



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE OTONOMİK SİNİR SİSTEMİ
ETKİLENMESİNİN KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ YÖNTEMİYLE
UZUN DÖNEMDE İNCELENMESİ**

Dr. Cem DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2019



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GÜLHANE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK AğI KANSERLERİNDE OTONOMİK SİNİR SİSTEMİ
ETKİLENMESİNİN KALP HIZI DEğİşKENLİğİ YÖNTEMİYLE
UZUN DÖNEMDE İNCELENMESİ**

Dr. Cem DOğAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayhan KILIÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2019

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.02.2019 tarih ve 46418926 sayılı izni ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yapılmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince eğitim ve öğrenimime büyük katkıları olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Bülent ÜNAY'a, uzmanlık eğitimim süresince eğitim ve öğrenimime büyük katkıları olan, tez hazırlama sürecinin her aşamasında bana yardımcı olup yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ayhan KILIÇ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Değerli zamanlarını ayırıp bilgileri ve tecrübeleriyle, sabırla, anlayışla yetişmemizi sağladıkları için kliniğimiz öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım uzman doktorlara, uzmanlık öğrencilerine ve klinik personeline, tez çalışmam süresince her konuda gösterdiği yardımlar için Yrd. Doç. Dr. Derya SULUHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Hep yanımda olduğunu bildiğim, hayattaki en değerli varlıklarımın ve en iyi arkadaşlarımdan biri olan babam Mustafa DOĞAN'a, kardeşim Can DOĞAN'a, ilk seneden sonra fiziksel olarak yanımda olamasa da varlığını her saniye hissettiğim ve her gün daha fazla özlediğim annem Kevser DOĞAN'a ve son olarak hayatıma girdiği andan itibaren hep destek olan, güç veren, en büyük şansım olarak gördüğüm canım eşim, en iyi arkadaşım Duygu DOĞAN'a teşekkür kelimesi minnettarlığımı açıklamaya yeterli olamasa da teşekkür ederim.

Dr. Cem DOĞAN

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE OTONOMİK SINİR SİSTEMİ ETKİLENMESİNİN KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ YÖNTEMİYLE UZUN DÖNEMDE İNCELENMESİ

Amaç: Kanser hastalarında otonomik sinir sisteminin etkilendiği erişkin hastalarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu etkilenmeyi çocukluk çağı kanserlerinde gösteren çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmada çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalmış çocuklarda kalp hızı değişkenliği parametrelerini inceleyerek otonomik sinir sisteminin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada çocukluk çağı lösemilerinden sağ kalan 20 çocuk ve çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan 20 çocuk, toplamda 40 hasta çocuk çalışma grubu olarak alındı. Önceden herhangi bir kardiyolojik hastalık tanısı almış ve kemoterapi tedavisinin üzerinden henüz 1 yıl ve daha fazla süre geçmemiş olan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi. Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine şüpheli çarpıntı şikayetiyle başvurup 24 saatlik EKG monitorizasyonu yapılan 20 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Hastalara 24 saatlik Holter monitorizasyonu yapıldı ve Kalp Hızı Değişkenliği testi uygulandı. Sonuçlar birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Kanser hastalarında uzun dönemde kalp hızı parametreleri olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu etkilenme ortalama nabız sayısı, zamana bağlı SDANN, SDNN ve frekans bağımlı HF, LF parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç: Kanser hastalarında özellikle frekans bağımlı parametrelerin etkilendiği görüldü. Radyoterapi ile kalp hızı değişkenliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Antrasiklin maruziyeti ile kalp hızı değişkenliği arasında uzun dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Tedavi alan grupta aritmi daha fazla görülse de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Daha detaylı bilgiler elde edebilmek adına daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünüyoruz.

•
•
•
•
•
•
•

Anahtar Kelimeler : Kanser, kalp hızı değişkenliği, otonomik sinir sistemi

Yazar Adı : Dr. Cem DOĞAN

Danışman : Prof. Dr. Ayhan KILIÇ

ABSTRACT

LONG-TERM INVESTIGATION OF THE EFFECT OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN CHILDHOOD CANCER BY HEART RATE VARIABILITY

Objective: Autonomic nervous system is affected in cancer patients has been shown in studies conducted in adult patients. There are few studies showing this effect in childhood cancers. In this study, we aimed to evaluate the autonomic nervous system by examining the parameters of heart rate variability in children childhood cancer survivors.

Materials and Methods: In this study, 20 children surviving childhood leukemia and 20 children surviving childhood cancers were enrolled in the study group. Children who had been previously diagnosed with any cardiological disease and who had not had chemotherapy for 1 year or more were not included in the study. Twenty healthy children who were admitted to the Pediatric Cardiology Policlinic with suspected palpitations and underwent 24-hour ECG monitoring were enrolled as the control group. The patients underwent 24-hour Holter monitoring and Heart Rate Variability test. The results were compared with each other.

Results: Long-term heart rate variability parameters are adversely affected in cancer patients. This effect was statistically significant in mean pulse rate, time dependent SDANN, SDNN and frequency dependent HF, LF parameters.

Conclusion: Frequency dependent parameters were particularly affected in cancer patients. There was no significant relationship between radiotherapy and heart rate variability. There was no statistically significant difference between anthracycline exposure and heart rate variability in the long term. Although arrhythmias were more frequent in the treated group, there was no statistically significant difference. We believe that more comprehensive studies are needed to obtain more detailed information.

-
-
-
-

Key Words : Cancer, heart rate variability, autonomic nervous system

Author : Cem DOGAN, M.D.

Counselor : Ayhan KILIC, M.D., Prof.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. LÖSEMİLER.....	3
2.2. LENFOMALAR	11
2.3. SOLİD TÜMÖRLER.....	17
2.1.3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	49
KAYNAKÇA	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABVD	: Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloblastik Lösemi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COMP	: Siklofosfamid, Vinkristin, Metotreksat, Prednizon
COPP	: Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon
HH	: Hodgkin Hastalığı
HMA	: Homovanilik Asit
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
MIBG	: M-Iodobenzylguanidine
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MOPP	: Nitrojen mustard, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
VMA	: Vanililmandelik Asit

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Konjenital sendromlar ve ilişkili oldukları lösemiler.....	4
Tablo 2: Akut lösemilerde FAB sınıflaması.....	6
Tablo 3: Akut lösemilerde immün fenotiplendirme.....	7
Tablo 4: ALL’de risk sınıflaması.....	8
Tablo 5: AML’de standart risk grubu.....	9
Tablo 6: Çocukluk çağında sık görülen Non-Hodgkin lenfomalar.....	13
Tablo 7: Non-Hodgkin lenfomalarda St.Jude Evrelemesi.....	15
Tablo 8: Hodgkin lenfomalarda Modifiye Ann-Arbor Evrelemesi.....	16
Tablo 9: Kalp hızı değişkenliği parametreleri ve tanımları.....	25
Tablo 10: Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 11: Kalp hızı değişkenliği parametreleri ortalamalarının ve dağılımlarının karşılaştırılması.....	31
Tablo 12: Hastalık dağılımlarının karşılaştırılması.....	38
Tablo 13: Aritmi varlığının gruplar arasındaki dağılımının karşılaştırılması	39
Tablo 14: RT alan hastaların kalp hızı değişkenliği parametreleri ortalamalarının ve dağılımlarının karşılaştırılması.....	39
Tablo 15: Antrasiklin alan hastaların kalp hızı değişkenliği parametreleri ortalamalarının ve dağılımlarının karşılaştırılması.....	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisindeki gelişmeler sayesinde 15 yaş altında kanser tanısı alan çocukların 5 yıllık sağkalım oranı %80 üzerine çıkmıştır. [1] Amerika' da 270.000'den, Avrupa'da ise 500.000'den fazla insan çocukluk çağı kanserlerinden hayatta kalmıştır ve bu hastalıkların geç dönem komplikasyonlarından etkilenme potansiyeli taşımaktadır. Geç dönem etkiler sadece eğitim, davranış ve sosyal problemler olarak ortaya çıkabileceği gibi beden sağlığını etkileyen sekonder tümörler, sekonder lösemi, kardiyovasküler hastalıklar, üreme problemleri ve büyüme gelişme geriliği olarak da ortaya çıkabilir. Kanser tanısı aldıktan 30 yıl sonra hayatta kalanların en az üçte biri kansere veya aldıkları tedavilere bağlı olarak birden fazla uzun dönem komplikasyon yaşamaktadır. Sağ kalanların %73'ü kronik hastalıklarla mücadele ederken, %42'si ciddi engel bırakan, hayatı tehdit eden ya da ölümcül seyreden inme, pulmoner fibrozis, kronik böbrek yetmezliği ya da sekonder maligniteler gibi komplikasyonlar yaşamaktadır.[1] Uzun dönem sağ kalanlarda, sağlıklı bireylere kıyasla majör eklem replasmanı ihtiyacı 54 kat, konjestif kalp yetmezliği ve sekonder malignite yaşama riski 15 kat, kardiyovasküler hastalık riski 10 kat, inme riski ise 9 kat artmış bulunmuştur.

Vücuttaki birçok biyolojik sistem otonomik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Otonomik sinir sisteminin birbirine zıt çalışan sempatik ve parasempatik kolları, biyolojik fonksiyonları düzenlerken fizyolojik bir denge içerisindedir. Birçok hastalıkta bu dengenin bozulduğu gösterilmiştir.[2]

Kalp de birçok organda olduğu gibi otonomik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Kalp hızı, sempatik ve parasempatik sistem tarafından kontrol edilmektedir. Sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge gün içerisinde egzersize, strese, metabolik nedenlere ya da hastalıklara bağlı olarak dalgalanmalar göstermektedir. Bu dalgalanmalar da kalp hızında değişkenliklere yol açmaktadır. Kalp hızı değişkenliği yöntemi de bu değişikliklerin standart sapmasının ölçülmesidir ve otonomik sinir sistemi balansının dolaylı yoldan ölçülmesi için değerli bir yöntemdir.

Otonomik sinir sistemi aktivitesindeki bozuklukların vasküler hastalıklar, inme, myokard infarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği gibi birçok hastalık için uyarıcı olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda otonomik sinir sistemi aktivitesini inceleyen az

sayıda çalışma vardır. Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanlarda otonomik sinir sistemi aktivitesini inceleyen çalışma ise yok denecek kadar azdır. Bu nedenle, bu çalışmada çocukluk çağı hematolojik ve onkolojik malignitelerinden sağ kalmış çocuklarda kalp hızı değişkenliği parametreleri incelenerek otonomik sinir sistemini değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. LÖSEMİLER

Lösemi, çocukluk çağının en sık görülen malignitesidir. Çocukluk çağında görülen malignitelerin yaklaşık %30'unu lösemiler oluşturur. [3] En sık görülen tipleri akut lenfoblastik lösemi ve akut myeloid lösemidir. Çocuklarda kronik lösemi çok nadir görülür. Çocukluk çağındaki lösemilerin yaklaşık %80'i akut lenfoblastik lösemi (ALL), yaklaşık %15'i ise akut myeloid lösemi (AML)'dir. Adolesan çağda ise bu oranlar sırasıyla %56 ALL, %31 AML'dir. [4] Normalde kemik iliğinde eritroid, myeloid ve megakaryositer hücreler yapılmakta ve olgunlaşmaktadır. Akut lösemide olgunlaşmamış blast adı verilen olgunlaşmamış ana hücreler normal hücrelerin yerini almaktadır. Blast adı verilen bu olgunlaşmamış hücreler, kemik iliğinden perifere ve diğer sistemlere yayılarak lösemnin kliniğine neden olmaktadır.[5]

2.1.1. Epidemiyoloji

15 yaş altında, ALL AML'den yaklaşık 4 kat daha fazla görülür. Hemen tüm yaşlarda lösemiler erkeklerde kızlardan daha fazla görülür. Sadece T-ALL ve infantil lösemi kızlarda daha fazla görülür. [6, 7] ALL insidansı ırksal farklılıklar gösterir. Hispanik bireylerde beyazlardan, beyazlarda da siyahilerden fazla görülür. Gelişmiş ülkelerde en sık 2-5 yaş arası görülür. [7]

Pediyatrik AML insidansı 2 yaş civarı pik yapar, 9 yaşa kadar giderek azalır. Daha sonra yirmili yaşların başına kadar sıklığı giderek artar. AML'de de etnik ve ırksal farklılıklar mevcuttur. En yüksek AML riski Asya kökenlilerdedir. [8]

Lösemili çocukların yaklaşık %5'inde lösemi riskini arttıran genetik bir hastalık bulunmaktadır. Bu hastalıkların en sık görüleni Down sendromudur. Down sendromu olan çocuklarda akut lösemi 10 ile 20 kat daha fazla görülmektedir.[9] AML riski, özellikle de akut megakaryositik lösemi yaklaşık 500 kat kadar artmıştır. [10] Diğer konjenital hastalıklar ve ilişkili oldukları lösemiler Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Konjenital sendromlar ve ilişkili oldukları lösemiler

Konjenital Hastalık	İlişkili Lösemi
Down Sendromu	ALL, AML
Ataksi-Telenjektazi	ALL
Wiskott-Aldrich	AML
Bloom Sendromu	ALL, AML
Kostmann Hastalığı	AML
Fankoni Anemisi	AML
Nörofibromatozis	AML, JMML
Noonan Sendromu	JMML

Akut lösemide, monozigotik ikizler haricinde familyal vaka nadir görülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde akut löseminin birlikte görülme riski yaşla ters orantılıdır.[11] 1 yaşın altında AML veya ALL tanısı alan tek yumurta ikizlerinde diğer kardeşte de büyük ihtimalle ve tipik olarak da birkaç ay içinde lösemi görülür.

