

Akut Lösemili Çocuklarda Tanıdaki Patolojik Bulgular ve Başvuruda Gecikme Nedenleri: Tek Merkez Deneyimi

Pathological Signs in the Diagnosis and Causes of Delay at Initial Admission in Children with Acute Leukemia: A Single-Center Experience

^{id} Serap KİRKİZ KAYALI^a, ^{id} Zühre KAYA^a

^aGazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji BD, Ankara, Türkiye

ÖZET Amaç: Ülkemizde akut lösemili çocukların başvurdaki patolojik bulgularıyla ilgili araştırmalar olmasına karşın tanıda gecikmeyle ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloid lösemi (AML) tanısı alan çocukların başvuru klinik bulgu ve gecikme nedenleri geriye dönük değerlendirildi. **Gereç ve Yöntemler:** Çocuk Hematoloji bilim dalında 1997-2017 arasında verilerine ulaşılan 165 hastanın ilk tanı başvuru klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Sadece 62 hastada tanı alana kadar geçen süre ve bu süre içinde yapılan tetkik ve tedaviler ile ilgili tıbbi kayıtlara ulaşıldı. Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süreye göre hastalar Grup 1 (<15 gün) ve Grup 2 (≥15 gün) olarak ayrıldı. **Bulgular:** Hastaların %40 kız, %60 erkek, %82 ALL ve yaş ortalaması 67 ay (9-216), %18 (n=29) AML olup yaş ortalaması 72 ay (8-192) idi. ALL'li çocuklarda boyunda şişlik, AML'li olgularda ise gözde şişlik bulunma oranı anlamlı yüksek saptandı (p<0,05). İlk başvuruda lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanma oranı ALL'li çocuklarda anlamlı yüksekti (p<0,05). Grup 2'de Grup 1'e göre kilo kaybı/terleme yakınması 3,8 kat, lenfadenopati, hepatosplenomegali varlığı 1,8 kat, lösemi tanısı öncesi doktora başvurma oranı 1,7 kat, enfeksiyon nedeniyle antibiyotik kullanma oranı 1,6 kat, nutrisyonel eksiklik nedeniyle Fe+2/B₁₂/folat desteği alma oranı 1,8 kat fazla bulundu. Ortalama lökosit ve trombosit sayıları Grup 1'de sırasıyla 63350,8±20750,3/mm³ ve 44720,7±7050,4/mm³, Grup 2'de 10900,0±2035,9/mm³ ve 95900,0±13250 idi (p<0,05). Tanıdaki gecikmenin relaps ve ölüm oranında fark oluşturmadığı gözlemlendi. **Sonuç:** Çalışmamızda lökositozlu, blast yükü fazla olan hastalar erken tanı alırken sitopenili hastaların geç tanı aldıkları görülmüştür. Gelecekte daha fazla hastada yapılacak çalışmaların erken tanının prognoza etkisini değerlendirmede önemli olacağına işaret etmektedir.

ABSTRACT Objective: Although there are researches on the pathologic findings at first presentation in children with acute leukemia in our country, there are no studies on delay in diagnosis. Therefore, clinical findings and reasons for delay in admission of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML) were retrospectively evaluated. **Material and Methods:** Although medical documents of 165 leukemia patients who were admitted between 1997 and 2017 were evaluated, the time to diagnosis and the other parameters (laboratory tests and treatment) were available for only 62 patients. According to the period from symptom onset to diagnosis, patients were divided into Group 1 (<15 days) and Group 2 (≥15 days). **Results:** 40% were female, 60% were male, 82% had ALL (mean 67 months of age), and 18% had AML (mean 72 months of age). Neck swelling were common in ALL and ocular swelling were common in AML cases (p<0.05). Lymphadenopathy and hepatosplenomegaly were frequent in ALL (p<0.05). In Group 2, weight loss/sweating, lymphadenopathy and hepatosplenomegaly, the rate of consulting a doctor and antibiotics or Fe+2/B₁₂/folate usage before diagnosis were higher. The mean leukocyte and platelet counts were 63350.8±20750.3/mm³ and 44720.7±7050.4/mm³ in Group 1, 10900.0±2035.9/mm³, and 95900.0±13,250 in Group 2, respectively (p<0.05). The delay in diagnosis did not make a difference in the relapse and death rates. **Conclusion:** In our study, patients with leukocytosis with blast load were diagnosed early, while patients with cytopenias were diagnosed late. This indicates that future studies on more patients will be important in evaluating the effect of early diagnosis on prognosis.

