daha yüksek puanlar, klinik eşğin üzerindeki puanları göstermektedir (129). Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeğinin çocuk ve ebeveyn formu bulunmaktadır (EK 4 ve EK 5). Ebeveyn formu bakım veren kişi, çocuk formu çalışmaya alınan çocuk tarafından birbirlerinden ayrı ve eş zamanlı olarak doldurulmaktadır. Görmez tarafından yapılan geçerlilik güvenilirlik çalışmasında çocuk ve ebeveyn formları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve doğru orantılı korelasyonlar elde edilmiştir (132).

2.4. Psikiyatrik Açıdan Akut Lenfoblastik Lösemi

Akut lenfoblastik lösemi çocukluk çağının en yaygın kanseridir ve dünya çapında çocuklar arasında kanser teşhislerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (133). Kanser tanısı ve tedavi sürecinin hastalar ve aileleri üzerinde belirgin ruhsal etkileri olmaktadır. Kanser tanısı alan hastaların yaklaşık %50'sinde psikiyatrik belirtiler görülmektedir. Psikiyatrik belirtilerin büyük çoğunluğu uyum bozukluğu, depresyon, anksiyete bozukluğu ve deliryum olarak karşımıza çıkmaktadır. Yirmi çocuk ve ebeveynleri ile yapılan bir çalışmada, kanser tanısı ile izlenen çocukların 11'inde tanıdan hemen sonra depresyon ve anksiyete belirtileri görülmüştür (134). ALL tanısı almış 30 çocuk ile yapılan bir çalışmada çocukların %90'ında psikolojik bozukluk saptanmış olup yaklaşık üç çocuktan biri ICD-9'a (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) göre psikiyatrik tanı almıştır (135).

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi alan çocuklar duygusal işleyişini etkileyebilecek birden fazla kemoterapötik ajana maruz kalmaktadırlar. Özellikle ALL tedavisinin önemli bir bileşeni olan kortikosteroidler, ruh halini, davranışı ve bilişsel düzeyi etkilemektedir (136). Kemoterapi ve radyoterapi sonrası ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Bazı hastalarda tedavilerin bir yan etkisi olarak görülen alopesi ciddi ruhsal sorunlar yaratabilmektedir. Kemoterapinin doğrudan etkilerine bağlı psikiyatrik bozukluklar da görülebilmektedir (134).

Kraniyal radyasyon tedavisinin kullanımının artmasıyla birlikte, ALL tedavisi sonrası hayatta kalanların sıklıkla uzun vadeli ve günlük yaşamlarını olumsuz etkileyen nörobilişsel hastalıklar yaşayabilirler. Yapılan bir çalışmada kraniyal radyoterapi alan hastalarda daha yüksek sıklıkta dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) belirtilerinin görülmesine rağmen tek başına kemoterapi alan hastaların da DEHB belirtileri yaşadığını göstermiştir (137). Akut lenfoblastik lösemi tedavisi alan çocukların %21,7'sinde depresyonun kemoterapi tedavisinin ilk yılı boyunca kalıcı olduğu bildirilmiştir (136). Davranışsal ve duygusal sorunların kalıcı olması nörobilişsel yetenekler, eğitim, istihdam, ilişkiler ve ebeveynlik gibi işlevsel ve psikososyal alanlarda olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (138).

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi almış çocukların hafıza, bilişsel seviye ve organizasyon becerileri dahil olmak üzere yürütücü işlev bozukluğuna daha fazla sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bilişsel yetenekler, çocukların ebeveyn taleplerine uyması için önemlidir ve bu seviyedeki eksiklikler, ebeveynler tarafından meydan okuyan davranışlar olarak algılanıp olumsuz etkileşimlere neden olabilmektedir. Yürütücü işlev bozukluğunun ALL'den kurtulan ergenlerde, ebeveyn-çocuk çatışmasına katkıda bulunabilecek duygusal problemlerle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (139).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Şubat 2020 ve Nisan 2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ALL tanısı alarak tedavi görmüş, 8-18 yaş arası 50 çocuk ve yine benzer yaş grubundaki kardeşleri dahil edildi. Kontrol grubu olarak yine benzer yaş grubundaki herhangi akut veya kronik hastalığı olmayan 50 çocuk dahil edildi. Çalışmaya katılan çocuklara ve ebeveynlerine çalışmanın amacı anlatıldı. Tüm katılımcılar tarafından bilgilendirme ve onam formu doldurulduktan sonra katılımcıların yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Hasta, kardeş ve kontrol grubundaki çocuklara Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği Çocuk Formu ve Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği formları verilerek katılımcılar tarafından dolduruldu. Hasta ve kontrol grubunun ebeveynlerine ise çocuklarının yaşam kalitelerini ve depresyon-anksiyete düzeyleri değerlendirmeleri için Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği Ebeveyn Formu, Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Ebeveyn Formu verilerek katılımcılar tarafından doldurulması sağlandı (EK 1-5).

Çalışma için, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25.02.2020 tarihli ve 05 nolu karar ile onay alındı.

Uygulanan materyaller ile ALL tedavisi gören hastalar, aynı sosyo-demografik ortamı paylaşan kardeşleri ve kontrol grubundaki çocukların yaşam kalitesi ve anksiyete-depresyon düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Yaşam kalitesi ile anksiyete-depresyon düzeyleri ile arasındaki ilişki araştırıldı.

Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)

Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) 2-18 yaşları arasındaki çocukların fiziksel ve psikososyal yaşamlarını hastalıktan bağımsız olarak değerlendiren ve araştırmalarda sıklıkla kullanılan genel bir yaşam kalitesi ölçeğidir (104, 105). "Pediatric quality of life inventory (PedsQL)" 1999 yılında Varni tarafından geliştirilmiş olup, Çakın Memik tarafından 8-18 yaş grupları için Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış ve Türkçe'ye "Çocuklar İçin Yaşam

Kalitesi Ölçeği” adıyla çevrilmiştir (104-106). Dünya Sağlık Örgütü’nün tanımladığı sağlıklılık halinin özellikleri olan fiziksel sağlık, duygusal ve sosyal işlevsellik alanlarını sorgulamaktadır. Bunun yanında okul işlevselliği de sorgulanmaktadır. Puanlama üç alanda yapılmaktadır. İlk olarak fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), ikinci olarak duygusal, sosyal ve okul işlevselliğini değerlendiren maddelerin puan hesaplanmasından oluşan psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) ve üçüncü olarak ölçek toplam puanı (ÖTP) hesaplanmaktadır. Genel yaşam kalitesi ölçeklerinden olan ÇİYKÖ okul ve hastane gibi geniş topluluklarda hem sağlıklı hem de hastalığı olan çocuk ve ergenlerde kullanımı uygun olan 23 maddelik bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Maddeler 0–100 arasında puanlanmaktadır. Sorunun cevabı hiçbir zaman olarak işaretlenmişse ‘100’, nadiren olarak işaretlenmişse ‘75’, bazen olarak işaretlenmişse ‘50’, sıklıkla olarak işaretlenmişse ‘25’, hemen her zaman olarak işaretlenmişse ‘0’ puan almaktadır. Sorulardan alınan bu puanların toplamı işaretlenen madde sayısına bölünür. ÇİYKÖ toplam puanı arttıkça sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır (107). ÇİYKÖ’nün kısa olması, 5–10 dakika gibi bir sürede doldurulabilir olması, farklı yaş grupları ve ebeveyn için ayrı formlarının olması, araştırmacı tarafından uygulanmasının ve puanlamasının kolay olması en önemli özelliklerindedir (107, 108). ÇİYKÖ’nün iç tutarlığının yüksek, geçerli, güvenilir ve duyarlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (106, 108-110). Sekiz ile 12 yaş grubu için hazırlanmış ölçeğin ebeveyn ve çocuk formu bulunmaktadır (EK 1 ve EK 3). Ebeveyn formu bakım veren kişi, çocuk formu ise çalışmaya alınan çocuk tarafından birbirlerinden ayrı ve eş zamanlı olarak doldurulmaktadır. On üç ile 18 yaş grubu için geliştirilmiş olan ölçeğin ebeveyn ve ergen formu bulunmaktadır (EK 2 ve EK 3). Ebeveyn formu bakım veren kişi, ergen formu çalışmaya alınan ergen tarafından birbirlerinden ayrı ve eş zamanlı olarak doldurulmaktadır. Çakın Memik tarafından yapılan geçerlilik güvenilirlik çalışmasında çocuk-ergen ve ebeveyn formları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve doğru orantılı korelasyonlar saptanmıştır (104, 105).

Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ)

Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ), Görmez tarafından Revised children’s anxiety and depression scale (RCADS) Türkçe’ye çevrilerek,

geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış bir ölçektir (125). Revised children's anxiety and depression scale (RCADS), Chorpita tarafından 1999 yılında, Spence çocuklar için anksiyete ölçeğinin (Spence Children's Anxiety Scale - SCAS) bir revizyonu olarak geliştirilmiştir (16, 129). RCADS, çocuklarda ve ergenlerde DSM-IV'e (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) dayalı anksiyete bozuklukları ve depresyon semptomlarını ölçmek için geliştirilmiş 47 maddeden oluşmaktadır. RCADS, çeşitli çalışmalarda güvenilirliği kanıtlanmış, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve depresyon dahil olmak üzere belirli anksiyete bozukluklarını kapsayan pratik, kullanımı kolay bir ölçektir (129-131). RCADS'da toplam anksiyete ve depresyon, toplam anksiyete olmak üzere iki ana ölçek ve ayrılık anksiyetesi, sosyal fobi, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, genel anksiyete bozukluğu ve majör depresif bozukluk olmak üzere altı alt ölçek vardır. Ölçekte ayrılık anksiyetesine yedi, sosyal fobiye dokuz, genel anksiyete bozukluğuna altı, panik bozukluğa dokuz, obsesif kompulsif bozukluğa altı ve major depresif bozukluğa 10 madde karşılık gelmektedir. Ölçekte sorular 0-3 arasında puanlanmakta ve '0 = asla, 1 = bazen, 2 = sık sık ve 3 = her zaman' olarak değerlendirilmektedir (125). RCADS için bir skorum programı geliştirilmiş olup, ölçekte verilen 0-3 arasındaki puanlar, yaş ve cinsiyet bilgileri programa girilmektedir. Program tarafından ayrılık anksiyetesi, genel anksiyete, sosyal fobi, panik bozukluk, obsesyon-kompulsiyon, depresyon, total anksiyete ve total anksiyete depresyon için ayrı ayrı T skoru hesaplanmaktadır. Skorum sisteminde T skoru 65 veya daha yüksek puanlar, sınırda klinik eşikteki puanları, 70 veya daha yüksek puanlar, klinik eşğin üzerindeki puanları göstermektedir (129). Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeğinin çocuk ve ebeveyn formu bulunmaktadır (EK 4 ve EK 5). Ebeveyn formu bakım veren kişi, çocuk formu çalışmaya alınan çocuk tarafından birbirlerinden ayrı ve eş zamanlı olarak doldurulmaktadır. Görmez tarafından yapılan geçerlilik güvenilirlik çalışmasında çocuk ve ebeveyn formları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve doğru orantılı korelasyonlar elde edilmiştir (132).

İstatiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Software for Windows, Version 21.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Nitel değişkenlere ait özet değerler frekans ve yüzde, nicel değişkenlerde ise ortalama±standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak gösterildi.

Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan değişkenlerde iki grup karşılaştırılması Mann-Whitney U Testi ile yapıldı. Normal dağılmayan üç ve daha fazla sayıda grup için karşılaştırmalar Kruskal-Wallis Testi ile gerçekleştirildi. Kruskal-Wallis Testi sonucunda anlamlı fark bulunan değişkenler için grupların ikili karşılaştırmaları Dunn Testi ile yapıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki Ki-Kare analizleri ile değerlendirildi.

Nicel değişkenler arasındaki ilişki ise Spearman Korelasyon Analizi ile araştırıldı. Analiz sonucu $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda ALL tanısıyla tedavi görmüş ve remisyonda olan 8-18 yaş aralığındaki 50 hasta ve benzer yaş grubundaki 50 kardeşi alındı. Kontrol grubu ise çalışma grubundaki katılımcıların aynı yaş aralığında olan 50 sağlıklı çocuk ile oluşturuldu.

Demografik Özellikler

Hasta grubunun 28'i (%56) kız, 22'si (%44) erkek, kardeş grubunun 30'u (%60) kız, 20'si (%40) erkek, kontrol grubunun ise 28'i (%56) kız, 22'si (%44) erkekti. Hasta grubunun yaşı $11,8 \pm 2,9$ yıl (medyan 12,0 yıl), kardeş grubunun $12,3 \pm 2,9$ yıl (medyan 12,0 yıl), kontrol grubunun ise $12,8 \pm 2,9$ yıl (medyan yıl 13,5) olarak saptandı. Cinsiyet ve yaş açısından her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Hasta, kardeş ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş özellikleri Tablo 4.1'de gösterildi.

Tablo 4.1.Hasta, kardeş ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş özellikleri

	Hasta grubu (n=50)	Kardeş grubu (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	<i>p değeri*</i>
Yaş (yıl)	$11,8 \pm 2,9$	$12,3 \pm 2,9$	$12,8 \pm 2,9$	0,202
Cinsiyet (kız/erkek)	28/22	30/20	28/22	0,896

*Kruskal-Wallis Testi, $p < 0,05$ anlamlı

Yaşam Kalitesi Ölçeklerinin Değerlendirilmesi

Gruplar fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) ve ölçek toplam puanı (ÖTP) açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunun fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP) ortalaması $83,03 \pm 16,99$, kardeş grubunun $86,09 \pm 13,15$, kontrol grubunun ise $84,59 \pm 13,25$ olarak belirlendi. Fiziksel sağlık

toplam puanı (FSTP) açısından her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.738$). Hasta grubunun psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) ortalaması $82,43\pm 12,69$, kardeş grubunun $87,46\pm 12,69$, kontrol grubunun ise $81,37\pm 14,1$ olup hasta ve kontrol grubunun psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) kardeş grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.012$). Hasta grubunun ölçek toplam puanı (PSTP) ortalaması $82,51\pm 12,1$, kardeş grubunun $87,04\pm 11,98$, kontrol grubunun ise $82,46\pm 12,96$ olup hasta ve kontrol grubunun ölçek toplam puanı (PSTP) kardeş grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.040$). Yaşam kalitesi ölçeklerinin değerlendirilmesi Tablo 4.2’de gösterildi.

Tablo 4.2. Yaşam kalitesi ölçeklerinin değerlendirilmesi

		ortalama \pm standart sapma	medyan	<i>p</i> değeri*
FSTP	Hasta	83.03 \pm 16.99	89.05	0.738
	Kardeş	86.09 \pm 13.15	89.05	
	Kontrol	84.59 \pm 13.25	87.5	
PSTP	Hasta	82.43 \pm 12.69	83.3	0.012
	Kardeş	87.46 \pm 12.69	91.6	
	Kontrol	81.37 \pm 14.1	85.8	
ÖTP	Hasta	82.51 \pm 12.1	84.7	0.040
	Kardeş	87.04 \pm 11.98	90.75	
	Kontrol	82.46 \pm 12.96	85.8	

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı, PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı, ÖTP: Ölçek toplam puanı, *Kruskal-Wallis testi, $p<0,05$ anlamlı

Her üç gruptaki çocukların yaşam kalitesi ölçekleri, cinsiyete göre karşılaştırıldığında; üç grupta da anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Yaşam kalitesi ölçeklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Hasta medyan (kız/erkek)	P değeri*	Kardeş medyan (kız/erkek)	p değeri*	Kontrol medyan (kız/erkek)	p değeri*
FSTP	92,1/85,9	0,293	90,6/85,9	0,976	85,9/937	0,219
PSTP	82,4/88,3	0,624	91,6/92,4	0,811	85,0/86,6	0,323
ÖTP	84,7/85,2	0,992	92,8/90,2	0,858	85,2/88,5	0,273

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı, PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı, ÖTP: Ölçek toplam puanı, * Mann Whitney U testi, $p < 0,05$ anlamlı

Hasta ve kontrol grubunun yaşam kalitesi ve anksiyete-depresyon düzeylerini değerlendirmeleri için ebeveynlere verilen formların %77'sini anneler, %23'ünü ise babalar tarafından dolduruldu. Hasta grubunda 43 (%86) anne, yedi (%14) baba, kontrol grubunda 34 (%68) anne, 16 (%32) baba formu doldurmuştu ve gruplar arasında istatistiksel açılarından anlamlı farklılık görülmedi ($p = 0,057$).

Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği (ÇİYKÖ) ebeveyn formları (EK 3) değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) ve ölçek toplam puanı (ÖTP) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Yaşam kalitesi ölçekleri ebeveyn verilerinin değerlendirilmesi Tablo 4.4'te gösterildi.

Tablo 4.4. Yaşam kalitesi ölçekleri ebeveyn verilerinin değerlendirilmesi

		ortalma±standart sapma	Medyan	p değeri*
	Hasta ebeveyni	80,5±20,4	85,9	
FSTP	Kontrol ebeveyni	83,3±13,9	85,9	0,085
	Hasta ebeveyni	81,1±16,6	85,8	
PSTP	Kontrol ebeveyni	81,3±13,6	86,6	0,167
	Hasta ebeveyni	80,7±17,6	86,3	
ÖTP	Kontrol ebeveyni	82,0 ±12,8	87,4	0,089

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı, PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı, ÖTP: Ölçek toplam puanı, *Kruskal-Wallis testi, $p < 0,05$ anlamlı

Anksiyete ve Depresyon Ölçeklerinin Değerlendirilmesi

Depresyon ve anksiyete düzeyleri Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ) ile değerlendirildi (EK 4). Ölçek ile ayrılık anksiyetesi, genel anksiyete, sosyal fobi, panik bozukluk, obsesyon-kompulsiyon, depresyon, total anksiyete ve total anksiyete depresyon alanlarında T skorları elde edildi. Hasta grubunun total anksiyete ve depresyon puanı (TADP) ortalaması $40,2 \pm 11,9$ (medyan 37), kardeş grubunda $38,3 \pm 12,5$ (medyan 35), kontrol grubunda ise $41,2 \pm 10,5$ (medyan 37,5) olarak hesaplandı. Ancak tabloda belirtildiği üzere, ayrılık anksiyetesi, genel anksiyete, sosyal fobi, panik bozukluk, obsesyon-kompulsiyon, depresyon, total anksiyete ve total anksiyete depresyon alanlarında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$). Anksiyete ve depresyon ölçeklerinin değerlendirilmesi Tablo 4.5'te gösterildi.

Tablo 4.5.Anksiyete ve depresyon ölçeklerinin değerlendirilmesi

		ortalama \pm standart sapma	medyan	<i>p</i> değeri*
Ayrılık anksiyetesi	Hasta	48,2 \pm 10,1	47	0,116
	Kardeş	47,1 \pm 11,1	44,5	
	Kontrol	49,5 \pm 8,7	50	
Genel anksiyete	Hasta	38,8 \pm 9,7	36	0,154
	Kardeş	37,4 \pm 9,7	34,5	
	Kontrol	39,7 \pm 8,3	37	
Panik	Hasta	46,3 \pm 11,0	43	0,109
	Kardeş	45,8 \pm 10,8	42	
	Kontrol	48,9 \pm 9,9	48	
Sosyal fobi	Hasta	37,4 \pm 10,3	35	0,358
	Kardeş	35,9 \pm 10,7	33	
	Kontrol	37,88 \pm 9,97	35	
Obsesyon- kompulsiyon	Hasta	43,7 \pm 11,0	43	0,397
	Kardeş	40,3 \pm 8,8	37,5	
	Kontrol	42,1 \pm 9,8	40	
Depresyon	Hasta	42,4 \pm 11,3	39,5	0,091
	Kardeş	40,4 \pm 10,5	38	
	Kontrol	43,4 \pm 10,1	43	
TAP	Hasta	40,4 \pm 11,6	37,5	0,140
	Kardeş	38,5 \pm 12,0	34	
	Kontrol	41,1 \pm 10,1	38	
TADP	Hasta	40,2 \pm 11,9	37	0,099
	Kardeş	38,3 \pm 12,5	35	
	Kontrol	41,2 \pm 10,5	37,5	