2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Lösemilerin genetik miras, çevresel faktörler, enfeksiyöz hastalıklar arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucunda ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Lösemi gelişimiyle alakalı en çok araştırılan etiyolojik nedenlerden biri iyonize radyasyondur. Özellikle 1945'te Japonya'ya atılan atom bombası sonrası ALL ve AML sıklığında artış tespit edilmiştir. Hamilelik sırasında maruz kalınan pelvik radyasyon da çocukluk çağı lösemileriyle ilişkili bulunmuştur. [12]

Endüstriyel gelişim sonrası yüksek sosyoekonomik düzey ve sosyal izolasyon B-hücreli ALL ile ilişkili bulunmuştur. Greaves ve arkadaşları bu durumu, yaygın viral enfeksiyonlara ve bu enfeksiyonlara karşı oluşan immün yanıt stimülasyonuna geç maruz kalmanın, mutasyonlara neden olarak veya daha sonra lösemiye neden olabilecek "prelösemik" prekürsörlerin klonal genişlemesini uyararak lösemi gelişme olasılığını artırabileceği hipoteziyle açıklamıştır. [13]

Lösemi hücreleri, hematopoetik progenitör hücrelerin çoğalmasında, farklılaşmasında ve hayatta kalmasında rol alan proteinleri kodlayan genlerin mutasyona uğraması sonucu oluşur. Yapılan çalışmalar, hastaların akut lösemi tanısı aldıklarında ortalama 10-20 sessiz olmayan somatik tek nükleotid mutasyona sahip

olduklarını göstermiştir. Mutasyon sayısı relapaslarda 2-3 kat daha fazla bulunmuştur. [14]

2.1.3. Klinik, Laboratuvar bulguları ve Tanı

Lösemi tanısı alan çocukların çoğu spesifik bazı bulgular nedeniyle araştırılırken tanı almaktadır. Letarji, anemi veya trombositopeniye bağlı morarma ve kanama, kemik ağrısı, kemik ağrısı, hepatosplenomegali ve lenfadenopatiler bu bulgular arasında yer almaktadır. Fizik muayenede solukluk, peteşi, ekimoz veya mukozal kanamalar gözlenebilir. Trombositopeni veya hiperlökositozis ciddiye hayati tehdit edecek kanamalar veya akciğerlerde ve santral sinir sisteminde intravasküler obstrüksiyon olabilir. [15] Yeni tanı alan hastalarda lösemik hücrelerden salınan pirojenik sitokinlere ya da enfeksiyonlara bağlı ateş görülebilir.

Nadir olarak yeni tanı alan hastalar santral sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak artmış intrakraniyal basınç artışı veya kraniyal sinir paralizi bulgularıyla gelebilir. [16] T-hücreli ALL olan hastalar anterior mediastende kitle ve buna bağlı solunum sıkıntısı nedeniyle araştırılırken tanı alabilirler. Testis tutulumunun bulgusu olarak skrotumda ağrısız şişlik ya da lenfatik obstrüksiyona bağlı gelişen hidrosel görülebilir. Çok nadir olarak da akut lösemiler hiçbir semptom ve bulgu olmaksızın rutin muayene sırasında tespit edilebilir.

Anemi, nötropeni ve trombositopeni yaygın bulgulardır. Tanı anında lökosit sayısı 100 ile 1.500.000 arasında değişir. Hastaların %15-20'sinde hiperlökositozis (lökosit sayısı >100.000/mm³) görülür. [17] Çoğu hastada blastlar periferde çıkmıştır. Lösemik hücrelerin yıkımına bağlı olarak serum laktat dehidrogenaz, ürik asit ve fosfor seviyeleri yükselmiştir. Hastalar tümör lizis sendromuyla prezente olabilirler.

Lösemilerde klinik ve laboratuvar bulgular değişkenlik gösterebilir. Değişmeyen ve tanı koymayı sağlayan inceleme kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile yapılan kemik iliği incelemesidir. Kemik iliği çoğunlukla blastlarla kaplıdır. Blast oranı %20'nin üzerinde olması tanı koydurucudur. Risk faktörlerini ve tiplendirmeyi belirlemekle birlikte tedaviyi şekillendirmek için morfolojik, sitogenetik, flow sitometrik ve moleküler analizler de yapılmalıdır. [18]

2.1.4. Lösemilerin sınıflaması

Lösemilerin morfolojik tanısı için Romanowsky boyaları (May-Grünwald ve Giemsa) ile boyanan periferik yayma kullanılır. Bu boyalarla boyanan periferik yayma ile lösemiler, FAB sınıflamasına göre sınıflandırılabilir.[19] Bu sınıflamaya göre ALL L1, L2, L3 olmak üzere 3 gruba; AML ise M0, M1, M2, M3, M4, M5, M6 ve M7 olmak üzere 8 gruba ayrılır. Akut lösemide FAB sınıflaması Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Akut lösemilerde FAB sınıflaması

Akut Myeloid Lösemi	
<u>Alt Tip</u>	<u>Tanımlama</u>
M ₀	Minimal farklılaşma gösteren AML
M ₁	Olgunlaşma göstermeyen AML
M ₂	Akut promyelositer lösemi
M ₃	Akut varyant promyelositer lösemi
M ₄	Akut myelomonositer lösemi
M _{4Eo}	Akut eozinofilik myelomonositer lösemi
M _{5a}	Akut monoblastik lösemi
M _{5b}	Akut monositer lösemi
M ₆	Akut eritrolösemi
M ₇	Akut megakaryoblastik lösemi
Akut Lenfoblastik Lösemi	
L ₁	Çocukluk tipi ALL
L ₂	Erişkin tipi ALL
L ₃	Burkitt tipi ALL

Sitokimyasal boyalar da ALL’nin farklı tiplerini AML’den ayırmaya ve AML’nin subtiplerini sınıflamaya yardımcı olur. Morfolojik ve sitokimyasal tanı ve sınıflama hala önemli olsa da akut lösemilerin çağdaş sınıflandırması immünolojik ve moleküler analizlerle yapılan subtiplerin belirlenmesine dayanmaktadır.

Lösemi hastalarının çoğunda hücre yüzeyinden eksprese edilen antijenlerin analiziyle B-ALL ve T-ALL ayrımı rahatlıkla yapılabilir. B-ALL, CD19, CD22, CD79a pozitifken; T-ALL, sitoplazmik CD3 ve cCD3 pozitifdir. Diğer antijenler her iki tipte de salgılanabilir.

İmmünoterapi alanındaki gelişmelerle, spesifik yüzey markerlarının tespitleri tedavi seçimlerinde daha önemli olabilir. Günümüzde CD19 ce CD22 üzerine etkili selektif ilaçlar mevcuttur ve bu antijenlere immünoterapi yapılabilmektedir.

Tablo 3: Akut lösemilerde immün fenotiplendirme [20]

Geniş spektrumlu ekspresyon gösteren antijenler

Pan-myeloid	CD13, CD33, CD64, MPO
Pan-B hücre	cCd22, CD19, CD24, cCd79 _{α-β}
Pan-T hücre	cCd3, CD5, CD7
İmmatürite göstergesi antijenler	
Pan-lenfoid ve myeloid	Tdt, CD34, CD133, CD135
Pan-myeloid	CD117
Hücre serisine özgü ve matürasyon bağımlı antijenler	
Myeloid hücreler	CD14, CD15, CD65, Laktoferrin
Eritroid hücreler	Glikoforin A
Trombositler	CD41a, CD621
B-hücre	CD20, cIlg _μ , slg
T-hücre	CD1a, CD2, sCD3, CD4, CD8
NK-hücre	CD16, CD56

2.1.5. Prognoz

1950'li yıllarda ALL vakalarının çoğu fatal seyrederken, günümüzde yeni tanı ALL hastalarının 5 yıllık hastalısız sağkalımları %85'in üzerinde, 5 yıllık sağkalımları ise %90'ın üzerindedir. (7-20) Ülkeler ve kemoterapi protokolleri arasında farklılıklar olsa da gelişmiş ülkelerdeki istatistikler de bunu doğrular niteliktedir. Yakın zamana kadar T-ALL prognozu anlamlı derecede kötüyken yüksek risk ALL benzeri tedavi protokolleriyle prognozda önemli gelişmeler elde edilmiştir. Bu gelişmeler farklı ajanlarla yapılan ve indüksiyon, intensifikasyon ve idame olmak üzere farklı dönemlere ayrılan çoklu kemoterapötikler ile kemoterapi rejimleri sayesinde elde edilmiştir.

Prognozda yaş, tanı anındaki lökosit sayısı, immüfenotip, sitogenetik, DNA indeksi ve indüksiyon tedavisine erken yanıt önemlidir. Prognostik faktörler, tedavi protokolünün belirlenmesi için önemlidir. Hastalar prognostik faktörlere göre risk gruplarına ayrılır ve tedavi bu gruplara göre şekillendirilir. Hastanemizde de kullanılan BFM risk sınıflaması Tablo 4'te gösterilmiştir. TR-ALL BFM grubunun ALL protokolüne göre risk gruplandırmasında kullanılan kriterler

- 1- Tanı anındaki lökosit sayısı

- 2- Tanı anındaki yaş
- 3- 8. günde yapılan periferik yaymadaki blast sayısı
- 4- 33. günde yapılan kemik iliği aspirasyonundaki blast yüzdesi
- 5- t(9;22) kromozomal translokasyon varlığı
- 6- t(4;11) kromozomal translokasyon varlığı

Tablo 4: ALL’de risk sınıflaması

Standart risk grubu
<ol style="list-style-type: none"> 1. 8. gün periferik kanda blast sayısı <1000/mm³ 2. Lökosit sayısı <20.000/ mm³ ve 1<yaş<6 3. 33.günde tam remisyon 4. t(9;22) olmaması 5. t(4;11) olmaması 6. T-immünolojisi göstermemesi
Orta risk grubu
<ol style="list-style-type: none"> 1. 8. gün periferik kanda blast sayısı <1000/mm³ 2. 33.günde tam remisyon 3. t(9;22) olmaması 4. t(4;11) olmaması <p style="text-align: center;">Bu kriterlerin 4’ü de sağlanmalı ancak aşağıdakilerden en az biri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lökosit sayısı >20.000/ mm³ 2. Yaş <1 3. Yaş>6
Yüksek risk grubu
<ol style="list-style-type: none"> 1. 8. gün periferik kanda blast sayısı >1000/mm³ 2. 33. günde tam remisyon olmaması 3. t(9;22) varlığı 4. t(4;11) varlığı

AML, hastalarının prognozunda son 30 yılda belirgin iyileşme gözlenmektedir. 5 yıllık hastalısız sağkalım %50’den %60’a, 5 yıllık genel sağkalım ise %60’tan %70’e çıkmıştır.[18, 21] Tedavinin daha yoğun hale getirilmesi, destek tedavisindeki gelişmeler bu başarıda kilit rol oynamaktadır. Tedavi ALL de olduğu gibi prognostik kriterlere göre belirlenen risk gruplarına göre şekillendirilir. AML’de standart risk grubuna dahil edilen prognostik faktörler tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5: AML 'de standart risk grubu

Morfoloji	Sitogenetik	Moleküler genetik	Tedavi yanıtı
AML FAB M3	t(15;17)	PML/RAR α	Bağımsız
Down'da AML		Trizomi 21	Bağımsız
AML FAB M1/M2 \pm Auer rod	t(8;21)	AML/ETO1	15. günde blast<%5
AML FAB M1/M2 \pm Auer rod			15. günde blast<%5
AML FAB M _{4Eo}	inv(16)	CBF β /MYH11	15. günde blast<%5

Geri kalan tiplerin tümü AML FAB M0, AML FAB M1/2 (Auer cisimciği olmayan), AML FAB M4, AML FAB M5, AML FAB M6, AML FAB M7 yüksek risk olarak kabul edilir. Minimal rezidüel hastalık varlığı AML'de önemli bir prognostik göstergedir ve riske göre tedavi sınıflamasında karar verilmesini sağlayan bir faktör olabilir.