Anahtar Kelimeler: Lösemi; çocuk; gecikmiş tanı

Keywords: Leukemia; child; delayed diagnosis

Correspondence: Serap KİRKİZ KAYALI

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji BD, Ankara, Türkiye

E-mail: serapkrkz@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 15 Jan 2024

Received in revised form: 07 Mar 2024

Accepted: 03 Apr 2024

Available online: 25 Apr 2024

2146-8990 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Gelişmiş ülkelerde, kanser nedeni ile gerçekleşen çocukluk çağı ölüm oranı diğer ciddi hastalıklardan daha yüksektir. Bir pratisyen hekimin her 20 yılda bir kanserli çocuk ile karşılaşma ihtimali olup, çocukların dörtte biri tanı almak için 3 aydan fazla beklemektedir. Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliği Enstitüsü kılavuzlarında, çocukluk çağı kanserlerinde dikkat edilmesi gereken semptom ve bulgular detaylandırılmış ve lösemi düşünülen vakaların tetkikleri yapılarak hızlıca ilgili bölüme konsültasyonlarının yapılması önerilmiştir.^{1,2}

Lösemide kemik iliği ve dokuları infiltrate eden blastlardan salınan sitokinlerin sistemik etkilerine bağlı olarak farklı klinik bulgular gelişmektedir. Genellikle lökositoz, trombositopeni, belirgin hepatosplenomegali (HSM) ve lenfadenopati (LAP) varlığında lösemi tanısı akla gelirken ateş, hâlsizlik, solukluk, bacak ağrısı, anemi gibi nonspesifik bulgularla başvuruda tanı gecikmesi izlenmektedir.³ Tanıdaki bu gecikme tedavide de gecikmeye ve hastalarda morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Araştırmamızda kliniğimizde tanı alan lösemili hastaların ilk tanıdaki başvuru yakınmaları, tanıda gecikme nedenleri ve gecikmenin relaps ve ölüme etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çocuk Hematoloji Bilim Dalında 1997-2017 yılları arasında tanı alan, 165 akut lösemili hasta çalışmaya dâhil edildi. Lösemi dışı ve erişkin hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmış ve Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Etik Komisyonundan (tarih: 23 Ocak 2024; no: 2024-149) karar numarası ile onay alındı.

ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya dâhil edilen 1-18 yaş aralığındaki 165 akut lösemili çocuk hastanın ilk tanı başvuru yakınmaları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak dosya kayıtlarından kaydedildi. Tanı alana kadar geçen süre ve bu süre içinde yapılan tetkik ve tedavilere sadece 62 hastanın tıbbi kayıtlarından ulaşıldı. Hastalar lösemi tipine göre akut lenfoblastik lösemi (ALL) (n=136) ve akut myeloid lösemi (AML) (n=29) olarak 2 gruba ayrıldı. Başvuru süresine göre hastalar 2 gruba ayrıldı. İlk grupta, 15 gün içinde hematolojiye başvuranlar (Grup 1; n=22 <15 gün) ile

15 gün ve daha fazla sürede hematoloji kliniğine geç başvuranlar (Grup 2; n=40 ≥15 gün) olarak sınıflandırıldı.

ÇALIŞMA ŞEKLİ

Akut lösemi tanısı alan ALL'li hastalara ALL-BFM-95 (Berlin Frankfurt-Münster) protokolüne göre yaş, tanı anındaki lökosit sayısı, steroid cevabı, sitogenetik ve indüksiyon sonrası remisyon durumuna göre risk sınıflaması yapılırken AML tanısı alan hastalara AML-MRC-12 protokolüne göre risk sınıflaması yapıldı. Hastalara tanı anında; tam kan sayımı, biyokimya, tam idrar tahlili, koagülasyon testleri, viral belirteçler, vitamin B₁₂-folik asit düzeyi, posteroanterior akciğer filmi, abdominal ultrason ve erkeklerde testis ultrasonografisi istendi. Kemik iliği aspirasyon, biyopsi, akım sitometri ve genetik sonuçları çalışıldı.