TAP: Total anksiyete puanı, TADP: Total anksiyete-depresyon puanı, *Kruskal-Wallis testi, $p < 0,05$ anlamlı

Her üç gruptaki çocukların anksiyete-,depresyon ölçekleri, cinsiyete göre karşılaştırıldı. Hasta grubunun sosyal fobi puanı kızlarda meydan 31.5, erkeklerde medyan 37, kardeş grubunun sosyal fobi puanı kızlarda medyan 31, erkeklerde 37.5, kontrol grubunun sosyal fobi puanı kızlarda medyan 35, erkeklerde medyan 39 olarak hesaplandı. Hasta ve kardeş grubunda erkeklerin kızlara göre sosyal fobi puanları anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Ancak ayrılık anksiyetesi, genel anksiyete, panik bozukluk, obsesyon-kompulsiyon, depresyon, total anksiyete ve total anksiyete depresyon alanlarında her üç grupta, cinsiyete göre anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6.Anksiyete ve depresyon ölçeklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

	Hasta	*p	Kardeş	*p	Kontrol	*p
	medyan	değeri	medyan	değeri	medyan	değeri
	(kız/erkek)		(kız/erkek)		(kız/erkek)	
Ayrılık Anksiyetesi	43/48	0,058	43,5/48	0,050	49/50	0,481
Genel anksiyete	35/36	0,273	34/37,5	0,499	37/38	0,604
Panik	40/44	0,163	42/44	0,169	47/48,5	0,930
Sosyal fobi	31,5/37	0,006	31/37,5	0,047	35/39	0,342
Obsesyon-kompulsiyon	39,5/43	0,845	36,5/40,5	0,190	40/39	0,860
Depresyon	39,5/39,5	0,313	36/41	0,218	40/45,5	0,475
TAP	35/39,5	0,127	33,5/38	0,106	38/38	0,695
TADP	36/39	0,233	33/39	0,168	37,5/37,5	0,777

TAP: Total anksiyete puanı, TADP: Total anksiyete-depresyon puanı, *Mann Whitney U testi, $p<0,05$ anlamlı.

Çocuklarda anksiyete ve depresyon ölçeği ebeveyn formları (EK 5) değerlendirildiğinde hasta ebeveyni sosyal fobi puan ortalaması $40,8 \pm 10,5$ (medyan 38), kontrol ebeveyni sosyal fobi puan ortalaması $45,1 \pm 8,8$ (medyan 44,5) olarak hesaplandı. Hasta grubunun sosyal fobi puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,05$). Ayrılık anksiyetesi, genel anksiyete, panik bozukluk, obsesyon-kompulsiyon, depresyon, total anksiyete ve total anksiyete depresyon alanlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Anksiyete ve depresyon ölçekleri ebeveyn verilerinin değerlendirilmesi Tablo 4.7’de gösterildi.

Tablo 4.7. Anksiyete ve depresyon ölçekleri ebeveyn verilerinin değerlendirilmesi

		ortalama±standart sapma	medyan	<i>p</i> <i>değeri*</i>
Ayrılık	Hasta ebeveyni	50,6±11,3	48	
Anksiyetesi	Kontrol ebeveyni	52,5±10,7	49,5	0,608
Genel	Hasta ebeveyni	48, 8±12,4	45,5	
anksiyete	Kontrol ebeveyni	49,9±9,3	47,5	0,133
Panik	Hasta ebeveyni	53,5 ±12,9	48,5	
	Kontrol ebeveyni	57,2 ±13,9	54,5	0,676
Sosyal fobi	Hasta ebeveyni	40,8 ±10,5	38	
	Kontrol ebeveyni	45,1 ±8,8	44,5	0,021
Obsesyon-	Hasta ebeveyni	52,4 ±10,0	50	
kompülsiyon	Kontrol ebeveyni	55,4 ±10,4	58	0,109
Depresyon	Hasta ebeveyni	51,8 ±12,7	48	
	Kontrol ebeveyni	51,9 ±10,4	50	0,426
TAP	Hasta ebeveyni	47,7 ±12,9	44	
	Kontrol ebeveyni	51,1 ±11,3	48,5	0,106
TADP	Hasta ebeveyni	48,5 ±12,8	45	
	Kontrol ebeveyni	51,6 ±11,2	48	0,144

TAP: Total anksiyete puanı, TADP: Total anksiyete-depresyon puanı,*Kruskal-Wallis testi, $p < 0,05$ anlamlı.

Her üç grubun yaşam kalitesi ölçekleri (FSTP, PSTP, ÖTP) ile depresyon ve anksiyete puanları (TAP, TADP) arasındaki ilişki, “Spearman Korelasyon Testi” ile incelendi. Hasta grubunda fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP), ölçek toplam puanı (ÖTP), total anksiyete puanı (TAP) ve total anksiyete depresyon puanı (TADP) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Yaşam kalitesi ölçeklerinden fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP), ölçek toplam puanı (ÖTP) arasında pozitif korelasyon saptandı. Yine total anksiyete puanı (TAP) ve total anksiyete depresyon puanı (TADP) arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak yaşam kalitesi ölçekleri (FSTP, PSTP, ÖTP) ve anksiyete-depresyon ölçekleri (TAP, TADP) arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Bu bulgulara göre, hasta grubundaki çocukların fiziksel sağlıkları arttıkça psikososyal sağlıklarının da olumlu yönde etkilendiği, fiziksel sağlık ve psikososyal sağlık puanları arttıkça ölçek toplam puanının arttığı, toplam anksiyete puanı ve toplam anksiyete-depresyon puanının azaldığı görüldü ($p<0,05$). Yaşam kaliteleri arttıkça anksiyete ve depresyon düzeylerinin azaldığı, toplam anksiyete puanı arttıkça toplam anksiyete-depresyon puanlarının arttığı görülmüştür ($p<0,05$). Sonuçlar Tablo 4.8’de verildi.

Tablo 4.8. Hasta grubunun yaşam kalitesi, depresyon-anksiyete ölçeklerinin karşılaştırılması

		FSTP	PSTP	ÖTP	TAP
PSTP	r	0.400			
	p^*	0.004			
ÖTP	r	0.790	0.841		
	p^*	<0.001	<0.001		
TAP	r	-0.456	-0.725	-0.699	
	p^*	0.001	<0.001	<0.001	
TADP	r	-0.451	-0.704	-0.684	0.985
	p^*	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı, PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı, ÖTP: Ölçek toplam puanı, TAP: Total anksiyete puanı, TADP: Total anksiyete-depresyon puanı, *Spearman Korelasyon Testi, $p < 0,05$ anlamlı.

Kardeş grubunda fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP), ölçek toplam puanı (ÖTP), total anksiyete puanı (TAP) ve total anksiyete depresyon puanı (TADP) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Yaşam kalitesi ölçeklerinden fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP), ölçek toplam puanı (ÖTP) arasında pozitif korelasyon saptandı. Yine total anksiyete puanı (TAP) ve total anksiyete depresyon puanı (TADP) arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak yaşam kalitesi ölçekleri (FSTP, PSTP, ÖTP) ve anksiyete-depresyon ölçekleri (TAP, TADP) arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Bu bulgulara göre, kardeş grubundaki çocukların fiziksel sağlıkları arttıkça psikososyal sağlıklarının da olumlu yönde etkilendiği, fiziksel sağlık ve psikososyal sağlık puanları arttıkça ölçek toplam puanının arttığı, toplam anksiyete puanı ve toplam anksiyete-depresyon puanının azaldığı görüldü ($p<0,05$). Yaşam kaliteleri arttıkça anksiyete ve depresyon düzeylerinin azaldığı, toplam anksiyete puanı arttıkça toplam anksiyete-depresyon puanlarının arttığı görülmüştür ($p<0,05$). Sonuçlar Tablo 4.9’da verildi.

Tablo 4.9. Kardeş grubunun yaşam kalitesi, depresyon-anksiyete ölçeklerinin karşılaştırılması

		FSTP	PSTP	ÖTP	TAP
PSTP	r	0.696			
	p^*	<0.001			
ÖTP	r	0.885	0.942		
	p^*	<0.001	<0.001		
TAP	r	-0.686	-0.787	-0.803	
	p^*	<0.001	<0.001	<0.001	
TADP	r	-0.732	-0.819	-0.845	0.983
	p^*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı, PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı, ÖTP: Ölçek toplam puanı, TAP: Total anksiyete puanı, TADP: Total anksiyete-depresyon puanı, , *Spearman Korelasyon Testi, $p < 0,05$ anlamlı

Kontrol grubunda fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP), ölçek toplam puanı (ÖTP), total anksiyete puanı (TAP) ve total anksiyete depresyon puanı (TADP) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Yaşam kalitesi ölçeklerinden fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP), ölçek toplam puanı (ÖTP) arasında pozitif korelasyon saptandı. Yine total anksiyete puanı (TAP) ve total anksiyete depresyon puanı (TADP) arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak yaşam kalitesi ölçekleri (FSTP, PSTP, ÖTP) ve anksiyete-depresyon ölçekleri (TAP, TADP) arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Bu bulgulara göre, kontrol grubundaki çocukların fiziksel sağlıkları arttıkça psikososyal sağlıklarının da olumlu yönde etkilendiği, fiziksel sağlık ve psikososyal sağlık puanları arttıkça ölçek toplam puanının arttığı, toplam anksiyete puanı ve toplam anksiyete-depresyon puanının azaldığı görüldü ($p < 0,05$). Yaşam kaliteleri arttıkça anksiyete ve depresyon düzeylerinin azaldığı, toplam anksiyete puanı arttıkça toplam anksiyete-depresyon puanlarının arttığı görülmüştür ($p < 0,05$). Sonuçlar Tablo 4.10'da verildi.