2.1.6. Tedavi

Lösemiler, tedavi edilmezse fatal seyreder. Tedavide amaç, lösemik hücre oluşumunu engellemek ve sağlıklı kemik iliği hücrelerinin çoğalmasını sağlamaktır. Tedavi temelde destek tedavileri ve kemoterapiden oluşmaktadır.

Destek tedavisi: Tanı anındaki semptomları ve tedaviye bağlı komplikasyonları önlemeye yönelik tedavidir. Enfeksiyonlardan korunma için profilaksi, febril nötropeni gelişirse antibiyoterapi, anemi veya trombositopeni gelişirse kan ürünleri replasmanı, bulantı ve kusmanın önlenmesi ve giderilmesi, ağrı yönetimi, tümör lizis sendromu gelişmemesi için hidrasyon ve alkalinizasyon yapılması ve allopürüinol başlanması tedavinin parçalarıdır. Hastaya ve ailesine psikososyal destek sağlanmalıdır. Beslenmenin bozulacağı düşünülmeli, gerekli önlemler alınmalı, yetersiz kaldığında total parenteral nütrisyon başlanmalıdır.

Kemoterapi: ALL'de kemoterapi 4 ana parçadan oluşur.

- 1- İndüksiyon: Tanıyla beraber başlanır. Amaç kemik iliğindeki lösemik blastları ortadan kaldırmaktır. Tedavi steroid, vinkristin, asparaginaz ve

risk grubuna göre eklenen antrasiklinlerden oluşan kemoterapötiklere ek olarak yapılan intratekal tedavilerle 4 haftada uygulanır.

- 2- Konsolidasyon: Remisyon sağlandıktan sonra başlanan yoğun kemoterapi programıdır. Yapılan çalışmalarda tam remisyon sağlanmasına rağmen lösemik hücrelerin tamamen yok olmadığı gösterilmiştir.[22] Bu tedavinin amacı da kaldığı varsayılan hücreleri yok ederek nüksü engellemektir.
- 3- Santral sinir sistemi tedavisi: İyileşen hastaların bir kısmında santral sinir sisteminde nüks görülmektedir. Bunu engellemek için yoğun kemoterapi devam ederken intratekal tedavi de protokole eklenir.
- 4- İdame tedavisi: Bu tedavinin amacı hastalığın remisyonunda kalmasını sağlamaktır. Uygulanan protokole göre süresi değişkenlik göstermektedir. Mekaptopürin ve metotreksat kullanılır.

AML'de yoğun indüksiyon ve konsolidasyon tedavileriyle hastalık %90 gibi yüksek bir oranda tam remisyon girer ve hastaların yaklaşık 5 yıllık sağkalımları %60'lardadır. Tedavide temel ilaçlar sitarabin, etoposid, antrasiklinler ve tioguanindir. Başlangıçtaki lökosit sayısı $50\ 000/\text{mm}^3$ 'nin üzerinde ise veya belirgin organomegali varsa yavaş ve ılımlı sitoredüksiyon için sitarabin ve tioguanin ile sitoredüktif ön tedavi yapılabilir. Toplamda ön fazın süresi 7 günü geçmemelidir.

Yapılan çalışmalarda indüksiyon fazında blok aralarının protokollere uygun olmasının ve kemik iliğinin aplaziden çıkmasını beklemeden yeni bloğun verilmesinin tedavinin başarısında önemli olduğu gösterilmiştir.

Tedaviye iyi yanıtı standart riskli olgularda konsolidasyonun 5 yerine 4 blok halinde verilmesi önerilir. Ancak standart riskli olgularda 15.gün veya 28.gün tedavi yanıtının iyi olmadığı saptandığında hasta yüksek risk grubunda tedavi edilmelidir. Yüksek risk grubunda hastalara remisyon sağlandıktan sonra allojeneik kemik iliği transplantasyonu önerilmektedir. Bu imkan sağlanana kadar tedaviye kemoterapi bloklarıyla devam edilmesi önerilmektedir. İndüksiyon tedavisi sonrasında minimal rezidüel hastalık tespiti halinde tedavinin ona göre şekillendirilmesi gerekmektedir. [23]

AML tanısı konduğundan SSS tutulumu varsa önce haftalık daha sonra da aylık intratekal kemoterapi verilmesi gerekir. İntratekal tedavi sitarabin, metotreksat ve

hidrokortizonla yapılmalıdır. Kemoterapiye ek olarak tedavi bitiminde 2 yaşından büyük çocuklarda 18-24 Gy kranial RT uygulaması önerilmektedir.

Tedavi bitiminde merkezimizde de kullanılan BFM protokolüne göre idame tedavisi önerilmektedir.

2.2. LENFOMALAR

Lenfoma, çocukluk çağının en sık görülen üçüncü malignitesidir. Lenfoma, Hodgkin Hastalığı (HH) ve non-Hodgkin lenfomalar (NHL) olarak ikiye ayrılır. 15 yaş altındaki çocuklarda non-Hodgkin lenfoma biraz daha fazlayken 18 yaş üstünde Hodgkin lenfoma daha sık görülür.[24] Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 500 ile 700 yeni lenfoma vakası görülmektedir.

Non-Hodgkin lenfomalar çocuklarda erişkinlerden farklılık gösterir. Diffüz yüksek grade'li ektranodal lenfomalar daha sık görülürken, erişkinlerde ise düşük ve orta grade'li lenfomalar daha sık görülmektedir.[25]

Hodgkin hastalığında çocukluk çağı ile erişkin dönem arasında klinik, evreleme, histolojik tip ve tedavi açısından daha az fark bulunmaktadır. [26] Nodüler sklerozan tip çocukluk çağında %40 civarındayken, adolesanlarda %70 civarında görülmektedir.[27]

2.2.1. Epidemiyoloji

Non-Hodgkin lenfomalar hemen her yaşta görülebilirken 3 yaşın altında daha nadir görülmektedir. Ortalama tanı yaşı 10'dur. [25] ABD'de yılda 500 ile 750 arasında yeni vaka görülmektedir. Hodgkin hastalığı genç erişkinlikte ve yaşlılıkta iki kez pik yaparken, Non-Hodgkin lenfomanın sıklığı yaşla birlikte artar. [24] Non-Hodgkin lenfoma beyaz ırkta siyahlara göre iki kat daha fazla görülür. Erkeklerde de kızlara göre 2-3 kat daha fazla görülür. [28] Ataksi telanjiektazi, Wiskott-Aldrich sendromu, X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom, yaygın değişken immün yetmezlik, Nijmegen sendromu ve otoimmün lenfoproliferatif sendromu olan çocuklarda Non-Hodgkin lenfoma gelişme riski daha fazladır.[29-31] Non-Hodgkin lenfoma epidemiyolojisi coğrafi farklılıklar da gösterir. Burkitt lenfoma Orta Afrika'da çene, abdomen, orbita, paraspinal alan ve santral sinir sisteminde daha çok görülürken; Avrupa ve ABD'de abdomen, kemik iliği ve nazofarinkste daha sık görülür.[28]

Japonya’da Non-Hodgkin lenfoma nadir görülürken Orta Afrika’da en sık ikinci çocukluk çağı malignitesidir.

Hodgkin hastalığı da Non-Hodgkin lenfomalar gibi coğrafi özelliklere göre farklılık gösterir. Coğrafi özelliklerin dışında sosyoekonomik durum ve bağışıklık durumu da önemlidir. Hastalık iki dönemde pik yapar: genç erişkinlik dönemi ve 50 yaş üstü.[32] Çocukluk çağında en sık 15-18 yaş arası görülmektedir. Kızlarda daha sık görülür ancak 15 yaş altında erkeklerde daha sıktır; hatta, 5 yaş altında erkeklerde 5 kat daha fazla görülür.

2.2.2. Patoloji

Hodgkin hastalığı, genelde unilateral olarak başlar. Lenfojen yayılım gösterir. Hastalığın en önemli histopatolojik bulgusu lenfatik ve retiküloendotelial dokularda saptanan Reed-Sternberg hücreleridir. Ayrıca lenfositler, granülositler, fibroblastlar ve plazma hücreleri de tümoral yapıyı oluşturur. Hastalık, Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamada klasik tip ve nodüler lenfosit predominant olmak üzere ikiye, kendi içlerinde de toplamda 5 gruba ayrılır: klasik lenfositten zengin (%5), klasik mix hücreli (gelişmiş ülkelerde %15-20, gelişmekte olan ülkelerde %60-80), klasik nodüler sklerozan (gelişmiş ülkelerde %60-80, gelişmekte olan ülkelerde %15-20), klasik lenfositten fakir (<%1) ve nodüler lenfosit predominant tip (%5-10).[33]

Çocukluk çağı Non-Hodgkin lenfomaları erişkinlerdeki gibi sınıflandırılmaktadır. 1982’de Uluslararası Kanser Enstitüsü Non-Hodgkin lenfomaları morfolojik görüntüleri ve agresiflik derecelerine göre düşük, orta ve yüksek gradeli olmak üzere 3’e ayırmıştır. Bu sınıflamada çocukluk çağında görülen Non-Hodgkin lenfomalar çoğunlukla yüksek gradeli olanlardan oluşmaktadır. Teknolojinin gelişmesiyle morfolojik, immünofenotipik ve genetik özelliklerine göre Non-Hodgkin lenfomaların farklı klinikopatolojik hastalıklar olduğu anlaşılmıştır ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından sınıflama buna göre revize edilmiştir. Daha önceden yüksek gradeli olarak adlandırılan ve çocukluk çağında en sık görülen Non-Hodgkin lenfoma tipleri de subtiplerine ayrıldı. Burkitt lenfoma, diffüz büyük B-hücreli lenfoma, prekürsör B veya T hücreli lenfoma ve anaplastik büyük hücreli lenfoma bunlardan bazılarıdır.