Hasta yakınmalarının başlangıç zamanı, tanıdaki gecikme süresi ve gecikme nedenleri ayrıca not edildi. Kaybedilen veya hastalığı tekrarlayan hastaların ölüm zamanı, relaps zamanı ve başvurudaki gecikme ile ilişkisi araştırıldı.

İSTATİSTİK ANALİZ

Çalışmanın istatistik analizleri IBM SPSS Vs-22 paket programında yapıldı. Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için parametrik test varsayımları sağlanıyorsa ortalama±standart sapma; sağlanmıyorsa medyan (minimum-maksimum) verilirken kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) verilmiştir. İkili gruplarda sayısal değişkenler açısından fark olup olmadığı parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Student t-test, sağlanmıyorsa nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi, ikiden fazla gruplarda varsayımlar sağlanıyorsa varyans analizi, sağlanmıyorsa nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. Risk katsayısı göreceli olasılıklar oranı [odds ratio (OR)]-%95, güven aralığı OR (%95 GA) olarak hesaplandı. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak tanımlandı.

BULGULAR

Çalışmamızda ALL (n=136; %82) ve AML (n=29; %18) olmak üzere toplam 165 çocuk hastanın veri-

sine ulaşıldı. Yaş ve cinsiyet açısından 2 grup arasında istatistik anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların yaş ortalaması ve demografik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

TABLO 1: ALL ve AML demografik özellikleri.

	ALL n=136	AML n=29	p değeri
Yaş (ay)			
$\bar{X}\pm SS$ (Minimum-maksimum)	67 (9-216)	72 (8-192)	0,52
Cinsiyet (n, %)			
Kız	54 (%40)	12 (%41)	0,86
Erkek	82 (%60)	17 (%59)	
Risk grupları			
Standart risk	42 (30)	13 (45)	
Orta risk	81 (59)	13 (45)	
Yüksek risk	13 (10)	3 (10)	
Başvuru yakınması (n, %)			
Ateş	68 (%50)	14 (%48)	0,866
Kemik ağrısı	49 (%36)	7 (%24)	0,220
Kilo kaybı/terleme	45 (%33)	6 (%21)	0,190
Halsizlik	114 (%84)	22 (%76)	0,306
Boyunda şişlik	35 (%26)	2 (%7)	0,027
Baş ağrısı	9 (%7)	1 (%3)	0,999
Gözde şişlik	1 (%1)	3 (%10)	0,017
Cilt ve mukoza kanama	18 (13,2)	2 (%7)	0,532
İshal-kusma	3 (%2)	2 (%7)	0,212
Fizik muayene (n, %)			
Normal	11 (%8)	2 (%7)	0,999
LAP	87 (%64)	10 (%34)	0,003
HM	14 (%10)	6 (%20)	0,126
SM	9 (%6)	-	0,363
HSM	63 (%46)	7 (%24)	0,038
Üfürüm	8 (%6)	1 (%3)	0,999
Cilt bulgusu	11 (%8)	4 (%14)	0,304
Soluk	83 (62)	18 (62)	0,953
Laboratuvar			
Hb (g/dL)	8,25 (2,9-15,4)	8,2 (4,4-11,7)	0,598
Lökosit (mm ³)	8.970 (1.010-400.000)	14.600 (1.730-434.446)	0,062
Trombosit (mm ³)	56.150 (5.000-568.000)	40.100 (3.000-332.000)	0,021
LDH (mg/dL)	501 (3,3-12.249)	578 (166-2.501)	0,748
Ürik asit (mg/dL)	4,2 (1,10-521)	3,7 (0,84-7,30)	0,281

ALL: Akut lenfoblastik lösemi; AML: Akut myeloid lösemi; SS: Standart sapma; Hb: Hemoglobin; LAP: Lenfadenopati; HM: Hepatomegali; SM: Splenomegali; HSM: Hepatosplenomegali; LDH: Laktat dehidrogenaz.