Tablo 4.10. Kontrol grubunun yaşam kalitesi, depresyon-anksiyete ölçeklerinin karşılaştırılması

		FSTP	PSTP	ÖTP	TAP
PSTP	r	0.706			
	p^*	<0.001			
ÖTP	r	0.864	0.962		
	p^*	<0.001	<0.001		
TAP	r	-0.659	-0.758	-0.781	
	p^*	<0.001	<0.001	<0.001	
TADP	r	-0.628	-0.769	-0.778	0.980
	p^*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı, PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı, ÖTP: Ölçek toplam puanı, TAP: Total anksiyete puanı, TADP: Total anksiyete-depresyon puanı, , *Spearman Korelasyon Testi, $p < 0,05$ anlamlı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ALL tedavisi almış çocukların ve kardeşlerinin tedavi sonrası dönemde depresyon-anksiyete ve yaşam kalitesi değerlendirilmiş ve sonuçlar sağlıklı çocuklarla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya toplam 150 çocuk katıldı. Bunlardan ALL tedavisini tamamlamış 50 çocuk hasta grubunu, hasta grubunun kardeşleri olan 50 çocuk kardeş grubunu, herhangi aktif veya kronik hastalığı olmayan 50 çocuk ise sağlam grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınan tüm çocuklar 8-18 yaş aralığında olup, hasta grubunun yaşı medyan 12 yıl, kardeş grubunun yaşı medyan 12 yıl, kontrol grubunun yaşı ise medyan yıl 13,5 bulundu. Hasta grubunun 28'i (%56) kız, 22'si (%44) erkek, kardeş grubunun 30'u (%60) kız, 20'si (%40) erkek, kontrol grubunun ise 28'i (%56) kız, 22'si (%44) erkek olup, cinsiyet ve yaş açısından her 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Yaşam kalitesi ve anksiyete-depresyon düzeyleri ile ilgili tüm çalışmaların sonuçlarında olduğu gibi çocukluk çağı ALL tedavisi almış çocuklarla yapılan bu tarz çalışmaların sonuçlarında da çelişkili sonuçlar gözlenmektedir. Ancak çoğu çalışma, çocukluk çağı ALL'sinden sağ kalanlarda kontrollere kıyasla eşit veya daha düşük yaşam kalitesi gösterilmiştir (140, 141). Fransa'da yapılan 10 yıllık deneyimin paylaşıldığı, çok merkezli kohort çalışmasında lösemi tedavisi almış çocukların sağlıklı Fransız popülasyonuna göre yaşam kalitelerinin düşük olduğu görülmüştür. Hasta grubu içinde yaşam kalitesi açısından en dezavantajlı topluluğun ise sosyoekonomik olarak kötü durumda ve sağlık hizmeti aldığı kuruluşa uzak mesafede yaşayanlar olduğu bu çalışmada saptanmıştır (114).

Meeske ve ark. (142) 8-18 yaş aralığındaki 86 çocukluk çağı kanseri tanısı almış (%36'sını lösemi hastalarının oluşturduğu) hastalarla yaptığı çalışmada, çocukların Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçeğinden (Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales, PedsQL) aldıkları toplam puan 81.4'tür ve ölçekten alınabilecek en yüksek puanın 100 olduğu ve puan arttıkça yaşam kalitesinin arttığı düşünüldüğünde çocukların yaşam kalitelerinin iyi düzeyde olduğu belirlenmiştir. Çocukların ölçek toplam puanı, fiziksel ve psikososyal alanlardan aldıkları puanlar ile genel sağlık durumları arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır (142).

Tayvan'da yapılan ve ALL tedavisi almış çocuklar ile beyin tümörü tedavisi almış çocukların yaşam kalitesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ALL tedavisi alan

çocukların yaşam kalitelerinin beyin tümörü tedavisi alan çocuklara göre anlamlı düzeyde daha iyi olduğu saptanmıştır. Çocukların koruyucu mekanizmaları, sosyal destekleri ve başa çıkma mekanizmalarının güçlülüğü ile yaşam kaliteleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır (143).

Maartje S. Gordijn ve ark. (144) çalışmasında ise ALL tedavisi sonrası hayatta kalan çocukların uyku sorunları, yorgunluk, depresyon düzeyleri ve yaşam kalitesi sağlıklı Hollandalı çocuklar ile karşılaştırılmış ve ALL tedavisi sonrası hayatta kalan çocukların yaşam kalitesinin daha yüksek olduğu, daha az yorgun oldukları ve depresyon semptomlarının daha az olduğu bildirilmiştir. Bu durumu yazarlar, kansere karşı zafer kazanılmış olsa da aileler çocuklarına aşırı özenlerini devam ettiriyor olabilmelerine ve çocukların başa çıkma mekanizmalarını devreye sokarak kendilerini normal toplumla eşitleme çabası içinde olabilmelerine bağlamışlardır. Bazı hastaların ise toplumda ‘arzu edilen’ cevapları verdiğini kabul etmişlerdir (144).

Pemberger ve ark. (145) çalışmasında çocukluk çağı kanserlerinden kurtulan (%45’ini lösemi ve Hodgkin dışı lenfoma hastalarının oluşturduğu) 78 çocuğun, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük düzeyde depresif, ancak daha yüksek kaygı belirtileri gösterme eğiliminde oldukları saptandı. Çalışma sonuçlarında izlenen iyilik halinin aksine, kişisel olumsuz düşünceler düşük depresyon/yüksek kaygı ikilemini açıkladığını savunmuşlardır (145).

Kanseri atlatan çocuklarda yaşam kalitesindeki iyi sonuçları geçmiş kanser deneyiminin bugüne yansıyan etkileri olarak görebiliriz. Bu etkilerden ilki, çocuğun başa çıkma mekanizması olabilir. Çocuğun iç normalindeki değişiklikler, yaşamını tehdit eden kansere göre ‘hafif’ kabul edilen fiziksel veya psikolojik belirtileri en aza indirebilir. Bu fenomen “tepki kayması” veya “çerçeveleme” olarak da tanımlanmıştır. Bazı hastalardaki iyi yaşam kalitesi bulguları, kanser deneyiminin hayata bakıştaki pozitif değişikliklerle ilişkilendirilebilir. Hayatta olmanın daha iyi anlaşılmasına ve mevcut sağlık durumundaki olası bozuklukların daha az önemli olduğunu düşünmeye yol açabilir. Kanserli çocuklarda tanımlanan diğer bir baş etme tarzı ise inkar, savunmacı olma, küçümseme ve kaçınmayı içeren “baskııcı adaptif tarz”dır. Kanserli çocukların genel olarak semptomları eksik bildirme eğilimi

olabilmektedir. Ayrıca, çocukluk çağı kanserinden kurtulanların sosyal olarak arzu edilen yanıtları vermeye daha istekli oldukları öne sürülmüştür (145, 146).

Çalışmamızda kullanılan ölçeklerden biri olan çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği (ÇİYKÖ), 2005 yılında Çakın Memik tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ve araştırmalarda sıklıkla kullanılan genel bir yaşam kalitesi ölçeğidir (104-106). ÇİYKÖ'nün güvenilirliğini değerlendirmede iç tutarlık çalışması yapılmış, Cronbach alfa katsayısı 0.93 bulunmuş, iç tutarlığının yüksek, geçerli, güvenilir ve duyarlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (106, 108-110). Yine ülkemizde ÇİYKÖ kullanılarak akut ve kronik hastalık tanısı mevcut çocukların yaşam kalitelerinin değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan öne çıkanlardan bazıları; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarla yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrolle göre yaşam kaliteleri anlamlı düşük saptanmıştır (147). İşeme bozukluğu saptanan 5-18 yaş arası çocukların dahil edildiği bir çalışmada, 8-12 yaş aralığındaki çocukların yaşam kalitesi 5-7 yaş aralığındaki çocuklara göre anlamlı düşük saptanmıştır (148). Tip 1 diabetes mellitus tanılı çocukların yaşam kalitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, sağlıklı kontrollere kıyasla yaşam kalitelerinde bir fark saptanmamıştır (149).

Çalışmamızda çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği (ÇİYKÖ) ebeveyn formları (EK 3) değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) ve ölçek toplam puanı (ÖTP) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Eiser ve ark. (150) tarafından İngiltere'de beş merkezde yapılan ve çocukluk çağı kanser tanısı alan hastaların yaşam kaliteleri anneleri tarafından değerlendirilmiş ve sağlıklı popülasyona göre yaşam kalitelerinin önemli ölçüde düşük olduğu belirtilmiştir (150). Türkiye'nin sosyodemografik ve kültürel özellikleri sadece kanser atlatan çocukların ebeveynleri değil, tüm ebeveynlerin tutkulu bir şekilde çocuklarına iyi hayat sunma çabalarıyla açıklanabilir. Bu yaklaşımın farkında olan hastalar da sonuçlara olumlu etki etmiş olabilir.

Çalışmamızda yaşam kalitesi araştırılırken fiziksel ve psikososyal sağlık durumları ayrı ayrı değerlendirildi. Hastaların fiziksel sağlığı kardeş ve kontrol grubuna göre farklılık göstermezken, psikososyal sağlık toplam puanı ve ölçek toplam puanı (ÖTP) kardeş ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı. Bu

bulgu hastaların fiziksel sağlığı toplum normlarıyla eşitlenmesine rağmen psikososyal sağlıkları hayatı tehdit eden bir hastalık atlatmış olmanın verdiği kaygı ilerleyen yıllarda etkisini göstermeye devam etmektedir.

Lösemi tedavisi almış çocuklar ve kardeşlerinde yaşam kalitesi depresyon ve anksiyete düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla Türkiye’de yapılan bir tez çalışmasında lösemi tedavisi almış çocuğun yaşam kalitesi kardeşine oranla düşük, depresyon ve anksiyete düzeyleri ise yüksek saptandı. Ayrıca hasta çocuklar kardeşlerine göre anlamlı düzeylerde yüksek kaygıya sahip oldukları saptandı. Hastaların öz değer ve kimlik duygusu üzerine düşüncelerini ifade eden ‘kendilik imgesi’ ölçeği de kardeşlerine düşük saptandı. Çalışma sonucunda hastaların yaşam kaliteleri, duygu durumları ve benlik algılarında kardeşlerine göre olumsuzlukları içerdiği saptandı, hastalara ve ailelerine psikiyatrik değerlendirmeler ve sosyal hayata uyum destekleri verilmesi önerildi (86).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada, lösemi tedavisi almış çocuklar ile kardeşleri; depresyon, anksiyete, dikkat bozukluğu açısından karşılaştırıldı ve hastaların depresyon, anksiyete düzeyleri ve antisosyal davranışlarının kardeşlerinden daha fazla olduğu saptandı. Çocukluk çağı kanserine yönelik tedaviler geliştikçe hayatta kalanların sayısı artmakta ve bu hastaların davranışsal ve sosyal durumlarını değerlendirmede deneyimli psikologlarla iş birliği yapılması bu çalışmada önerildi (151).