Tablo 6: Çocukluk çağında sık görülen Non-Hodgkin lenfomalar

B-Hücreli Lenfomalar
<ul style="list-style-type: none">• B lenfoblastik lösemi/lenfoma• Burkitt lenfoma• Burkitt benzeri lenfoma• Diffüz büyük B hücreli lenfoma• Primer mediastinel büyük B hücreli lenfoma• Yüksek gradeli B hücreli lenfoma• Sınıflandırılmamış B hücreli lenfoma
T-Hücreli Lenfomalar
<ul style="list-style-type: none">• T lenfoblastik lösemi/lenfoma• Anaplastik büyük hücreli lenfoma• Periferik T hücreli lenfoma

2.2.3. Klinik

Hodgkin hastalığında hastaların çoğu (%80) ağrısız lenfadenopatiyle prezente olurlar. En sık servikal daha sonra supraklaviküler ve aksiller lenf nodları tutulur. Daha nadir olmakla birlikte inguinal lenf nodları da tutulabilir. Tutulan lenf nodları inflamatuvar lenf nodlarına göre daha sert ve lastik kıvamındadır. Büyüyen lenf nodları palpasyonla hassasiyet gösterebilir. Hastaların %70-75 kadarının radyografisinde mediastinal kitle görünümü vardır. Büyük mediastinal kitlesi olanlar öksürük, disfaji, dispne veya stridorla prezente olabilirler. Hastalar sistemik semptomlarla da başvurabilirler. Yorgunluk, kilo kaybı, ateş, gece terlemesi, anoreksiya görülebilir. Özellikle kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi “B” semptomları olarak bilinir ve evreleme ve prognozda önemlidir. Kaşıntı da olabilir ancak çocuklarda nadir görülmektedir. Hepatosplenomegali de görülebilir. [34, 35]

Non-Hodgkin lenfomada klinik özellikleri, primer tutulum yeri ve hastalığın yayılımı belirler.[36] Yetişkinler çoğunlukla nodal tutulumla gelse de çocuklarda ekstranodal tutulum daha siktir. En sık abdomen, mediastinum, baş ve boyun bölgesi tutulur. [35] Santral sinir sistemi tutulumu kranial sinir paralizileri veya pleositozla karakterizedir. Kemik iliği tutulumu da olabilir ve tutulum varsa lösemiyle ayırıcı tanısı zordur.

Burkitt lenfomada olduğu gibi primer tutulum yeri abdomen olursa hasta bulantı, kusma, karın ağrısı ile gelebilir. Bu hastalarda ileus veya intussusepsiyon olabilir. Abdominal tutulumda assit de görülebilir.

İleri evre lenfoblastik lenfoma ve mediastinel büyük B hücreli lenfomada olduğu gibi primer tutulum yeri mediastinum olursa hastalar, hafif öksürükten ciddi solunum sıkıntısına kadar değişebilen respiratuar semptomlarla prezente olabilirler. Plevral effüzyon olabilir ve komplike hale gelebilir. Tümörün superior vena cavaya bası yapması sonucu bir onkolojik acil olan superior vena cava sendromu da görülebilir.

Santral sinir sistemi tutulumunda hastalarda intrakraniyal basınç artışına bağlı bulantı, kusma, baş ağrısı, görsel problemler ve kraniyal sinir paralizileri görülebilir.

Kemik iliği tutulumu hastaların yaklaşık %4'ünde görülür. Hastalarda kemik ağrıları, solgunluk, nötropeni veya trombositopeniye bağlı kanama diyatezi görülebilir.

2.2.4. Tanı

Lenfomaların ayırıcı tanısı benign ve malign durumları içerebilir. Herhangi bir mediastinal kitle bulgusu yoksa, tam kan sayımı ve fizik muayene izole ağrısız lenf nodu büyümesi dışında normal sınırlar içerisindeyse bakteriyel adenit için 10-14 günlük bir antibiyoterapi denenebilir. Serolojik ve cilt testleri lenfomayı taklit edebilen olası tüberküloz veya EBV enfeksiyonu için yardımcı olabilir.

Non-Hodgkin lenfomalar çocukluk çağında çok agresif seyredir. Bu nedenle lenfoma şüphesi varsa hızlı davranılmalıdır. Tanı genellikle eksizyonel biopsiyle konulur çünkü ince iğne aspirasyon materyali uygun histolojik sınıflandırma için veya diğer lenfomaların değerlendirilmesinde ihtiyaç duyulan moleküler çalışmalar için yeterli olmayabilir. Biopsi materyali üzerine yapılacak kapsamlı histolojik, immünohistokimyasal, sitogenetik ve moleküler çalışmalar hastalığın, benign ve malign diğer hadiselerden ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Plevral effüzyonu olan hastalarda torasentez yapılabilir. Büyük abdominal kitlesi olan hastalarda kitleden biopsi yapılabilir ya da varsa asit için paracentez yapılabilir. Lenfoma tanısı alan çocuklarda kemik iliği ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi de yapılmalıdır. Lenfomaların ayırıcı tanısında pozitron emisyon tomografisi (PET) tetkiki de yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Hodgkin hastalığının tanısı lenf nodundan alınan biopsi materyalinde Reed-Sternberg hücrelerinin ve tipik histolojik yapıların görülmesiyle konulur. Hodgkin

hastalığında kesin tanı konulduktan sonra prognozu ve tedavi protokolünü belirlemek için evreleme yapılmalıdır. Hodgkin hastalığını evrelemesinde genellikle gözden geçirilmiş Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılırken, Non-Hodgkin lenfoma evrelemesinde St.Jude evreleme sistemi kullanılır.

Tablo 7: Non-Hodgkin lenfomalarda St. Jude Evrelemesi

Evre 1
<ul style="list-style-type: none">• Tek lenf nodu bölgesi (nodal) ya da mediasten ve abdomen hariç tek anatomik bölge tutulumu (ekstranodal) var
Evre 2
<ul style="list-style-type: none">• Rejyonel lenf nodu tutulumuyla beraber tek ekstranodal tutulum• Diyafragmanın aynı tarafında iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesi tutulumu• Diyafragmanın aynı tarafında rejyonel lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın iki ekstranodal tutulum• Mezenterik lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın tamamen çıkartılmış primer gastrointestinal tutulum
Evre 3
<ul style="list-style-type: none">• Diyafragmanın üstünde ve altında iki nodal tutulum• Diyafragmanın üstünde ve altında iki ekstranodal tutulum• Primer torasik tutulum (Mediastinel, Plevral, Timik)• Yaygın abdominal tutulum• Paraspinal ve epidural tutulum
Evre 4
<ul style="list-style-type: none">• Başlangıçta kemik iliği ve/veya SSS tutulumu

Tablo 8: Hodgkin lenfomalarında Modifiye Ann-Arbor Evrelemesi

Evre 1
<ul style="list-style-type: none">• Tek lenf nodu bölgesi ya da ekstralenfatik alan
Evre 2
<ul style="list-style-type: none">• Diyafragmanın tek tarafında 2 ya da daha fazla lenf nodu bölgesi• Diyafragmanın tek tarafında lokal ekstralenfatik yayılımla birlikte bir ya da daha fazla lenf nodu bölgesi (2E)
Evre 3
<ul style="list-style-type: none">• Diyafragmanın her iki tarafında lenf nodu bölgeleri<ul style="list-style-type: none">○ Lokal ekstralenfatik yayılım eşlik ediyorsa (3E)○ Dalak tutulumu varsa (3S)○ Lokal ekstralenfatik tutulumla dalak tutulumu eşlik ediyorsa (3SE)
Evre 4
<ul style="list-style-type: none">• Eşlik eden lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın bir ya da daha fazla ekstralenfatik organın yaygın tutulumu

2.2.5. Tedavi

Lenfomalarda tedavi planı hastalığın histolojik tipi, evresi, immünofenotipi ve klinik bulgulara göre şekillendirilmektedir. Günümüzde Hodgkin hastalığında kemoterapi, radyoterapi ve kombine uygulamalarla tedavi başarısı şansı çok yüksektir. Hastaların yaklaşık %10'unda tedaviye direnç görülebilmektedir. 14 yaş altı büyüme devam eden çocuklarda kombine kemoterapi ve radyoterapi, yan etkileri de azaltan etkin tedavi modelidir. Erken evrelerde radyoterapi de tek başına etkin olabilmektedir. Ancak nüks riski fazladır. Genelde kombine kemoterapi protokolü olarak MOPP (nitrojen mustard, vinkristin, prokarbazin, prednizon), COPP (siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon), ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin), OPPA (vinkristin, prokarbazin, prednizon, adriamisin) kombinasyonları tercih edilmektedir. Bu kombinasyonlar hastalığın gidişatına göre tekrarlanabilir, birbirleriyle kombine edilebilir ve gerekli görüldüğünde radyoterapi de tedaviye eklenebilir. Primer dirençli, relaps yapan hastalarda otoplastik kemik iliği transplantasyonu ile yüksek doz kemoterapi de denenebilir.

Non-Hodgkin lenfoma tedavisinde son 30 yılda çoklu ilaç kullanılan kemoterapi protokolleriyle büyük aşama kaydedilmiştir.[36-40] Yapılan çalışmalarda non-Hodgkin lenfomalarda uygulanan COMP protokolünün (siklofosfamid, vinkristin, metotreksat, prednizon) özellikle erken evre hastalıkta histolojik tipten

bağımsız olarak hastalığı sınırlandırdığı gösterilmiştir. [41] Çocukluk çağı non-Hodgkin lenfomalarında cerrahi ve radyoterapinin etkinliği sınırlıdır. Cerrahi sadece tanı amaçlı ya da mezenterik nodlardan kaynaklı ileoçekal bölge kitlelerinde endikedir. [42] Randomize kontrollü prospektif çalışmalar kemoterapi protokollerine eklenen radyoterapinin tedavi başarısını çok etkilemediğini göstermiştir.[43]

2.3. SOLİD TÜMÖRLER

Amerika’da yılda 10.270 1-14 yaş arası çocuğa kanser tanısı konulmaktadır. Bu yaş grubunda travmadan sonra en sık ikinci ölüm nedeni kanserdir. [44] Amerika Birleşik Devletleri’nde 19 yaş altı kanser insidansı 186/1.000.000’dur. 14 yaş ve altındaki çocukluk çağı kanserlerinin %30’u lösemiler, %26’sı santral sinir sistemi tümörleri, %11’i lenfomalar, %6’sı yumuşak doku tümörleridir. [4]

2.3.1. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

14 yaş ve altındaki çocukluk çağı kanserlerinin %26’sını santral sinir sistemi (SSS) tümörleri oluşturmaktadır ve lösemilerden sonra en sık görülen ikinci çocukluk çağı kanseridir. [4] Mortalite oranı lösemilerden daha fazla olduğu için çocukluk çağı kanserlerinden en sık ölüm nedeni de santral sinir sistemi tümörleridir.

Santral sinir sistemi tümörlerinin etiyojisi tam olarak bilinmese de riski artıran birtakım etmenler vardır. İyonize radyasyon maruziyeti, nörofibromatosis Tip 1, tüberoskleroz, von Hippel Lindau sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Gorlin sendromu, Turcot sendromu gibi genetik hastalıklarda normal popülasyona göre santral sinir sistemi tümörü görülme riskinin arttığı gösterilmiştir. [45, 46]

Santral sinir sistemi tümörleri, lokal invazyona, artmış intrakraniyal basınca, kitlenin normal yapıları sıkıştıran bası etkisine ya da hidrosefali ile sonuçlanan beyin omurilik sıvısı akışının bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkan semptom ve klinik bulgularla prezente olabilir. Klinik, hastanın yaşına, tümörün yerine, histolojik tipine göre değişiklik gösterebilir. Posterior fossa tümörleri bulantı, kusma, baş ağrısı, yürüme ve koordinasyon bozukluklarıyla gelebilir. Beyin sapı tümörleri ise daha çok yürüme ve koordinasyon bozukluklarıyla birlikte kranial sinir paralizileriyle gelir. Spinal kord tümörleri sırt ağrısı, güçsüzlük ve yürüme bozukluğuyla prezente olabilir.

Supratentorial ve santral tümörlerde ise baş ağrısı sıklıkla görülmekle birlikte semptomlar genellikle nonspesifiktir. [47]

Erişkinlerde sekonder santral sinir sistemi tümörleri daha sık görülürken çocukluk çağında primer santral sinir sistemi tümörleri daha sık görülür ve bunların da yaklaşık yarısı posterior fossadan köken alır. Erişkinlerde ise en sık kortekste görülür ve bunların çoğu metastatik tümörlerdir.

Medulloblastom, çocukluk çağında santral sinir sisteminde en sık görülen primer malign tümördür ve küçük hücreli embriyonal nöroepitelial tümörler arasındadır. Görülme sıklığı 5 ile 9 yaş arası pik yapar. İntrakraniyal basınç artışına bağlı baş ağrısı, bulantı, kusma ve ilerleyen dönemde mental durum değişikliğiyle prezente olabilir.