BAŞVURUDAKİ KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Başvuruda her 2 lösemi grubunda da en sık yakınma sırası ile hâlsizlik, ateş ve kemik ağrısı olarak gözlemlendi. Başvuruda 2 lösemi grubu arasında yapılan karşılaştırmada boyunda şişlik ALL’li çocuklarda, gözde şişlik AML’li çocuklarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Ayrıca fizik muayenede ALL’li çocuklarda AML’li olanlara göre ilk başvuruda LAP ve HSM saptanma oranı anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). Hemoglobin (Hb) ve lökosit sayısı açısından her 2 lösemi grubu arasında anlamlı fark saptanmazken AML’li hastalarda trombosit sayısı ALL’li olgulara göre daha düşük izlendi ($p<0,05$). Her 2 lösemi grubu arasında diğer başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları ve kan biyokimyasındaki laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

BAŞVURU SÜRESİNE GÖRE KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE BAŞVURUDAKİ GECİKME NEDENLERİ

Dosyada tanı anına kadar geçen sürede izlemine ulaşılan 62 hastanın %35’i (Grup-1) ilk yakınma sonrası 15 gün içinde tanı alırken %65’i (Grup-2) 15 günden sonra geç tanı aldı. Başvuru süresine göre 15 günden geç başvuran olgularda, erken başvuranlara göre kilo kaybı/terleme yakınması 3,8 kat, LAP, HSM varlığı 1,8 kat, lösemi tanısı öncesi doktora başvuru oranı 1,7 kat, enfeksiyon nedeniyle antibiyotik verilme oranı 1,6 kat, nütrisyonel eksiklik saptanıp Fe⁺²/B₁₂/folat desteği alma oranı 1,8 kat fazla bulundu. Erken başvuran (<15 gün) olgularda geç başvuranlara göre (≥ 15 gün) ortalama lökosit sayısı, LDH düzeyi yüksek bulunurken trombosit sayısı ve albumin düzeyi istatistiksel anlamlı düşük bulundu (Tablo 2). Başvuru süresi değerlendirildiğinde Grup 1 ve Grup 2’de tanıdaki gecikmenin relaps ve ölüm oranında fark oluşturmadığı relaps ve ölüm oranının ise düşük olduğu bulundu.

TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserleri içinde lösemi sık görülse de acil servis ve genel pediatri kliniklerinde görülme oranı düşüktür. Başvuruda özgün olmayan semptom-

TABLO 2: Hasta başvuru süresi ve demografik özellikleri.

	Hasta başvuru süresi		OR (95 %GA)	p değeri
	Grup 1 (n=22)	Grup 2 (n=40)		
Yaş, medyan (range)	7 (1-17)	9 (1-18)		0,14
Lösemi tipi				
ALL	16 (%72)	35 (%88)	-	0,13
AML	6 (%28)	5 (%12)	-	
Başvuru şikayeti				
Ateş (var/yok)	10 (%45)/12 (%55)	17 (%42)/23 (%58)	-	0,52
Kilo kaybı, terleme (var/yok)	2 (%9)/20 (%91)	14 (%35)/26 (%65)	3,8 (1,0-15,4)	0,02
Hâlsizlik, yorgunluk (var/yok)	16 (%72)/6 (%28)	31 (%78)/9 (%22)	-	0,45
Bacak ağrısı, artralji (var/yok)	5 (%23)/17 (%77)	13 (%32)/27 (%68)	-	0,30
Başvuru fizik muayene				
LAP	7 (%32)/15 (%68)	23 (%58)/17 (%42)	1,8 (1,0-3,5)	0,04
HSM	8 (%36)/14 (%64)	13 (%32)/27 (%68)		0,48
Başvuru laboratuvar				
Hemoglobin (g/dL)	8,1±3,1	8,1±2,1		0,92
MCV (fL)	86,8±8,6	84,1±6,9		0,17
Lökosit sayısı(mm3)	63350,8±20750,3	10900,0±2035,9		0,001
Trombosit sayısı (mm3)	44720,7±7050,4	95900,0±13250,1		0,008
LDH (U/L)	1360,8±340,4	485,9±66,3		0,002
Albumin (g/dL)	3,7±0,7	4,1±0,5		0,04
Ürik asit (mg/dL)	4,6±0,7	5,2±1,2		0,75
Fosfor (mg/dL)	4,8±0,4	4,5±0,9		0,47
Kalsiyum (mg/dL)	8,6±1,2	8,9±1,1		0,34
AST (U/L)	51,9±11,1	40,3±10,3		0,47
ALT (U/L)	27,2±6,4	38,5±12,1		0,64
BUN (mg/dL)	12,2±1,3	13,1±1,1		0,55
Kreatinin (mg/dL)	0,5±0,05	0,4±0,02		0,64
Doktora başvuru				
Var	8 (%36)	25 (%62)	1,7 (1,0-3,1)	0,04
Yok	14 (64%)	15 (%38)		
Antibiyotik tedavi				
Var	9 (%40)	28 (%70)	1,6 (1,0-2,9)	0,02
Yok	13 (%60)	12 (%30)		
B ₁₂ , folat, DEA				
Var	7 (%32)	22 (%58)	1,8 (1,1-3,5)	0,04
Yok	15 (%68)	16 (%42)		
Relaps				
Var	2 (%9)	3 (%8)		0,82
Yok	20 (%91)	37 (%92)		
Ölüm				
Var	3 (%14)	3 (%8)		0,35
Yok	19 (%86)	37 (%92)		