Japonya’da 12 merkezin katıldığı bir çalışmada; çocukluk çağında kanser tedavisi görmüş hastalar ile kontrol grubu arasında depresyon ve anksiyete açısından fark bulunmadı. Ancak posttravmatik stres semptomları ve büyüme hastalarda anlamlı artmış saptandı. Çocukluk çağı kanserli hastaların kardeşiyle kontrol grup arasında depresyon, anksiyete ve postravmatik stres semptomları karşılaştırıldığında fark saptanmadı. Sadece kız kardeşler kontrol grubundaki kızlara göre posttravmatik büyüme açısından anlamlı olumsuz etkindiği tespit edildi (152).

Houtzager ve ark. (153) kanserli çocukların kardeşleri üzerine yapılan 35 çalışmayı incelemişler ve çalışmalar arasında farklı bulgular rapor etmişlerdir. Bazı çalışmalarda kardeşlerin bir kısmı, kontrollere veya hastaların kendilerine kıyasla daha yüksek düzeyde kaygı ve travma sonrası stres bildirmişlerdir. Buna karşılık diğer bazı çalışmalar, kardeşlerde düşük düzeyde kaygı ve depresyon bildirmişler,

ancak bu çalışmaların yazarları kardeşlerin duygusal sıkıntıyı maskeleyebilecek inkar benzeri başa çıkma stratejileri kullandığını öne sürmüşlerdir. Kardeşlerin fiziksel semptomlarda artış yaşadıklarına dair belirtiler görülmüştür. Olumlu etkiler açısından ise kardeşlerin daha ilgili, olgun, destekleyici, sorumlu ve bağımsız oldukları görülmüştür (153).

Çalışmamızda her üç gruptaki çocukların yaşam kalitesi ölçekleri, cinsiyete göre karşılaştırıldığında; üç grupta da anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$). Birkaç çalışmada, kanser tedavisi sonrası hayatta kalanlarda cinsiyet ve fiziksel iyilik arasındaki ilişkili araştırılmıştır. Grant ve ark. (85) kızların ağrıyla ilgili olarak erkeklerden anlamlı olarak daha düşük ortalama fiziksel iyilik puanlarına (yani daha fazla ağrı) sahip olduğunu bildirdi (85). Benzer şekilde, Shanker ve ark. (154) tarafından yapılan bir çalışmada, kanserden kurtulan kızların fiziksel işlevsellik alanlarında erkeklere göre zayıf puan alma olasılığı beş kat daha fazlaydı (154). Stam ve ark. (155), fiziksel sağlık skoru açısından kızların ortalama sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin erkeklerden daha kötü olduğunu gösterdi (155). Langeveld ve ark. (156) kız cinsiyetin daha düşük fiziksel işlevsellik ve daha fazla bedensel ağrı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gözlemledi (156).

Çalışmamızda depresyon ve anksiyete düzeyleri Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ) ile değerlendirildi (EK 4). ÇADÖ, 2017 yılında Görmez tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılarak Türkçe'ye çevrilmiş, obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon dahil olmak üzere belirli anksiyete bozukluklarını kapsayan pratik ve kullanımı kolay bir ölçektir (125). Ölçek ile ayrılık anksiyetesi, genel anksiyete, sosyal fobi, panik bozukluk, obsesyon-kompulsiyon, depresyon, total anksiyete ve total anksiyete depresyon alanlarında T skorları elde edildi. Ölçülen bu parametrelerde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Her üç gruptaki çocukların anksiyete-depresyon ölçekleri, cinsiyete göre karşılaştırıldığında sosyal fobi dışındaki parametrelerde her üç grupta da cinsiyete göre anlamlı bir fark tespit edilmedi. Sadece sosyal fobi alanında ise hasta ve kardeş grubundaki erkeklerin kızlara göre puanları anlamlı yüksek bulundu. Türkiye'de çocuk yetiştirirken toplumsal olarak erkekler aldıkları karar ve davranışlarıyla desteklenirken, çoğu kız çocuklarının daha kontrol altında büyütülmeleri sosyal olarak çekinik kalmalarına sebep olabilir.

Çalışmamız Şubat 2020 ile Nisan 2021 arasında yapılmış olup verilerin büyük bir kısmı pandemi döneminde elde edildi. Çin'in Wuhan bölgesinde yeni bir tip koronavirüs (COVID-19) 2019 son günlerinde ortaya çıktı ve kısa bir süre sonra tüm dünyayı etkisi altına alan bir pandemi ilan edildi (157). COVID-19, koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) şiddetli akut solunum sendromuna neden olduğu oldukça bulaşıcı bir hastalıktır (158). 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19 pandemisinin ilanından bu yana, küresel sağlık, sosyal refah ve ekonomide büyük bir bozulma oldu (159). COVID-19 pandemisi, günlük rutinde önemli değişikliklere neden oldu; okula gitmek yerine çocuklar ekran karşısında daha fazla zaman geçirmeye, daha az uyumaya başladı ve fiziksel aktiviteleri azaldı (160). Zorunlu karantinalar ebeveynlerin ve çocukların sosyal ilişkilerinde azalmaya ve yalnızlık duygusunda artışa neden oldu. Sosyal ilişkilerin ruh sağlığını koruyucu rolü düşünüldüğünde salgının olumsuz ruhsal etkileri kaçınılmaz oldu (161). İtalya ve İspanya'da yaşayan ve yaşları 3 ile 18 arasında değişen 1143 çocuk ve ergen ile yapılan bir başka çalışmada ise ebeveynlerin %85,7'sinin çocuklarının karantina döneminde konsantrasyon güçlüğü, can sıkıntısı, sinirlilik, yalnızlık duygusu, kaygı ve huzursuzluk gibi duygusal ve davranışsal değişikliklere maruz kaldığını ortaya koydu (162). Okulların kapanması ile birlikte ergenler en önemli sosyalleşme ortamlarından birinden mahrum kalmış ve bu durumdan olumsuz etkilenmiştir. COVID-19'un çocuk ve ergenlerin ruh sağlığını nasıl etkilediği üzerine yapılan bir çalışmaya göre, çocukların gelişim evresine bağlı olarak strese farklı tepkiler verdiği, çocuklar arasında yüksek oranda anksiyete, depresyon ve travma sonrası belirtiler tespit edildiği belirtildi (163). Başka bir çalışmada pandemi döneminde okulların kapanması ve ev karantinasının gençlerde kaygı ve yalnızlığa neden olduğunu belirtmiştir (164). Çocuklar ve ergenler, COVID-19 ile ilgili haber ve gelişmelere doğrudan veya dolaylı olarak maruz kalmalarının yanı sıra sosyal izolasyon, okula gidememe, 20 yaş altı bireylere sokağa çıkma yasağı, sevdiklerini kaybetme ve görememe riski gibi zorluklarla da uğraşmak zorunda kalmışlardır (165). Pandeminin beklenmedik kayıplara yol açması ve neredeyse tüm dünyanın sağlığını tehdit etmesi, çaresizlik duygusu yaratarak yoğun korku ve kaygıya yol açabilmektedir. Psikopatoloji gelişmeden önce bu belirtilerin saptanması ve gerektiğinde müdahale

edilmesi özellikle daha duyarlı bir popülasyon olan çocuk ve ergenler için önemlidir (158).

Pediyatrik hematoloji-onkoloji hastaları, normal koşullar altında bile önemli düzeyde psikolojik sıkıntı yaşarlar. Rutin tedavilerdeki eksiklik veya gecikmelerle birlikte pandemi ile ilişkili endişelerin bu hastalarda kaygı düzeylerini yükseltmesi ve yaşam kalitelerini daha da etkilemesi beklenen bir durumdur. Ayrıca, karantina ve sosyal mesafe önlemleri, sosyal destekteki değişiklikler, finansal sorunlar ve günlük rutinlerdeki değişiklikler nedeniyle ruh sağlığı ve psikolojik refah üzerinde istenmeyen sonuçlar doğurabilir. Hassan ve ark. (166) pediyatrik hematoloji-onkoloji hastalarında yaptığı çalışmada hastaların anksiyete düzeylerinde belirgin artış saptandı ve bu durum COVID-19 pandemisi hakkında bilgi eksikliği, artan kaygı seviyeleri ile önemli ölçüde ilişkili bulundu. Pandemiden haberdar olan çocukların kaygı düzeyleri daha düşüktü (166).

Pandemi koşulları, hipotezimizin aksine her üç gruptaki çocuklar arasında yaşam kalitesi ve anksiyete-depresyon düzeyleri arasında anlamlı fark görülmemesine ilk neden olabilir. Bir diğer neden ise; çocukluk çağı kanseri nedeniyle tedavi gören çocuklar sık hastane ziyaretleri ile ilgili stres yaşar, genellikle sosyal uyumları zayıftır ve akran ilişkilerinde sorun yaşarlar. COVID-19 pandemisi, günlük rutinde değişikliklere neden olarak bu çocukların aileleriyle daha uzun süre evde kalmaları, okula gitmek zorunda kalmamaları, zorbalık ve diğer stres faktörlerinden uzak durmaları ve hatta hastaneye sık sık gitmemeleri ve bu nedenle tıbbi prosedürlerin neden olduğu strese maruz kalmaktan kaçınmalarına katkı sağlamış olabilir (166).