Ependimomlar, ventriküler sistemi döşeyen ependimal hücrelerden köken alan ve çoğunlukla dördüncü ventrikülde yerleşen tümörlerdir. Daha az bir kısmı ise spinal aksın santral kanalından kaynaklanmaktadır. Erken çocukluk çağında pik yapmakla birlikte hemen her yaşta görülebilirler. Posterior fossada yerleştiği için çoğu hasta obstrüktif hidrosefaliye bağlı artmış intrakraniyal basınç bulgularıyla gelir. Kraniyal sinir paralizileri de görülebilir. Nöbetler ve fokal nörolojik defisit bulguları da olabilir. Ependimomlar primer MSS tümörlerinin %5-10'unu oluşturmaktadır. [48]

Gliomlar, glial hücrelerden köken alan geniş bir santral sinir sistemi tümörü grubudur. Astrositomlar, oligodendrogliomlar, oligoastroitomlar, glioblastomlar bu grupta yer alan tümörlerin bazılarıdır. Düşük gradeli astrositomlar en sık görülen primer santral sinir sistemi tümördür. Supratentoriyal gliomlar çocukluk çağı MSS tümörlerinin %35'ini oluşturmaktadır. [49]

Santral sinir sistemi tümörlerinin tanısı görüntüleme yöntemleriyle yapılmaktadır. [50] Persistan baş ağrısı olan, özellikle kalkınca meydana gelen ve persiste olmuş bulantı-kusması olan, motor fonksiyonlarında azalma tarifleyen, fokal güçsüzlüğü olan, yürüme ve koordinasyon bozukluğu olan, yutma problemi olan ve muayenede papilödem, optik atrofi, yeni başlangıçlı nistagmus, yeni başlayan strabismus tespit edilen hastalara mutlaka görüntüleme yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemi olarak öncelikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır ancak imkanlar dahilinde mümkün değilse bilgisayarlı tomografi (BT) de kullanılabilir. Ancak BT'de kitle görülmemesinin tanıyı dışlamadığı da unutulmamalıdır.

Görüntüleme yöntemlerinde kitle tespit edilen hastalara histolojik tanı için açık veya stereotaktik biyopsi ile doku örnekleme yapılması ve örneklerin histopatolojik olarak incelenmesi ile tanı konulur.

Santral sinir sistemi tümörlerinde tedavide yaklaşım cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Temel tedavi de mümkünse cerrahiyle tam rezeksiyondur. Tümörün histolojik tanısına, hastanın yaşına, etkili bir kemoterapötik var olup olmasına ve cerrahi rezektabilite durumuna göre radyoterapi de etkin bir yöntem olarak kullanılabilir. Kemoterapötikler genellikle büyük yaşta medulloblastom, yüksek gradeli astrositom gibi embriyonal tümörlerde cerrahi ve radyoterapiyle kombine ya da küçük çocuklarda yine embriyonal tümörlerde, düşük gradeli astrositomlarda ve optik gliomda cerrahi rezeksiyon sonrası kullanılabilir.

Tüm santral sinir sistemi tümörlerinin 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalımları sırasıyla %73 ve %70'tir. Santral sinir sistemi tümörlerinde prognoz öncelikle tümörün tipine bağlıdır. Piloitik astrositomda 5 yıllık sağkalım %97 iken, glioblastomada bu sadece %18'dir.[51] Tanısal tekniklerde, tümörlerin histolojik sınıflandırılmasında kullanılan yöntemlerde, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapötiklerde elde edilen kazanımlar sayesinde prognoz gittikçe iyileşmektedir.

2.3.2. Osteosarkom

Osteosarkom, primitif mezenşimal hücrelerden köken alan çocukluk çağının en sık görülen malign kemik tümörüdür. [52] Pediatrik yaş grubunda tüm kanserlerin %3'ü osteosarkomdur ve onuncu sıradadır. İnsidansı 4.9/1.000.000'dur. Erkeklerde kızlara göre daha sıktır. [53]

En sık görülen klinik bulgu ağrıdır. Ağrı sinsi başlangıçlıdır ve tümörün olduğu yerdedir. Ani başlayan ciddi ağrı varsa muhtemelen patolojik fraktürle ilişkilidir. Etkilenen kemikte şişlik en sık görülen ikinci bulgudur. Hasta ağrının da etkisiyle topallayabilir. Ateş, kilo kaybı gibi sistemik bulgular çok sık değildir.

En sık uzun kemikler özellikle de diz bölgesi tutulur. En sık tutulan bölgeler sıklık sırasına göre distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerustur.

Laboratuvar bulguları tanıda pek yardımcı değildir. En sık görülen laboratuvar anormallikleri serum laktat dehidrogenaz ve alkalin fosfataz yüksekliğidir. Düz radyografi kemik tümörlerinin tespitinde en etkili yöntemdir. Ancak direk grafi tümör

boyutunu tanımlamada yetersiz kalmaktadır. Düz grafide periostal yeni kemik oluşumu, korteksten ayrılma ile Codman üçgeni oluşumu görülebilir. Bilgisayarlı tomografi, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde önemli olan tümör kalsifikasyon ve ossifikasyon derecesinin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları intramedüller tümörün genişlemesi, eklem ve damar tutulumu, metastatik lezyonlarının tespiti ve yumuşak doku bileşeninin tanımlanmasında en yararlı görüntüleme yöntemidir. Hastaya radyolojik inceleme yapılırken primer tutulum yeri incelenmesinin yanı sıra uzak metastaz taraması da mutlaka yapılmalıdır.[54]

Osteosarkom tedavisi cerrahiyle kombine kemoterapidir. Cerrahi amputasyon ya da ekstremitte koruyucu cerrahi olabilir. Cerrahi yöntemlerin gelişmesinden önce küratif tedavi için standart metod amputasyondur. Günümüzde cerrahi tedavilerin yaklaşık %80'i ekstremitte koruyucu cerrahidir. Cerrahi en önemli tedavi seçeneği olduğundan en önemli prognostik faktör de tanı anında metastaz varlığıdır. [55]

2.3.3. Nöroblastom

Çocukluk çağında en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Tüm pediatrik kanserlerin %8-10 kadarını oluşturur.[56] İnsidansı gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olmakla birlikte ortalama 8.2/1.000.000'dur. Ortalama tanı yaşı 18 aydır. Süt çocukluğu döneminin en sık görülen kanseridir.

Nöroblastom, sempatik sinir sisteminin nöral krest hücrelerinden köken alır ve çocukluk çağının küçük, yuvarlak, mavi hücreli tümörlerindedir. Diferansiasyonuna göre nöroblastom, ganglionörom ve ganglionöroblastom olmak üzere 3 gruba ayrılır. Nöroblastom, katekolaminler, ferritin ve nöron spesifik enolaz salgılar.[57] Nöroblastomadan şüphelenilen çocuklarda katekolamin metabolitleri olan vanililmandelik asit (VMA) ve homovanilik asit (HMA) ölçülebilir ve bu ölçümler hastalığı göstermede oldukça sensitiftir. [58]

Hastalığın kliniği değişkendir. Ateş, halsizlik, ağrı gibi non spesifik semptomlar sık görülür. En sık tutulan bölgeler abdomen ve toraktır. Tutulum yerine göre akciğer grafisinde insidental saptanan kitle veya karın muayenesinde ele gelen kitle ile prezente olabilir. Çocuklar huzursuz ve kronik hasta görünüyor olabilirler. Periorbital ekimoz, skalp nodülleri ve yaygın metastaza bağlı kemik ağrıları olabilir.

Hastaların %75'inde tanı anında metastaz vardır. En sık metastaz yerleri yakın veya uzak lenf nodları, kemik iliği, karaciğer, deri, orbita ve kemiklerdir. Tanıda hastaların neredeyse yarısında kemik metastazı vardır. Akciğer metastazı tanıda nadirdir; ancak hematopetik kök hücre nakli sonrası görülebilir.

Nöroblastomdan şüphelenildiğinde yapılacak incelemeler tanı koymanın yanı sıra, hastalığın yayılımını belirlemeyi ve moleküler ve genetik incelemeleri de içermelidir. Fizik muayenede özellikle kan basıncı anormalliklerine, pupil büyüklüklerinde asimetri olup olmasına, alt ekstremitte güçsüzlüğüne ve diğer spinal kord basısı bulgularına ve kafa içi basınç artışı bulgularına dikkat edilmelidir. Laboratuvar analizinde tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri, tam idrar tetkiki ve idrar katekolaminleri yapılmalıdır. Serum laktat dehidrogenaz, nöron spesifik enolaz ve ferritin de alınmalıdır. Nöroblastomun evrelemesi görüntüleme yöntemlerinin yanında kemik iliği aspirasyonu ile olur. Tümörün yerini, kabaca büyüklüğünü, komşu organlara basısını belirlemek için ultrasonografi yapılabilir. BT en sık kullanılan yöntemlerden biridir. MRG özellikle spinal korda etki eden tümörlerde ve hepatic metastaz varlığının değerlendirilmesinde kullanılır. Nöroblastom sempatik sinir sistemi kaynaklı bir tümördür ve nöroblastom hücreleri norepinefrin taşıyıcıları eksprese eder ve bu da m-iodobenzylguanidine(MIBG) molekülünün hücre içine alınımını sağlar. Hastaların yaklaşık %90'ında MIBG hücre içine alınır. MIBG gibi radyonüklid aracılı tetkikler kemik tutulumu olsun ya da olmasın daha sensitif ve spesifik sonuç verir. Hastalığın kesin tanısı alınan biyolojik materyalin histopatolojik yöntemlerle incelenmesiyle konulur. Hastalığın en önemli prognostik faktörü yaş ve hastalığın evresidir.

Tek taraflı, lokal büyük damarlara invaze olmamış tümörler cerrahi rezeksiyon için adaydır. Lokal hastalıkta geniş cerrahi rezeksiyonda kemoterapi dahi olmadan kür şansı vardır. [59] Eğer hastanın lokalize ancak anrezektabl tümörü varsa yüksek morbidite riski taşıdığından ve kemoterapi bu durumda daha iyi sonuç verdiği için cerrahiden uzak durulmalıdır. [60] Eğer tümör eksize edilemiyor ve majör damarlardan birine invaze olmuşsa hem tanısal hem de palyatif amaçlı olarak cerrahi düşünülebilir. Yaygın hastalığı olan hastalarda cerrahinin prognoza bir katkısı gösterilememiştir. Radyoterapi lokalize ancak anrezektabl tümörlerde kullanılabilir. Yeni tanı alan ancak metastatik hastalığı olan hastalarda tedaviyi konsolide etmek

amacıyla primer tümöre veya metastatik lezyonlara da radyoterapi kullanılabilir. Semptomatik kemik metastazları da radyoterapiye iyi yanıt verir. Hastalık, çoğu hastada tanı anında metastaz yapmış olduğu için primer tedavi yöntemi çoğunlukla kemoterapidir.

2.3.4. Wilms Tümörü

Wilms tümörü ya da nefroblastom çocukluk çağında en sık görülen primer böbrek malignitesidir. İnsidansı 7.8/1.000.000'dur ve çocukluk çağı kanserlerinin %5'inin oluşturur. [56] Kızlarda biraz daha fazla görülür. Ortalama tanı yaşı bilateral hastalık için 31 ay, unilateral hastalık için 44 aydır. Erişkinlerde nadir de olsa literatürde bildirilen vakalar vardır. Yeni kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi yöntemleri sayesinde ortalama kür şansı %85 civarında olsa da erişkin dönemde prognozu kötüdür.

Wilms tümörü tipik olarak aile veya hekim tarafından insidental olarak saptanan asemptomatik kitleyle prezente olur. Kitle sert, düzgün sınırlı, fiksedir ve orta hattı geçmez. Karın ağrısı, ateş, anemi, hematüri ve hipertansiyon Wilms tümörü olan çocuklarda yaygın olarak görülen semptom ve bulgulardır. [61] Wilms tümörü lokal veya hematojen yolla yayılabilir. Lokal yayılım tipik olarak renal hilere yapılırlar ve renal kapsül invaze olabilir. Lokal veya uzak lenf nodu metastazı olabilir. En sık hematojen metastazı akciğer ve karaciğere olur.