OR: Göreceli olasılıklar oranı; GA: Güven aralığı; ALL: Akut lenfoblastik lösemi; AML: Akut myeloid lösemi; LAP: Lenfadenopati; HSM: Hepatosplenomegali; MCV: Ortalama korpusküler volüm; LDH: Laktat dehidrogenaz; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; BUN: Kan üre azotu; B₁₂: Vitamin B₁₂; DEA: Demir eksikliği anemisi.

ların olması, başka hastalıkları taklit etmesi nedeni ile tanıda zorluklar yaşanmaktadır.² Erken tanı konularak tedavinin erken başlanması hasta risk grubu ve olumsuz sağkalım üzerinde iyileşmeye neden ol-

duğu bildirilmektedir.^{4,5} Bu nedenle, ilk tanı anında semptom ve fizik muayene bulgularının erken tanınması ve başvuruda gecikme nedenlerinin saptanması önemlidir.

Akut lösemi için özgün klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalar daha erken dönemde tanı almaktadır. Lökosit sayısı $>50.000/\text{mm}^3$ olduğunda lösemi tanısının akla gelmesi ve tanı koymak kolaydır. Ancak hastaların sadece %20'sinde tanı sırasında lökosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ 'den fazla iken %7'den daha azında $>200.000/\text{mm}^3$ bulunur. Lösemilerde trombositopeniye bağlı kanamaların olması erken tanı için ipucu olmaktadır, buna karşılık normal trombosit sayısına sahip olmak tanıyı dışlamaz.⁶ ALL ve AML hastalarının Hb ve lökosit değerleri anlamlı farklılık göstermezken trombosit değeri AML'li hastalarda anlamlı oranda düşük izlenmiştir. Bunun yanında birçok kanser tipinde tümörün büyümesi, devamı ve invazyonu ile ilişkili olarak ürik asit ve LDH artışı da görülmektedir.⁶⁻⁹ Çin'de yapılan bir çalışmada, tanıda gecikme ≤ 24 günden kısa olanlarda periferik ve kemik iliğinde blast sayısı anlamlı yüksekken trombosit sayısı anlamlı düşük izlenmiştir. Hb ve lökosit sayısı ise yüksek saptanmıştır.¹⁰ Çalışmamızda da benzer şekilde <15 günden daha erken başvuran Grup 1 hastalarda lökosit ve LDH değeri yüksek, trombosit ve albümin değeri ise anlamlı daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda kanda blast oranı fazla olup 15 günden kısa sürede erken tanı alarak hematoloğa başvuran olguların %35 olduğu bulunmuştur. Bu durum, kanda blast oranına bağlı olarak klinik ve laboratuvar bulgularının daha şiddetli görülmesi ile açıklanabilir.