Sonuç olarak; çalışmamızdan elde edilen verilere göre her üç gruptaki çocukların fiziksel sağlıkları arttıkça psikososyal sağlıklarının da arttığı, yaşam kaliteleri arttıkça anksiyete ve depresyon düzeylerinin azaldığı görüldü. Bu çocukların ve belki de ailelerinin tedavi süresince ve tedavi bitiminden sonra psikiyatrik açıdan değerlendirilmeleri, zamanında yapılan yönlendirmeler ile sosyal hayata uyumlarının ve yaşam kalitelerinin artacağı ve salgın sürecini ve sonrasını başarılı, uyumlu ve sağlıklı biçimde atlattıklarına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Sekiz ile 18 yaş aralığındaki 28 kız, 22 erkek olmak üzere ALL tedavisini tamamlamış 50 çocuğun oluşturduğu hasta grubu, 30 kız ve 20 erkek olmak üzere ALL tedavisini tamamlamış çocukların 50 kardeşinin oluşturduğu kardeş grubu, 28 kız ve 22 erkek olmak üzere 50 sağlıklı çocuğun oluşturduğu kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
2. Hastaların fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), kardeş ve kontrol grubuna göre farklılık göstermezken, psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) ve ölçek toplam puanı (ÖTP) kardeş ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$).
3. Her üç gruptaki çocukların yaşam kalitesi ölçekleri, cinsiyete göre karşılaştırıldığında; üç grupta da anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).
4. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği (ÇİYKÖ) ebeveyn formları değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) ve ölçek toplam puanı (ÖTP) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).
5. Çocuklarda Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (ÇADÖ) ile yapılan değerlendirmede ayrılık anksiyetesi, genel anksiyete, sosyal fobi, panik bozukluk, obsesyon-kompulsiyon, depresyon, total anksiyete ve total anksiyete depresyon alanlarında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).
6. Her üç gruptaki çocukların anksiyete-,depresyon ölçekleri, cinsiyete göre karşılaştırıldığında, hasta ve kardeş grubunda erkeklerin kızlara göre sosyal fobi puanları anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Ancak diğer parametrelerde her üç grupta, cinsiyete göre anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0,05$).
7. Çocuklarda anksiyete ve depresyon ölçeği ebeveyn formları değerlendirildiğinde hasta grubunun sosyal fobi puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,05$). Diğer parametreler açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

8. Her üç gruptaki çocukların fiziksel sağlıkları arttıkça psikososyal sağlıkları da artış gösterdi ($p<0.05$).
9. Her üç gruptaki çocukların fiziksel sağlık ve psikososyal sağlık puanları arttıkça ölçek toplam puanı artmakta, toplam anksiyete puanı ve toplam anksiyete-depresyon puanı azaldı ($p<0.05$).
10. Her üç gruptaki çocukların yaşam kaliteleri arttıkça anksiyete ve depresyon düzeyleri azaldı ($p<0.05$).
11. Her üç gruptaki çocukların toplam anksiyete puanı arttıkça toplam anksiyete-depresyon puanları da artış gösterdi ($p<0.05$).
12. ALL tedavisi alan çocukların tedavi süresince ve tedavi sonrası uzun dönem izlemlerinde yaşam kalitesi ve ruhsal açıdan takiplerinin yapılması büyük önem taşımaktadır. Zamanında ve etkin müdahaleler ile yaşam kalitelerinin artırılması, depresyon ve anksiyeteden korunmaları hedeflenmelidir.
13. Kronik hastalığı olan veya çocukluk çağı kanserli çocukların kardeşleri de yaşam kalitesi ve ruhsal sorunlar açısından toplum normallerine göre olumsuzluklar yaşabileceklerini akılda tutularak bu çocuklarında izlenmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Cetinkaya S, Kurt AS. The Effect of Informing Children Diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukaemia and Their Families About the Disease and Its Treatment on Quality of Life. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2010;30(1):270-279.
2. Vetsch J, Wakefield C, Robertson E, Trahair T, Mateos M, Grootenhuis M, et al. Health-related quality of life of survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *Qual Life Res*. 2018;27(6):1431-43.
3. Bennett J, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton D, Gralnick H, et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br Journal Hematol*. 1981;47(4):553-61.
4. Carroll WL, Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology oncology*. 6th Edition, Elsevier Academic Pres, 2016:367-89.
5. Speechley KN, Barrera M, Shaw AK, Morrison HI, Maunsell EJ. Health-related quality of life among child and adolescent survivors of childhood cancer. *Journal of Clinic Oncology*. 2006;24(16):2536-43.
6. Drigan R, Spirito A, Gelber RD. Behavioral effects of corticosteroids in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1992;20(1):13-21.
7. Landier W, Alice MT. Use of complementary and alternative medical interventions for the management of procedure-related pain, anxiety, and distress in pediatric oncology: an integrative review. *J Pediatr Nurs*. 2010;25(6):566-79.
8. Rabineau KM, Mabe PA, Vega RA. Parenting stress in pediatric oncology populations. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(5):358-65.

9. Houtzager BA, Grootenhuis MA, Caron HN, Last BF. Sibling self-report, parental proxies, and quality of life: the importance of multiple informants for siblings of a critically ill child. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005;22(1):25-40.
10. Arpacı T, Törüner EK. Kanserden Sağ kalan Çocuklarda Yaşam Kalitesi: Literatür Taraması. *Hemşirelikte Eğitim Ve Araştırma Dergisi*. 2017;14 (1): 86-92.
11. Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, Zebrack B, Casillas J, Tsao JC, et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(14):2396-2404.
12. Baytan B, Aşut Ç, Kantarcıoğlu AÇ, Evim MS, Güneş AM. Health-related quality of life, depression, anxiety, and self-image in acute lymphocytic leukemia survivors. *Turk J Haematol*. 2016;33(4):326-30.
13. Neelkamal Sharma RR. Acute Lymphoblastic Leukemia: Characterization and its Prognostic Values. *International Journal of Pharma Research & Review*. Nov 2013; 2(11):27-36.
14. Poplack DG, Morgolin JF. Management of common cancers of childhood. *Principles and practice of pediatric oncology I*. Philadelphia,1997:409-504.
15. Uzunhan TA, Karakaş Z. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. *Çocuk Dergisi*. 2012;12(1):6-15.
16. Spence SH. A measure of anxiety symptoms among children. *Behaviour Research and Therapy*. 1998;36(5):545-66.
17. Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia In: Pizzo PA, Poplack DG (eds.). *Principles and Practise of Pediatric Oncology 4th Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. 315-340.
18. Kutluk MT, Yesilipek A. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15):10067-10067

19. Smith OP, Hann IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2006;450-481.
20. Zwerdling T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Transfus Int J*. 2017;5(3):232-238.
21. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-8.
22. Einungbrekke AJ, Plank L. Acute Leukemia in Children. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016;4:457-71.
23. Mathé G, Rappaport H, O'Connor G, Torloni H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues: World Health Organization; 1976.
24. Yöntem A, Bayram İ. Çocukluk Çağında Akut Lenfoblastik Lösemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2018;27(4):483-99.
25. Pui CH. Childhood Leukemias. St Jude Children's Research Hospital Memphis, Tennessee, Cambridge University Press, 2006;2-190.
26. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(3):193-203.
27. Yümlü K. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2015;16(1):83-90.
28. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;96(1):24-33.
29. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary Met al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2625-34.
30. Lu Q, Wright DD, Kamps MP. Fusion with E2A converts the Pbx1 homeodomain protein into a constitutive transcriptional activator in human

- leukemias carrying the t(1;19) translocation. *Mol Cell Biol*. 1994;14(6):3938-48.
31. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1663-69.
 32. Artan A, Şengelen M, Vaizoğlu S. Önlenebilir çocukluk çağı kanserleri. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004;26(1):48-54.
 33. Miller RW. Special susceptibility of the child to certain radiation-induced cancers. *Environ Health Perspect*. 1995 Sep;103 Suppl 6(Suppl 6):41-4.
 34. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *The British Journal of Radiology*. 1997;70(830):130-9.
 35. Bartley K, Metayer C, Selvin S, Ducore J, Buffler P. Diagnostic X-rays and risk of childhood leukaemia. *International Journal of Epidemiology*. 2010;39(6):1628-37.
 36. Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP, et al. Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(20):1765-72.
 37. Feychting M, Schulgen G, Olsen J, Ahlbom A. Magnetic fields and childhood cancer—a pooled analysis of two Scandinavian studies. *European Journal of Cancer*. 1995;31(12):2035-9.
 38. Toledano SR, Lange BJ. Ataxia-telangiectasia and acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1980;45(7):1675-8.
 39. Lombardi L, Newcomb EW, Dalla-Favera R. Pathogenesis of Burkitt lymphoma: expression of an activated c-myc oncogene causes the tumorigenic conversion of EBV-infected human B lymphoblasts. *Cell*. 1987;49(2):161-70.

40. Gessain A, Mahieux R. Genetic variability and molecular epidemiology of human and simian T cell leukemia/lymphoma virus type I. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1996;13:132-45.
41. Vrooman LM, Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Current Opinion in Pediatrics*. 2009;21(1):1-8.
42. Smith M, Bleyer A, Crist W, Murphy S, Sallan SE. Uniform criteria for childhood acute lymphoblastic leukemia risk classification. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(2):680-681.
43. A randomized trial of the I-BFM-SG for the management of childhood non-B acute lymphoblastic leukemia. Final Version of Therapy Protocol from August 14-2009.
44. Teressa CP. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer; Pizzo PA, Poplack DG (eds.). *Principles and Practise of Pediatric Oncology 4th Edition*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.103-9.
45. Toret E, Düzenli Kar Y, Bozkurt Turhan A, ÖzdemirZC, Bör Ö. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinin Tanı ve Laboratuvar Özellikleri. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2020; 42 (3), 296-300.
46. Spier CM, Kjeldsberg CR, O'Brien R, Marty J. Pre-B cell acute lymphoblastic leukemia in the newborn. *Blood*. 1984;64(5):1064-6.
47. Curto ML, D'Angelo P, Lumia F, Provenzano G, Zingone A, Bachelot C, et al. Leukemic ophthalmopathy: a report of 21 pediatric cases. *Med Pediatr Oncol*. 1994;23(1):8-13.
48. Robb RM, Ervin LD, Sallan SE. A pathological study of eye involvement in acute leukemia of childhood. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1978;76-90.
49. Ozbek U, Sirma S, Agaoglu L, Yuksel L, Anak S, Yildiz I, et al. Prognostic significance of the TEL-AML1 fusion gene in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Turkey. *J Pediatr Haemotol Oncol*. 2003;25(3):204-8.