Görüntülemenin amacı hastalığı, yayılımını, unilateral veya bilateral hastalık varlığını ve trombus varlığını araştırmak olmalıdır. Ultrasonografi, ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Bt, lenf bezlerinin yanı sıra abdominopelvik yapıları daha ayrıntılı incelemek için kullanılır. Bilateral tümörü tespit etmede de daha yararlıdır. Wilms tümörü akciğere metastaz yaptığı için akciğer grafisi çok önemlidir.

Wilms tümörünün prognozunda son 40 yılda dramatik bir iyileşme mevcuttur. Tedaviyle ilgili iki farklı görüş vardır. Children's Oncology Group tanı aldıktan sonra hemen cerrahi rezeksiyon sonrasında kemoterapi önerirken, International Society of Pediatric Oncology perioperatif kemoterapi sonrasında cerrahi rezeksiyon önermektedir. İki yaklaşımın da kür başarısı çok yüksektir.

2.4. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

2.4.1. Kalp hızının otonomik düzenlenmesi

Kalp hızı, ekstrensek mekanizmalar dışında kendine özgü intrinsik bir sinirsel kontrole sahiptir. Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik kolları intrinsik kalp hızını ayarlayan temel mekanizmalardır. Parasempatik sisteme ait sinirler özellikle sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümlerde, daha az oranda da ventrikül kasında ve atriyumlarda dağılırken; sempatik sisteme ait sinirler kalbin hemen bütün bölümlerinde, özellikle de ventrikül kasında dağılırlar. Parasempatik sinirlerin uyarımı asetilkolin salınımına, asetilkolin salınımı da sinoatriyal düğümde uyarının yavaşlamasına ve gelen uyarının atriyoventriküler düğümden ventriküllere geçişinin yavaşlamasına neden olur [62]. Ventriküllerde asetilkolin reseptörleri çok azdır bu nedenle kasılma gücüne etki etmezler. Sempatik sinirlerin uyarımı norepinefrin salınımına, norepinefrin salınımı da sinoatriyal düğümde uyarının hızlanmasına, kalbin tüm bölümlerinde ileti hızının artmasına neden olur. Parasempatik sistemin kalp üzerindeki etkileri hızlı başlayıp hızlı sonlanırken, sempatik sistemin kalp üzerindeki etkileri yavaş ortaya çıkıp yavaş sonlanır. Kalp hızı, parasempatik ve sempatik sistemler arasındaki dengenin sinüs nodundaki yansımasıdır. Sempatik aktivite kalp hızını arttırırken, parasempatik aktivite kalp hızında yavaşlamaya yol açar. Bu nedenle kalp hızı otonomik tonusla ilgili önemli bir göstergedir. Ancak otonomik sinir sisteminin sinüs nodu üzerine etkisine dair bilgi vermekle birlikte sempatik ve parasempatik komponentlere dair detaylı bilgi veremez. Örneğin 120 atım/dakikalık kalp hızı, sinüs nod üzerinde sempatik etkinliği gösterirken buna sempatik sinir sistemi aktivitesinin yüksekliğinin mi yoksa parasempatik çekilmenin mi neden olduğu belli değildir.

2.4.2. Kalp hızı değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği (KHD) zaman içerisinde sinüs hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanabilir. Sinüs düğümü düzeyinde otonomik sinir sistemi etkilerinin dolaylı bir göstergesi olan kalp hızı değişkenliği, kalbin otonomik kontrolünün bir göstergesi olarak kullanılabilir ve sempatik-parasempatik sistemler arasındaki denge hakkında bilgi vermesinden dolayı kardiyak otonomik tonusun bir

göstergesidir. [63] KHD otonomik disfonksiyonun gösterilmesinde kullanılan kolay uygulanabilen bir yöntemdir. KHD solunum, cinsiyet, kan basıncı değişiklikleri, hormonal değişiklikler, sirkadien ritimdeki değişiklikler, psikolojik durum değişiklikleri, ilaç etkileşimleri gibi pek çok etkenle değişebilmektedir. Kadınlarda KHD değeri erkeklerdeki değerlerden biraz daha yüksektir. KHD kullanılarak çeşitli KVH'ın teşhis edilebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. OSS'nin çevresel değişikliklere cevabı KHD'yi artırır ve kalbin sağlıklı olduğunu gösterir. KHD'deki azalma OSS'nin değişikliğe cevabının azaldığını gösterir. [64] Azalmış KHD'nin kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. [65] Azalmış KHD'nin özellikle ölümcül aritmi ve ani kardiyak ölüm sıklığında artış ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. KHD'nin klinik kullanımında ön planda kardiyak incelemeler olsa da stroke, diyabet, multipl skleroz, kanser, glokom gibi hastalıklarda da otonom işlev değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Her geçen gün farklı alanlarda kullanımıyla ilgili araştırmalar yapılmaktadır.

2.4.3. Kalp hızı değişkenliği ölçüm yöntemleri

KHD, OSS etkinliğini pratik, noninvaziv, güvenilir ve tekrar edilebilir bir şekilde kantitatif olarak ölçebilen ve değerlendirebilen bir yöntemdir. KHD'nin hesaplanmasında basit istatistiksel yöntemlerden kompleks non-lineer matematiksel yöntemlere kadar değişen algoritmalar kullanılır. Kalp atımları arasındaki mesafenin ölçümünde en sık kullanılan yöntem EKG'dir. KHD, EKG kayıtlarında 24 saate kadar varan kayıtlar içinde ardışık kalp atımları arasındaki süre farklılıkları analiz edilerek hesaplanır. OSS etkinliğini öncelikli olarak sinoatriyal düğümde gösterir. Sinoatrial uyarı EKG'de P dalgaları ile gösterilmesine rağmen daha yüksek olması ve kolay okunabilir olması nedeniyle KHD hesaplamalarında R dalgaları tercih edilir. EKG kayıtları özel bilgisayar programlarıyla filtrelenir ve artefaktlar giderilir daha sonra bilgisayar işlemcisi vasıtasıyla analiz yapılır ve istatistiksel metodlarla KHD parametreleri hesaplanır. Avrupa Kardiyoloji Topluluğu ve Amerika Elektrofizyoloji Topluluğu tarafından, KHD ölçüm ve analizleri 3 başlık altında toplanmıştır. Bunlar; zaman bağımlı ölçümler, frekans bağımlı ölçümler, doğrusal olmayan analizlerdir. KHD parametreleri ve tanımları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 9: Kalp hızı değişkenliği parametreleri ve tanımları

Zaman bağımlı değişkenler	
Mean RR (ms)	RR aralıklarının ortalaması
SDNN (ms)	Normal RR arası mesafelerin standart sapması
SDNNi (ms)	5 dakikalık kayıta yer alan RR arası mesafelerin ortalama standart sapması
SDANN (ms)	5 dakikalık kayıta yer alan ortalama RR arası mesafelerin standart sapması
RMSDD (ms)	Normal RR arası mesafelerin ortalama karesel farklarının kareköküdür ve özellikle vagal aktiviteyi gösterir
NN50 sayısı	Tüm kayıt boyunca aralarında 50 msn'den daha fazla fark olan komşu NN intervali sayısı
pNN50 (%)	NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına olan oranıdır
HRV triangular indeks	NN aralıklarından elde edilen verilerin geometrik şekle dönüştürülmesinden elde edilen bir parametre olup NN aralıklarının dağılım yoğunluğunun, maksimum dağılım yoğunluğu değerine bölünmesiyle elde edilen dağılım yoğunluğu integralidir.
Frekans bağımlı değişkenler	
ULF (ms ²)	< 0.003 Hz aralığında güç spektrum bandıdır
VLF (ms ²)	0.003-0.04 Hz aralığında güç spektrum bandıdır
LF (ms ²)	0.04-0.15 Hz aralığındaki bölge olup hem sempatik hem parasempatik aktiviteyi yansıtır ama özellikle sempatik aktivitenin göstergesidir.
HF (ms ²)	0.15-0.4 Hz aralığındaki bölgedir ve özellikle parasempatik aktiviteyi yansıtır.
LF/HF	Sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dengeyi gösterir

Kalp hızı değişkenliği parametrelerinden hiçbiri bir diğerinden üstün olmayıp hepsi birbirini tamamlar niteliktedir.

KHD'yi elde etmenin en basit ve güvenilir yolu zamana bağlı değişkenlerin incelenmesidir. Zamana bağlı değişkenler, normal bir R dalgasından R dalgasına kadar geçen aralığın bir süre içindeki değişimine göre belirlenir. 24 saatlik EKG'de ardışık QRS kompleksleri arasındaki mesafelere bakılarak ardışık normal kompleksler arasındaki mesafe (normal-normal (NN) aralıkları) belirlenir ve ortalama NN aralığı, en uzun ile en kısa NN aralığı arasındaki fark, ortalama kalp hızı gibi çeşitli parametreler hesaplanır. Zaman alanlı ölçümlerde 24 saatlik uzun kesitlerin alınması

ve standart koşulların sağlanması gereklidir. Zaman alanlı değişkenlerin analizinde kullanılan parametreler SDNN, rMSSD, pNN50'dir. Benzer fizyolojik değişiklikleri yansıtırlar ancak birbirinin yerine kullanılamazlar. Bu değerlerde uyku-uyanıklık, gece-gündüz gibi faktörlerden bir etkilenme söz konusudur ancak bu parametreler solunumdan daha az oranda etkilenirler. pNN50 ve rMSSD parametreleri özellikle parasempatik sinir sistemiyle ilgili bilgi vermektedir. rMSSD kısa, SDANN uzun, SDNN ve triangular indeks ise KHD'nin tüm bileşenleri hakkında bilgi vermektedir.

KHD'de kullanılan diğer bir analiz yöntemi frekans bağımlı değişkenlerin incelenmesidir. Frekans bağımlı parametreler RR intervalinin spektral analiziyle hesaplanır ve gücün frekans üzerine dağılımıyla ilgili bilgi verir. Güç spektral yoğunluğu parametrik ve nonparametrik olmak üzere iki şekilde analiz edilir. Bu değerlendirmede sıklıkla kullanılan matematiksel yöntem birbirinden farklı frekans komponentlerinin relatif enerjisinin yansıtılabildiği Fourier transform yöntemidir.[66] Bu teknikle kompleks periyodik RR interval değişkenliği periyodik değişkenliğin anlaşılabilmesini sağlar. Güç spektral yoğunluğu analizi ile yapılan ölçümlerde düşük frekans (LF), çok düşük frekans (VLF), ultra düşük frekans (ULF) ve yüksek frekans (HF) olmak üzere 4 farklı frekans tanımlanmaktadır ve bu frekanslardan en sık LF, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. ULF bileşeni sadece uzun süreli kayıtlardan hesaplanır ve sirkadyen ritimden etkilenmektedir. VLF, hormonal sistemlerle ve termoregülasyonla alakalı olarak değişebilir. LF, otonomik sinir sisteminin kalp üzerinde parasempatik ve sempatik etkilerin bileşimini yansıtmakla birlikte daha çok sempatik etkiyi göstermektedir. HF ise solunum frekansı ve solunuma bağlı kalp hızı değişimi ile yakından ilgilidir ve kardiyak vagal kontrolü yansıttığı düşünülmektedir. [67] VLF ve LF parametrelerinin sempatik kardiyak modülasyonu gösterdiği düşünülmektedir ancak bazı araştırmalara göre hem parasempatik ve hem de sempatik sistem aktivitesini gösterir. Bir diğer ele alınması gereken parametre de HF ve LF arasındaki etkileşimi gösteren LF/HF'dir. LF/HF oranı ise sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. LF sempatik aktiviteyi gösterir ve gündüz yükselmektedir. HF ise parasempatik aktiviteyi gösterir ve geceleri artış gösterir. Zihinsel stres, 90 derecelik tilt testi, ayakta durma, koroner arterlerin oklüzyonu ile LF artarken, HF solunumla ve soğuk uygulama ile artmaktadır.