Lösemilerde klinik ve laboratuvar bulguların nonspesifik olduğu durumlarda ise hastaların tanı alma süresi gecikmektedir. Başvuru anındaki en sık nonspesifik semptom ve bulguların değerlendirildiği 33 çalışmayı içeren bir metaanalizde en sık bulgular sırasıyla; ateş, solukluk, ekstremitte ağrısı, döküntü, morarma, anoreksi/kilo kaybı ve hepatomegali olarak bulunmuştur.¹ Diğer çalışmalarda da her iki lösemi alt grubunda en sık ateş, hâlsizlik, solukluk ve LAP saptanmıştır.¹¹⁻¹³ Çalışmamızda da benzer şekilde en sık başvuru bulgusu hâlsizlik ve ateş iken fizik muayenede LAP izlenmiştir. Etiyopya'dan yapılan bir çalışmada, ortalama tanı gecikmesi 90 gün iken hasta kaynaklı gecikme ortalama 50 gün, doktor kaynaklı 32 gün bulunmuştur. Ermenistan'dan yapılan başka bir çalışmada, tanıda gecikme %76 oranında olup ortalama gecikme süresi 42 gün olarak saptanmıştır.^{14,15} Ayrıca bu süre Kanada'da 19 gün,

Afrika'da 31 gün, Kore'de ise 21 gün bulunmuştur. Literatüre benzer şekilde hastalarımızın %65'i 15 günden geç tanı almışlardır. Çalışmamızda tanı gecikmesi 15 günden fazla olanlarda kilo kaybı ve terleme yakınmasının 3,8 kat, fizik muayenede LAP varlığının 1,8 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Fizik muayenede LAP olması, ayırıcı tanı için tetkik edilmeye, enfeksiyon düşünülerek antibiyotik tedavisi verilmesine neden olmuş ve bu durum tanıda 1,6 kat gecikmeye neden olmuştur. Bunun yanında enfeksiyon bulguları olmaksızın sitopenilerin vitamin B₁₂, folat eksikliği veya demir eksikliği kaynaklı olduğunu düşünen hekimlerin 1,7 kat fazla olduğu ve bu olgulara Fe⁺²/B₁₂/folat desteği başlanmasının 1,8 kat tedavide gecikmeye neden olduğu görülmüştür. Benzer şekilde Mowla ve ark. çalışmalarında %69 oranında lösemi tanısındaki gecikmenin hematoloji uzmanı öncesi başvuru olan 1. basamak sağlık hizmeti veren hekimlerden kaynaklandığı bildirilirken başka bir çalışmada ise hastaların %58'ine benign hastalık teşhisi konulduğu belirtilmiştir.¹⁶⁻¹⁹ Bu sonuçlar blast oranı fazla olmayan sitopenili hastalarda; ateş, hâlsizlik, solukluk ve LAP gibi nonspesifik semptom varlığında enfeksiyon veya nutrisyonel faktörlerin tanıda gecikmeye neden olduğuna işaret etmektedir.

Tanıdaki gecikmenin ölüm ve relapsa katkısını inceleyen Wahl ve ark.ları lösemide tedavi gecikmesi ile ölüm ve relaps arasında anlamlı ilişki bulmamıştır.²⁰ Dai ve ark. ise tanı gecikmesi 24 günden uzun olan kanserli olguların sağkalım oranının düşük olduğunu göstermiştir.¹⁴ Başka bir çalışma ise tedavide gecikmenin >3 gün üzerinde olmasını daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.⁵ Buna karşılık biz tedavide, gecikme ile ölüm ve relaps arasında anlamlı ilişki bulmadık. Bu durumun, çalışmamızdaki olgu sayısının azlığı yanında ölüm ve relaps hasta sayısının az olması ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamız ülkemizde lösemili hastalarda ilk tanıda gecikme nedenlerini araştıran ilk araştırma olmasına karşılık gelecekte gecikmiş tanının prognoza etkisini değerlendirmek için daha fazla hastayla yapılacak kapsamlı çalışmaların gerekli olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Sonuçta hastaların ilk başvuruda nutrisyonel eksiklik ve enfeksiyon tanısı almaları en çok gecikme nedeni

olarak saptandığından tıp fakültesi öğrencilerine LAP ve sitopenilere yol açacak nütrisyonel eksiklik ve en-feksiyonların ayırıcı tanısının olgular üzerinden ders-lerde anlatılmasının ve bu hastaların daha yakın izlenmesi gerektiğinin vurgulanmasının tanıdaki ge-cikmeleri kısmen önleyebileceğini düşünmekteyiz.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme

sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebile-cek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yok-tur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, et al. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2016;101(10):894-901. PMID: 27647842.
2. Clarke RT, Jones CH, Mitchell CD, Thompson MJ. 'Shouting from the roof tops': a qualitative study of how children with leukaemia are diagnosed in primary care. *BMJ Open.* 2014;4(2):e004640. PMID: 24549167; PMCID: PMC3931998.
3. Carroll WL, Bhatle T. Acute lymphoblastic leukemia. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, eds. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 6th ed. USA: Elsevier; 2016. p.367-85.
4. Berhane A, Hailu T, Mulugeta A. Determinants of delayed diagnosis among pediatric cancer patients from Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Mekelle, Northern Ethiopia. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):478. PMID: 31810453; PMCID: PMC6896776.
5. Baker JM, To T, Beyene J, Zagorski B, Greenberg ML, Sung L. Influence of length of time to diagnosis and treatment on the survival of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based study. *Leuk Res.* 2014;38(2):204-9. PMID: 24333116.
6. Llano OG. The complete blood count in the early diagnosis of acute leukemia in children. *Medicina Universitaria.* 2016;18(73):216-18. doi: 10.1016/j.rmu.2016.07.006
7. Murali N, Swamy M, Prasad H, Saha D, Kini J, Kumar N. Significance of serum lactate dehydrogenase in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2017;11(11):1-2. doi:10.7860/JCDR/2017/23838.10824
8. Miao P, Sheng S, Sun X, Liu J, Huang G. Lactate dehydrogenase a in cancer: a promising target for diagnosis and therapy. *IUBMB Life.* 2013;65(11):904-10. PMID: 24265197.
9. Al-Saadoon AE, Al-Naama LM, Hassan JK. Serum lactate dehydrogenase (LDH) activity in children with malignant diseases. *Bahrain Medical Bulletin.* 2003;25(2):71-3. https://www.researchgate.net/publication/288129665_Serum_lactate_dehydrogenase_LDH_activity_in_children_with_malignant_diseases
10. Dai Q, Liu R, Wang Y, Ye L, Peng L, Shi R, et al. Longer time intervals from symptom onset to diagnosis affect the overall survival in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022;44(6):285-92. PMID: 34699460.
11. Biswas S, Chakrabarti S, Chakraborty J, Paul PC, Konar A, Das S. Childhood acute leukemia in West Bengal, India with an emphasis on uncommon clinical features. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(5):903-6. PMID: 20104987.
12. Karimi M, Mehrabani D, Yarmohammadi H, Jahromi FS. The prevalence of signs and symptoms of childhood leukemia and lymphoma in Fars Province, Southern Iran. *Cancer Detect Prev.* 2008;32(2):178-83. PMID: 18632219.
13. Yasmeen N, Ashraf S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia; epidemiology and clinicopathological features. *J Pak Med Assoc.* 2009;59(3):150-3. PMID: 19288940.
14. Berhane A, Hailu T, Mulugeta A. Determinants of delayed diagnosis among pediatric cancer patients from Ayder Comprehensive Specialized Hospital, Mekelle, Northern Ethiopia. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):478. PMID: 31810453; PMCID: PMC6896776.
15. Safaryan L, Sargsyan L, Hakobyan L, Iskanyan S, Avagyan A, Zohrabyan D, et al. Diagnostic and therapeutic limitations and delayed diagnosis of pediatric hematologic malignancies in armenia: a single-institution report. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(1):393-4. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.07.248>
16. Mowla MG, Choudhury AM, Khaleque MA, Haque MM, Yasmin T. Physician delay for delayed diagnosis of acute lymphoblastic leukemia among children in a tertiary care hospital. *J Pharmacol Pharmaceut Pharmacovig.* 2020;4(1):018. doi: 10.24966/PPP-5649/100018
17. Lins MM, Amorim M, Vilela P, Viana M, Ribeiro RC, Pedrosa A, et al. Delayed diagnosis of leukemia and association with morbid-mortality in children in Pernambuco, Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(7):e271-6. PMID: 22935656.
18. Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21(1):37-48. PMID: 14660305.
19. Stefan DC, Siemonsma F. Delay and causes of delay in the diagnosis of childhood cancer in Africa. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(1):80-5. PMID: 21108442.
20. Wahl SK, Gildengorin G, Feusner J. Weekend delay in initiation of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: does it matter? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(1):e8-e11. PMID: 22146528.