50. Katz JA, Mahoney Jr DH, Fernbach DJ, Wagner ML, Gresik MV. Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer*. 1990;65(4):1041-7.
51. Rabin KR GM, Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. (Eds PA Pizzo, DG DG):463-97. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2015.
52. Dubansky AS, Boyett JM, Falletta J, Mahoney DH, Land VJ, Pullen J, et al. Isolated thrombocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia: a rare event in a Pediatric Oncology Group Study. *Pediatrics*. 1989;84(6):1068-71.
53. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis Presented in part at the American Society of Hematology Conference in Miami Beach, FL, December 1998. 2001;97(10):2998-3003.
54. Leikin S, Miller D, Sather H, Albo V, Esber E, Johnson A, Rogentine N, Hammond D. Immunologic evaluation in the prognosis of acute lymphoblastic leukemia. A report from Childrens Cancer Study Group. *Blood*. 1981 Sep;58(3):501-8.
55. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(2):166-78.
56. Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemias. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish J editors. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. 6th ed. Boston, MA: Elsevier; 2016;367-88.
57. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(9):605-15.
58. Bleyer WA, Poplack DG. Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries. *Semin Oncol*. 1985 Jun;12(2):131-48.

59. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):18-24.
60. Poplack DG, Brouwers P. Adverse sequelae of central nervous system therapy. *Clinics in Oncology*. 1985;4(2):263-85.
61. Christie D, Leiper A, Chessells J, Vargha-Khadem F. Intellectual performance after presymptomatic cranial radiotherapy for leukaemia: effects of age and sex. *Arch Dis Child*. 1995;73(2):136-40.
62. Jannoun L. Are cognitive and educational development affected by age at which prophylactic therapy is given in acute lymphoblastic leukaemia? *Arch Dis Child*. 1983;58(12):953-8.
63. Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, Bowers DC, Yeaton-Massey A, Raber SH et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):324-31.
64. Pasqualini T, Escobar ME, Domené H, Muriel FS, Pavlovsky S, Rivarola MA. Evaluation of gonadal function following long-term treatment for acute lymphoblastic leukemia in girls. *Am J Pediatr Haematol Oncol*. 1987;9(1):15-22.
65. Siris ES, Leventhal BG, Vaitukaitis JL. Effects of childhood leukemia and chemotherapy on puberty and reproductive function in girls. *New England Journal of Medicine*. 1976;294(21):1143-6.
66. Sklar CA, Robison LL, Nesbit ME, Sather HN, Meadows AT, Ortega JA, et al. Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1990;8(12):1981-7.
67. Berglund G, Karlberg J, Marky I, Mellander L. A longitudinal study of growth in children with acute lymphoblastic leukemia. *Acta Pædiatrica*. 1985;74(4):530-3.

68. Clayton P, Morris-Jones P, Shalet S, Price DA. Growth in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 1988;331(8583):460-2.
69. Moell C, Marky I, Hovi L, Kristinsson J, Rix M, Moe P et al. Cerebral irradiation causes blunted pubertal growth in girls treated for acute leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1994;22(6):375-9.
70. Rappaport R, Brauner R. Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. *Pediatric research*. 1989;25(6):561-7.
71. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Yasui Y, Whitton JA, Robison LL, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):432-7.
72. Bessho F, Kinumaki H, Yokota S, Hayashi Y, Kobayashi M, Kamoshita S, et al. Liver function studies in children with acute lymphocytic leukemia after cessation of therapy. *Medical and pediatric oncology*. 1994;23(2):111-5.
73. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(12):808-15.
74. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(26):1738-44.
75. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rappaport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood*. 1986 Nov;68(5):1114-8.
76. Tang TT, Holcenberg JS, Duck SC, Hodach AE, Oechler HW, Camitta BM. Thyroid carcinoma following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1980;46(7):1572-6.

77. Ek T, Josefson M, Abrahamsson J. Multivariate analysis of the relation between immune dysfunction and treatment intensity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2011;56(7):1078-87.
78. Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and hemophilus influenzae type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(6):967-72.
79. Hanif I, Mahmoud H, Pui CH. Avascular femoral head necrosis in pediatric cancer patients. *Medical and Pediatric Oncology*. 1993;21(9):655-60.
80. Pajari U, Lanning M. Developmental defects of teeth in survivors of childhood ALL are related to the therapy and age at diagnosis. *Medical and Pediatric Oncology*. 1995;24(5):310-4.
81. Esenay FI, Atay S. Kanserli çocuklarda travma sonrası gelişim. *Güncel Pediatri*. 2017; 15 (2):58-66.
82. Parry C, Chesler MA. Thematic evidence of psychosocial thriving in childhood cancer survivors. *Qualitative Health Research*. 2005;15(8):1055-73.
83. Moore IM, Espy KA, Kaufmann P, Kramer J, Kaemingk K, Micketova P, et al. Cognitive consequences and central nervous system injury following treatment for childhood leukemia. *Seminars in oncology nursing*; 2000: Elsevier.
84. Tavoli A, Mohagheghi MA, Montazeri A, Roshan R, Tavoli Z, Omidvari S. Anxiety and depression in patients with gastrointestinal cancer: does knowledge of cancer diagnosis matter? *BMC gastroenterology*. 2007;7(1):1-6.
85. Grant J, Cranston A, Horsman J, Furlong W, Barr N, Findlay S et al. Health status and health-related quality of life in adolescent survivors of cancer in childhood. *J Adolesc Health*. 2006;38(5):504-10.
86. Aşut Ç. Lösemi tedavisi görmüş çocuklarda yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeyleri. *Uzmanlık Tezi*. 2014.

87. Saxena S, Orley J, WHOQOL Group. Quality of life assessment: the World Health Organization perspective. *European psychiatry*. 1997;12:263-6.
88. Fidaner H, Elbi H, Fidaner C, Eser S, Eser E, Göker E. Yaşam kalitesinin ölçülmesi. *Whoqol-100 ve Whoqol-Bref*. 3p Dergisi. 1999;7(Suppl 2):5-13.
89. WHOQOL Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). *Quality of life assessment: International perspectives*: Springer; 1994: 41-57.
90. Top M. Panik Bozukluk ve Obsesif Kompulsif Bozuklukta Yaşam Kalitesi. Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi yayınlanmamış uzmanlık tezi. 2002.
91. Küpeli B, Küpeli S. Childhood Cancers and Quality of Life. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 24(3):368-89.
92. Farquhar M. Definitions of quality of life: a taxonomy. *Journal of Advanced Nursing*. 1995;22(3):502-8.
93. Kandemir H. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklar ve ailelerinde yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. 2009
94. Bradlyn AS, Ritchey AK, Harris CV, Moore IM, O'Brien RT, Parsons SK, et al. Quality of life research in pediatric oncology: research methods and barriers. *Cancer*. 1996;78(6):1333-9.
95. WHO;. *Measuring Quality of Life*. WHO/MNH/PSF 1994/2.
96. Eiser C. Children's quality of life measures. *Archives of disease on childhood*. *Arch Dis Child*. 1997;77(4):350-4.
97. Fekkes M, Theunissen N, Brugman E, Veen S, Verrips E, Koopman H et al. Development and psychometric evaluation of the TAPQOL: a health-related quality of life instrument for 1–5-year-old children. *Qual Life Res*. 2000;9(8):961-72.
98. Harding L. Children's quality of life assessments: a review of generic and health related quality of life measures completed by children and adolescents.

Clinical Psychology & Psychotherapy: An International Journal of Theory & Practice.2001;8(2):79-96.

99. Matza LS, Swensen AR, Flood EM, Secnik K, Leidy NK. Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological, and regulatory issues. Value in Health. 2004;7(1):79-92.
100. Mogotsi M, Kaminer D, Stein DJ. Quality of life in the anxiety disorders. Harvard Review of Psychiatry. 2000;8(6):273-82.
101. Rajmil L, Herdman M, de Sanmamed M-JF, Detmar S, Bruil J, Ravens-Sieberer U et al. Generic health-related quality of life instruments in children and adolescents: a qualitative analysis of content. J Adolesc Health. 2004;34(1):37-45.
102. Üneri Ö, Memik NÇ. Çocuklarda yaşam kalitesi kavramı ve yaşam kalitesi ölçeklerinin gözden geçirilmesi. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2007;14(1):48-56.
103. Rebok G, Riley A, Forrest C, Starfield B, Green B, Robertson J, et al. Elementary school-aged children's reports of their health: a cognitive interviewing study. Qual Life Res. 2001;10(1):59-70.
104. Memik NÇ, Ağaoğlu B, Coşkun A, Üneri ÖŞ, Karakaya I. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 13-18 yaş ergen formunun geçerlik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi. 2007;18(4):353-63.
105. Memik NÇ, Ağaoğlu B, Coşkun A, Karakaya I. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 8-12 yaş çocuk formunun geçerlik ve güvenilirliği. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2008;15(2):87-98.
106. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Medical Care.1999:126-39.
107. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. Medical Care. 2001:800-12.

108. Eiser C, Morse R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2001;5(4):1-157.
109. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL™ in pediatric cancer: reliability and validity of the pediatric quality of life inventory™ generic core scales, multidimensional fatigue scale, and cancer module. *Cancer*. 2002;94(7):2090-106.
110. Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS. The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *Journal of Behavioral Medicine*. 2002;25(2):175-93.
111. Bostancı N, Duruhan Ö, Eyüboğlu Ö, Sezgin Ö, Güvenir Ö. Kanserli çocuğun bakım verenlerinde yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeyleri. *Florance Nightingale Hemşirelik Dergisi*. 2007;15(60):165-72.
112. Houtzager BA, Grootenhuis MA, Caron HN, Last BF. Quality of life and psychological adaptation in siblings of paediatric cancer patients, 2 years after diagnosis. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 2004;13(8):499-511.
113. Rhee MA, Chung KM, Lee Y, Choi HK, Han JW, Kim HS, et al. Impact of psychological and cancer-related factors on HRQoL for Korean childhood cancer survivors. *Quality of Life Research*. 2014;23(9):2603-12.
114. Berbis J, Michel G, Baruchel A, Bertrand Y, Chastagner P, Demeocq F, et al. Cohort Profile: the French childhood cancer survivor study for leukaemia (LEA Cohort). *International Journal of Epidemiology*. 2015;44(1):49-57.
115. Alderfer MA, Labay LE, Kazak AE. Brief report: does posttraumatic stress apply to siblings of childhood cancer survivors? *Journal of Pediatric Psychology*. 2003;28(4):281-6.
116. Barbarin OA, Sargent JR, Sahler OJZ, Carpenter PJ, Copeland DR, Dolgin MJ, et al. Sibling adaptation to childhood cancer collaborative study. *Journal of Psychosocial Oncology*. 1995;13(3):1-20.