Frekans ve zaman bağımlı parametreler birbirleriyle büyük oranda uyumludur. KHD parametrelerinden SDNN ile total güç, SDNN indeksi ile VLF, SDANN ile ULF, rMSSD ve pNN50 ile ise HF koreledir.[68]



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi (GEAH) Etik Kurulu ve Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alındıktan sonra 1 Mart 2019 – 31 Ağustos 2019 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji polikliniğine başvuran çocukluk çağı lösemilerinden sağ kalan 20 çocuk ve Çocuk Onkoloji Polikliniğine başvuran çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan 20 çocuk, toplamda 40 hasta çocuk çalışma grubu olarak alındı. Tüm çocukların velilerine araştırma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve onay verenler çalışmaya dâhil edildi. Herhangi bir çocuk ya da velisinin istediği zaman çalışmadan ayrılabilceği tüm velilere bildirildi. Önceden herhangi bir kardiyolojik hastalık tanısı almış ve kemoterapi tedavisinin üzerinden henüz 1 yıl ve daha fazla süre geçmemiş olan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak da daha önceden Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine şüpheli çarpıntı şikayetiyle başvurup 24 saatlik EKG monitorizasyonu yapılan ve normal bulunan 20 sağlıklı çocuk alındı. Tüm sağlıklı çocukların velilerine araştırma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve onay verenler çalışmaya dâhil edildi. Çocukların ve velilerinin sözlü ve yazılı onamları alındı. Bu olguların kendisine ait demografik bilgileri, tedavileri ile ilgili bilgiler kayıt altına alındı. Hastalara Rozinn RZ153+12 Holter Recorder marka holter cihazıyla 24 saatlik Holter monitorizasyonu yapıldı ve veriler Rozin Electronics Windows+ programına aktarılarak Kalp Hızı Değişkenliği testi uygulandı. Sonuçlar birbirleriyle karşılaştırıldı.

Verilerin Analizi

Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası fark (InterQuartile Range, IQR) ve %95 güven aralığı, kategorik veriler için sıklık ve yüzde kullanılmıştır. Gruplardaki kategorik değişkenlerin dağılımları Pearson Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılıma uygunluğa Kolmogorov-Smirnov testi ile bakılmıştır. Normal dağılan değişkenler için grupların ortalaması tek yönlü ANOVA ile karşılaştırılmış istatistiksel anlamlılık olması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Parametrik varsayımları karşılamayan değişkenler için grupların

dağılımı Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık halinde farkın kaynağı Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır.

Klinik anlamlılık tek yönlü ANOVA için kısmi-eta-kare (kısmi- η^2), Kruskal-Wallis için eta-kare (η^2) ile Cohen'in (1988) önerdiği sınır değerlerine (0,0099 küçük, 0,0588 orta ve 0,1379 büyük etki) göre belirlenmiştir. Pearson Ki-kare testi için ise phi (Φ) ile değerlendirilmiştir. Bu etki büyüklüğü indeksi için Cohen'in (1988) önerdiği sınır değerleri; 0,10 küçük, 0,30 orta ve 0,50 büyük şeklindedir.

IBM SPSS Statistics version 21 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL) paket programı ile veriler analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alınmıştır



4. BULGULAR.

Çalışmaya 61 kişi katılmıştır. 61 kişinin, 35'i (%57,4) erkek, 26'sı (%42,6) kız ve yaş ortalamaları $13,46 \pm 2,44$ (min:8-max:19) yıldır.

Tablo 10: Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması.

	Onkoloji	Hematoloji	Kontrol	Test Statistics and p Value
Yaş (Ortalama \pm Ss) (%95 Güven aralığı)	13,00 \pm 2,66 (11,79-14,21)	13,65 \pm 2,41 (12,52-14,78)	13,75 \pm 2,29 (12,68-14,82)	F=0,564* p=0,572
Cinsiyet	Kadın n=7 (%33,3)	n=9 (%45,0)	n=10 (%50,0)	$\chi^2 = 1,232^*$ p=0,540
	Erkek n=14 (%66,7)	n=11 (%55,0)	n=10 (%50,0)	

* F test istatistiği değeri.

** Pearson Ki-kare test istatistiği değeri.

*** 0,05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel anlamlılığa sahip ($p < 0,05$)

Tablo 10'da çalışmaya dahil olan üç gruptaki katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımları karşılaştırılmıştır. Yaş ortalamalarının tek yönlü ANOVA ile karşılaştırılması sonucunda onkoloji ($13,00 \pm 2,66$), hematoloji ($13,65 \pm 2,41$) ve kontrol grubu ($13,75 \pm 2,29$) hastalarının yaş ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olmadığı görülmüştür (**F=0,564, P=0,572**). Gruplardaki cinsiyet dağılımları incelendiğinde kadın/erkek (onkoloji (7/14), hematoloji (9/11) ve kontrol grubu (10/10)) dağılımlarının homojen olduğu görülmüştür (**$\chi^2 = 1,232$; p=0,540**).

Tablo 11: Kalp hızı değişkenliği parametreleri ortalamalarının ve dağılımlarının karşılaştırılması.

	Onkoloji (Ortalama±Ss) (%95 Güven aralığı) n=21	Hematoloji (Ortalama±Ss) (%95 Güven aralığı) n=20	Kontrol (Ortalama±Ss) (%95 Güven aralığı) n=20	Test İstatistik Değerleri	Farkın Kaynağı
pNN50	31,12±17,68 (23,07-39,17)	24,62±8,54 (20,62-28,61)	29,48±11,40 (24,14-34,82)	F=1,333* p=0,272 η²=0,044	
SDANN	33,14±10,95 (28,15-38,15)	36,10±10,00 (31,41-40,78)	51,45±16,04 (43,94-58,96)	F=12,343 p<0,001** η²=0,299	1<3 (p<0,001)**** 2<3 (p=0,001)
	Onkoloji (Ortalama±Ss) (Ortanca±IQR) n=21	Hematoloji (Ortalama±Ss) (Ortanca±IQR) n=20	Kontrol (Ortalama±Ss) (Ortanca±IQR) n=20		
minHR	52,14±8,98 (51±8)	52,75±4,96 (52,50±6)	52,20±5,18 (52,50±6)	χ² =1,382*** p=0,501 η²=-0,010	
maxHR	147,90±19,16 (144±33)	154,60±13,55 (150±22)	142,30±18,73 (142±15)	χ² =6,849*** p=0,033 η²=0,083	2<3 (p=0,007)*****
ortHR	86,14±11,43 (84±15)	85,20±8,52 (83±12)	76,25±9,39 (77,50±12)	χ² =9,088*** p=0,011 η²=0,122	1<3 (p=0,012) 2<3 (p=0,006)
SDNN	143,81±47,11 (148±78)	160,45±31,08 (157±47,75)	183,89±42,02 (180,70±50,75)	χ² =6,527*** p=0,038 η²=0,078	1<3 (p=0,016)
rMSSD	87,00±43,53 (96±70,50)	65,60±20,19 (72,50±34,50)	71,90±22,65 (76,50±33,75)	χ² =3,198*** p=0,202 η²=0,020	
SDNNi	89,71±35,51 (96±60)	76,85±16,07 (77±26,50)	73,00±16,01 (69,50±23,75)	χ² =1,986*** p=0,371 η²=0,002	
VLF	2205,68±983,28 (2097,85±1183,14)	1781,01±420,86 (1797,70±400,57)	1932,15±819,25 (1726,52±776,07)	χ² =1,789*** p=0,409 η²=-0,003	
LF	1268,57±1031,10 (897,89±1354,85)	913,47±459,65 (831,98±276,95)	2100,17±1038,38 (1769,10±1598,90)	χ² =17,860*** p<0,001 η²=0,273	1<3 (p=0,006) 2<3 (p<0,001)
HF	1134,07±976,63 (971,29±1292,96)	771,07±508,78 (594,44±604,05)	1991,25±1274,97 (1641,89±2060,28)	χ² =12,438*** p=0,002 η²=0,180	1<3 (p=0,015) 2<3 (p<0,001)
LF/HF	1,45±0,85 (1,25±0,80)	1,39±0,49 (1,36±0,52)	1,39±0,67 (1,26±0,75)	χ² =0,819*** p=0,664 η²=-0,002	

* F test istatistik değeri.

** 0,05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel anlamlılığa sahip (p<0,05)

*** Kruskal-Wallis test istatistik değeri.

**** Post-hoc testi olarak Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır

***** Post-hoc testi olarak Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo11’de onkoloji ve hematoloji grubundaki hastalar ile kontrol grubunda yer alan hastalara ait kalp hızı değişkenliği değer ortalamaları karşılaştırılmıştır. PNN50 değer ortalamalarının tek yönlü ANOVA ile karşılaştırılması sonucunda onkoloji (31,12±17,68), hematoloji (24,62±8,54) ve kontrol grubu (29,48±11,40)

hastalarının PNN50 değer ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılığa sahip olmadığı görülmüştür (**F=1,333, p=0,272**). Klinik anlamlılık ANOVA için kısmi-eta-kare ile değerlendirilmiştir. Cohen'in önerdiği sınır değerlerine (0,0099 küçük, 0,0588 orta ve 0,1379 büyük etki) göre çalışmamızdaki etki büyüklüğünün $0,0099 < \eta^2 = 0,044 < 0,0588$ ortaya yakın düzeyde olduğu görülmüştür.

SDANN değer ortalamaları tek yönlü ANOVA ile karşılaştırılmış üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmiştir ($F=12,343, p<0,001$). Yapılan çoklu karşılaştırma testi sonucunda onkoloji ($33,14\pm 10,95$) ve hematoloji ($36,10\pm 10,00$) gruplarına ait SDANN değer ortalamalarının kontrol grubundan ($51,45\pm 16,04$) anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla; $p<0,001, p=0,001$). Etki büyüklüğü $\eta^2=0,299 > 0,1379$ olup Cohen'in önerdiği sınır değerlerine göre yüksek düzeyde bulunmuştur (0,0099 küçük, 0,0588 orta ve 0,1379 büyük etki).

En düşük kalp hızının (MinHR) üç gruptaki dağılımı Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirilmiş, onkoloji ($52,14\pm 8,98$), hematoloji ($52,75\pm 4,96$) ve kontrol grubu ($52,20\pm 5,18$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2 = 1,382, p=0,501$).

En yüksek kalp hızının (MaxHR) üç gruptaki dağılımı Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirilmiş, onkoloji ($147,90\pm 19,16$), hematoloji ($154,60\pm 13,55$) ve kontrol grubu ($142,30\pm 18,73$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur ($\chi^2 = 6,849, p=0,033$). Yapılan çoklu karşılaştırma testi sonucunda hematoloji grubu ortalamasının kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,007$). Klinik anlamlılık Kruskal-Wallis için eta-kare (η^2) ile değerlendirilmiştir. Cohen'in önerdiği sınır değerlerine (0,0099 küçük, 0,0588 orta ve 0,1379 büyük etki) göre çalışmamızdaki etki büyüklüğünün $\eta^2=0,0830 > 0,0588$ orta düzeyden yüksek olduğu görülmüştür.

Ortalama kalp hızının (OrtHR) değerinin dağılımı onkoloji ($86,14\pm 11,43$), hematoloji ($85,20\pm 8,52$) ve kontrol grubu ($76,25\pm 9,39$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($\chi^2 = 9,088, p=0,011$). Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U çoklu karşılaştırma testi sonucunda onkoloji ve hematoloji hastalarının ortalama kalp hızı değer ortalamalarının kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla; $p=0,012, p=0,006$). Etki büyüklüğü

($0,0588 < \eta^2 = 0,122 < 0,1379$) Cohen'in önerdiği sınır değerlerine (0,0099 küçük, 0,0588 orta ve 0,1379 büyük etki) göre yüksek düzeye yakın bulunmuştur.

SDNN'nin üç gruptaki dağılımı incelendiğinde onkoloji ($143,81 \pm 47,11$), hematoloji ($160,45 \pm 31,08$) ve kontrol grubu ($183,89 \pm 42,02$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($\chi^2 = 6,527$, $p = 0,038$). Post-hoc testi sonucunda onkoloji grubu ortalamasının kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p = 0,016$). Etki büyüklüğü ($\eta^2 = 0,078 > 0,0588$) Cohen'in önerdiği sınır değerlerine (0,0099 küçük, 0,0588 orta ve 0,1379 büyük etki) göre orta düzeyden yüksek bulunmuştur.