117. Martinson IM, Gilliss C, Colaizzo D, Freeman M, Bossert EJ. Impact of childhood cancer on healthy school-age siblings. *Cancer Nursing*. 1990;13(3):183-90.
118. Dolgin MJ, Blumensohn R, Mulhern RK, Orbach J, Sahler OJ, Roghmann KJ, et al. Sibling adaptation to childhood cancer collaborative study: Cross-cultural aspects. *Journal of Psychosocial Oncology*. 1997;15(1):1-14.
119. Horowitz WA, Kazak AE. Family adaptation to childhood cancer: Sibling and family systems variables. *Journal of clinical child psychology*. 1990;19(3):221-8.
120. Murray JS. Siblings of children with cancer: a review of the literature. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 1999;16(1):25-34.
121. Spinetta JJ. The sibling of the child with cancer. *Living with childhood cancer*. 1981:133-42.
122. Dinleyici M, Çarman KB, Özdemir C, Harmancı K, Eren M, Kirel B, et al. Quality-of-life evaluation of healthy siblings of children with chronic illness. *Balkan medical journal*. 2020;37(1), 34-42.
123. Seçer İ, Gülbahçe A. Çocuklarda Anksiyete Duyarlılık Ölçeğinin Türk Kültürüne Uyarlanması: Güvenirlilik ve Geçerlilik Çalışması. *Middle Eastern & African Journal of Educational Research*. 2013;3:91-106.
124. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin Geçerliği Üzerine Bir Çalışma. *Psikoloji Dergisi*, 1988; 6 (22), 118- 126.
125. Gormez V, Kılınçaslan A, Oregul AC, Ebesutani C, Kaya I, Ceri V, et al. Psychometric properties of the Turkish version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale–Child Version in a clinical sample. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2017;27(1):84-92.
126. Beşer N. Kemoterapi Alan Lenfomalı Hastaların Yaşam Kalitesi Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara Bilim Uzmanlığı Tezi. 2001.
127. Özet A, Işıksan H, Erdoğan E. Kanser hastalarına psikososyal destek. *Hematoloji-Onkoloji Güncel Derleme Dergisi*. 1999;1(2):101-6.

128. Abate C, Lippé S, Bertout L, Drouin S, Krajinovic M, Rondeau É, et al. Could we use parent report as a valid proxy of child report on anxiety, depression, and distress? A systematic investigation of father–mother–child triads in children successfully treated for leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(2):e26840.
129. Chorpita BF, Yim L, Moffitt C, Umemoto LA, Francis SE. Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: A revised child anxiety and depression scale. *Behavior research and therapy*. 2000;38(8):835-55.
130. Esbjørn BH, Sømhovd MJ, Turnstedt C, Reinholdt-Dunne ML. Assessing the Revised Child Anxiety and Depression Scale (RCADS) in a national sample of Danish youth aged 8–16 years. *PLoS One*. 2012;7(5):e37339.
131. Chorpita BF, Moffitt CE, Gray J. Psychometric properties of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a clinical sample. *Behavior research and therapy*. 2005;43(3):309-22.
132. Gormez V, Kilincaslan A, Ebesutani C, Oregul AC, Kaya I, Ceri V, et al. Psychometric properties of the parent version of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a clinical sample of Turkish children and adolescents. *Child psychiatry & Human Development*. 2017;48(6):922-33.
133. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer treatment reviews*. 2010;36(4):277-85.
134. Sapmaz ŞY, Taş VF, Akay A, Yılmaz Ş. Akut lenfoblastik lösemili bir olguda tedavi sürecinde gelişen psikiyatrik belirtiler ve akut organik beyin sendromu. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 2005;12(1):30-6.
135. Sharan P, Mehta M, Chaudhry VP. Psychiatric morbidity in children suffering from acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*. 1999;16(1):49-54.
136. Myers RM, Balsamo L, Lu X, Devidas M, Hunger SP, Carroll WL, et al. A prospective study of anxiety, depression, and behavioral changes in the first

- year after a diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2014;120(9):1417-25.
137. Krull KR, Khan RB, Ness KK, Ledet D, Zhu L, Pui CH et al. Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in long-term survivors of childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(7):1191-6.
 138. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2015;53:108-20.
 139. Liu W, Cheung YT, Brinkman TM, Banerjee P, Srivastava D, Nolan V et al. Behavioral symptoms and psychiatric disorders in child and adolescent long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Psychooncology*. 2018;27(6):1597-607.
 140. Chiou SS, Jang RC, Liao YM, Yang P. Health-related quality of life and cognitive outcomes among child and adolescent survivors of leukemia. *Supportive Care in Cancer*. 2010;18(12):1581-7.
 141. Reinfjell T, Lofstad GE, Veenstra M, Vikan A, Diseth TH. Health-related quality of life and intellectual functioning in children in remission from acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatrica*. 2007;96(9):1280-5.
 142. Meeske KA, Patel SK, Palmer SN, Nelson MB, Parow AM. Factors associated with health-related quality of life in pediatric cancer survivors. *Pediatric blood & cancer*. 2007;49(3):298-305.
 143. Chou LN, Hunter A. Factors affecting quality of life in Taiwanese survivors of childhood cancer. *Journal of Advanced Nursing*. 2009;65(10):2131-41.
 144. Gordijn MS, van Litsenburg RR, Gemke RJ, Huisman J, Bierings MB, Hoogerbrugge PM et al. Sleep, fatigue, depression, and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(3):479-85.
 145. Pemberger S, Jagsch R, Frey E, Felder-Puig R, Gadner H, Kryspin-Exner I, et al. Quality of life in long-term childhood cancer survivors and the relation of

- late effects and subjective well-being. *Supportive Care in Cancer*. 2005;13(1):49-56.
146. Jurbergs N, Long A, Hudson M, Phipps S. Self-report of somatic symptoms in survivors of childhood cancer: Effects of adaptive style. *Pediatr BloodCancer*. 2007;49(1):84-9.
147. Üneri ÖŞ, Turgut S, Öner P, Bodur Ş, Rezaki B. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Olan 8-12 Yaş Grubu Çocuklarda Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*.2010; 17(1);27-31.
148. Yıldız EGO, Ozcelik G. İşeme Bozukluğu Olan Çocuk Hastalarda Yaşam Kalitesi ve Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Med J Bakirkoy* 2020;16(4):324-29.
149. Memik NÇ, Ağaoğlu B, Coşkun A, Hatun Ş, Ayaz M, Karakaya I. Tip 1 Diyabetes Mellitusu Olan Çocuk Ve Ergenlerin Yaşam Kalitesi Algılarının Değerlendirilmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*. 2007;14(3);133-38.
150. Eiser C, Eiser JR, Stride CB. Quality of life in children newly diagnosed with cancer and their mothers. *Health and quality of life outcomes*. 2005;3(1):1-5.
151. Schultz KAP, Ness KK, Whitton J, Recklitis C, Zebrack B, Robison LL, et al. Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3649-56.
152. Kamibeppu K, Sato I, Honda M, Ozono S, Sakamoto N, Iwai T et al. Mental health among young adult survivors of childhood cancer and their siblings including posttraumatic growth. *Journal of Cancer Survivorship*. 2010;4(4):303-12.
153. Houtzager BA, Grootenhuis MA, Last BF. Adjustment of siblings to childhood cancer: a literature review. *Supportive Care in Cancer*. 1999;7(5):302-20.
154. Shankar S, Robison L, Jenney ME, Rockwood TH, Wu E, Feusner J, et al. Health-related quality of life in young survivors of childhood cancer using the

- Minneapolis-Manchester Quality of Life-Youth Form. *Pediatrics*. 2005;115(2):435-42.
155. Stam H, Grootenhuis M, Caron H, Last BF. Quality of life and current coping in young adult survivors of childhood cancer: positive expectations about the further course of the disease were correlated with better quality of life. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 2006;15(1):31-43.
 156. Langeveld N, Grootenhuis M, Voute P, De Haan R, Van Den Bos C. Quality of life, self-esteem and worries in young adult survivors of childhood cancer. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 2004;13(12):867-81.
 157. WHO. Weekly Operational Update on COVID-19. (2020, October 16).
 158. Gozpinar N, Cakiroglu S, Kalinii EM, Ertas E, Gormez V. Turkish Version of the Fear of COVID-19 Scale: Validity and reliability study for children and adolescents. *Dusunen Adam*. 2021;34(1):32-40.
 159. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Geneva, Switzerland; 2020.
 160. Fegert JM, Vitiello B, Plener PL, Clemens V. Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child and adolescent psychiatry and mental health*. 2020;14:1-11.
 161. Holt-Lunstad J. The potential public health relevance of social isolation and loneliness: Prevalence, epidemiology, and risk factors. *Public Policy & Aging Report*. 2017;27(4):127-30.
 162. Orgilés M, Morales A, Delvecchio E, Mazzeschi C, Espada JP. Immediate psychological effects of the COVID-19 quarantine in youth from Italy and Spain. *Frontiers in Psychology*. 2020;11:2986.

163. de Miranda DM, da Silva Athanasio B, de Sena Oliveira AC, Silva ACS. How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? *International Journal of Disaster Risk Reduction*. 2020:101845.
164. Kılınçel Ş, Kılınçel O, Muratdağı G, Aydın A, Usta MB. Factors affecting the anxiety levels of adolescents in home-quarantine during COVID-19 pandemic in Turkey. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2021;13(2):e12406.
165. Fulya T, Aykut K, Kılınç E. Depression-anxiety and coping strategies of adolescents during the Covid-19 pandemic. *Turkisch Journal of Education*. 2021; 10(2):58-75.
166. Hassan E, Rizk DN, Aly NM, El Chazli Y. Impact of the COVID-19 Pandemic on Health-Related Quality of Life and Anxiety in Pediatric Hematology/Oncology Patients: A Single Egyptian Center Experience. *Research Square*. 2020:1-18.