RMSSD'nin üç gruptaki dağılımına bakıldığında onkoloji ($87,00 \pm 43,53$), hematoloji ($65,60 \pm 20,19$) ve kontrol grubu ($71,90 \pm 22,65$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2 = 3,198$, $p = 0,202$).

SDNNI'nin üç gruptaki dağılımlarının değerlendirilmesi sonucunda onkoloji ($89,71 \pm 35,51$), hematoloji ($76,85 \pm 16,07$) ve kontrol grubu ($73,00 \pm 16,01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2 = 1,986$, $p = 0,371$).

VLF'nin üç gruptaki dağılımlarının değerlendirilmesi sonucunda onkoloji ($2205,68 \pm 983,28$), hematoloji ($1781,01 \pm 420,86$) ve kontrol grubu ($1932,15 \pm 819,25$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2 = 1,789$, $p = 0,409$).

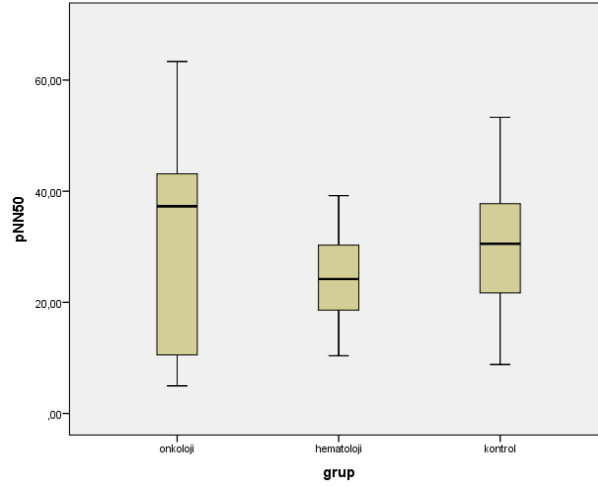
LF değerinin dağılımı onkoloji ($1268,57 \pm 1031,10$), hematoloji ($913,47 \pm 459,65$) ve kontrol grubu ($2100,17 \pm 1038,38$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($\chi^2 = 17,860$, $p < 0,001$). Çoklu karşılaştırma testi sonucunda onkoloji ve hematoloji hastalarının LF ortalamalarının kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla; $p = 0,006$, $p < 0,001$). Etki büyüklüğü ($\eta^2 = 0,273 > 0,1379$) Cohen'in önerdiği sınır değerlerine göre yüksek düzeyde bulunmuştur (0,0099 küçük, 0,0588 orta ve 0,1379 büyük etki).

HF değerinin dağılımı onkoloji ($1134,07 \pm 976,63$), hematoloji ($771,07 \pm 508,78$) ve kontrol grubu ($1991,25 \pm 1274,97$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($\chi^2 = 12,438$, $p = 0,002$). Post-hoc testi sonucunda onkoloji ve hematoloji hastalarının HF değer ortalamalarının kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla; $p = 0,015$, $p < 0,001$). Etki

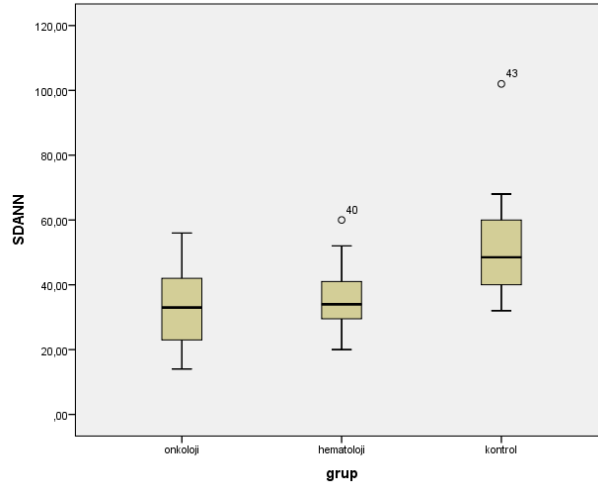
büyüküğü ($\eta^2=0,1800>0,1379$) Cohen'in önerdiği sınır değerlerine göre yüksek düzeyde bulunmuştur(0,0099 küçük, 0,0588 orta ve 0,1379 büyük etki).

LF/HF'nin üç gruptaki dağılımlarının değerlendirilmesi sonucunda onkoloji ($1,45\pm0,85$), hematoloji ($1,39\pm0,49$) ve kontrol grubu ($1,39\pm0,67$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2 =0,819$, $p=0,664$).

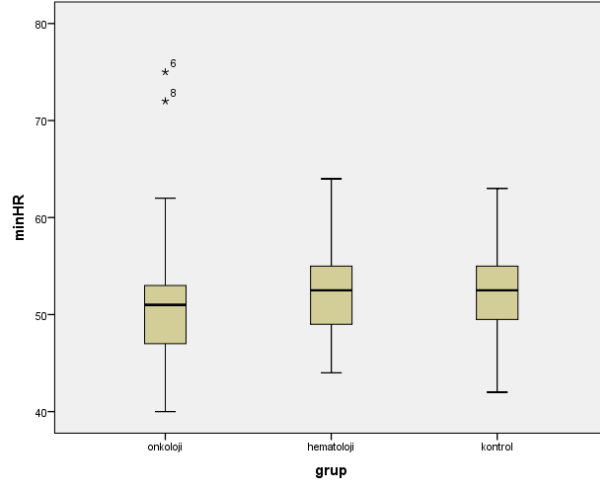
Şekil1. pNN50 değişkenine ait Kutu Çizgi (Box plot) grafiği



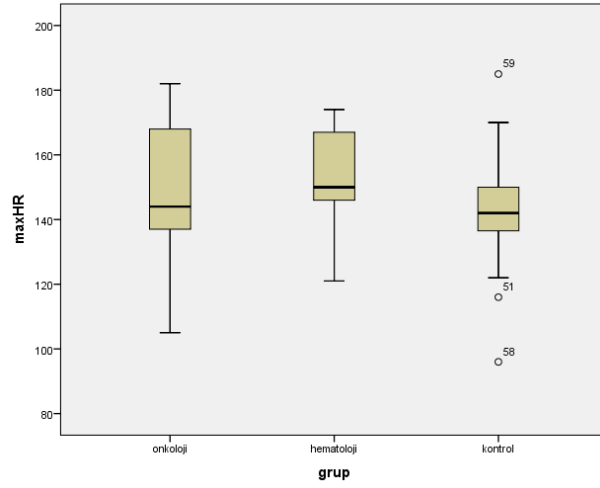
Şekil2. SDANN değişkenine ait Kutu Çizgi (Box plot) grafiği



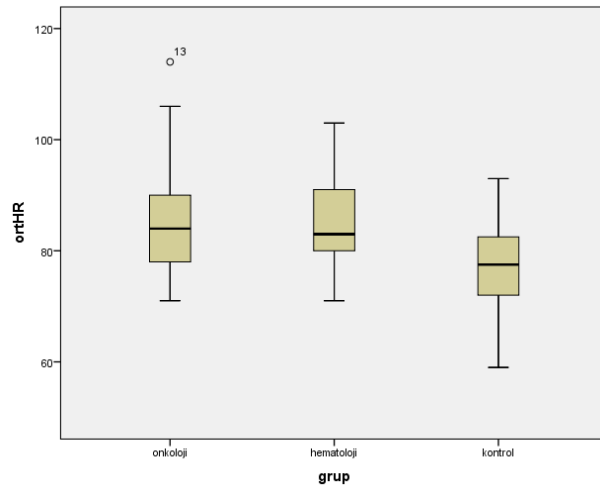
Şekil3. minHR değişkenine ait Kutu Çizgi (Box plot) grafiği



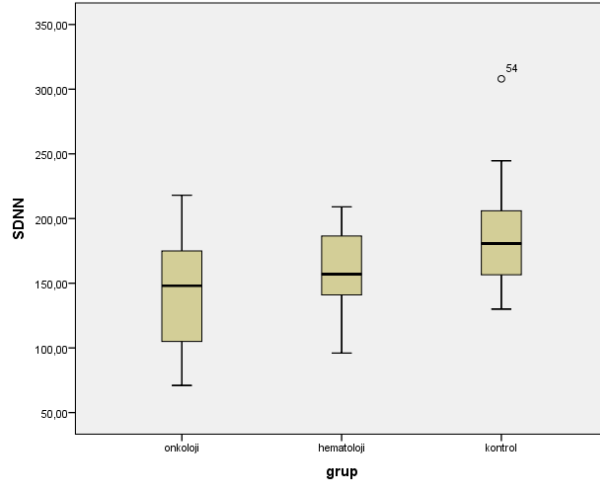
Şekil4. maxHR değişkenine ait Kutu Çizgi (Box plot) grafiği



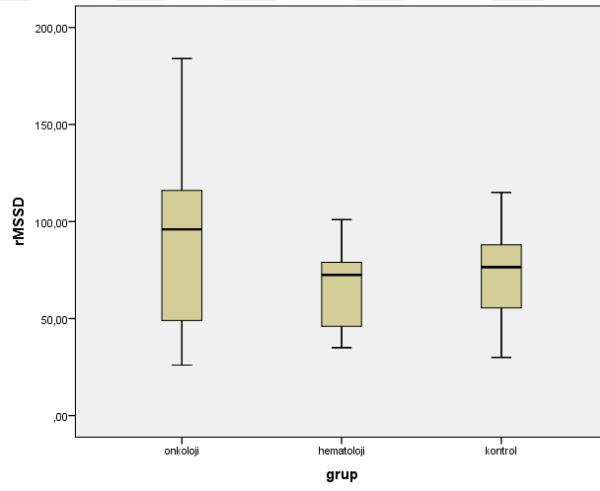
Şekil5. ortHR değişkenine ait Kutu Çizgi (Box plot) grafiği



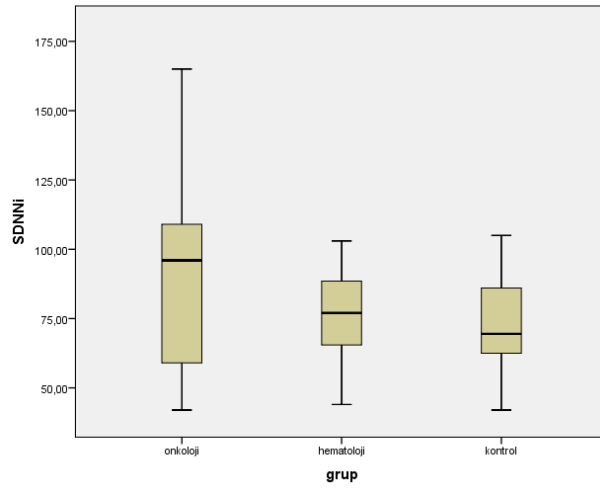
Şekil6. SDNN değişkenine ait Kutu Çizgi (Box plot) grafiği



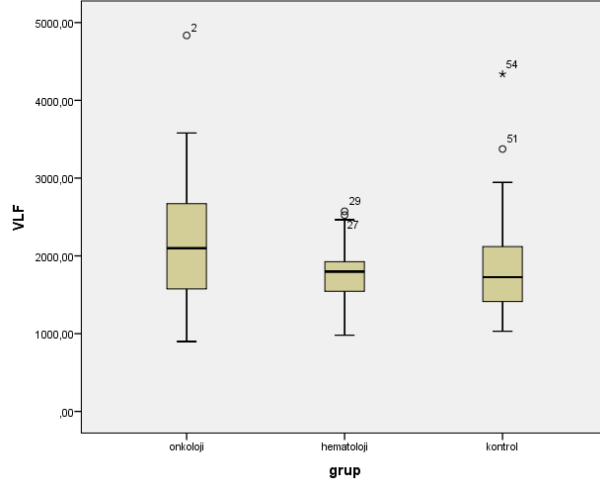
Şekil7. rMSSD değişkenine ait Kutu Çizgi (Box plot) grafiği



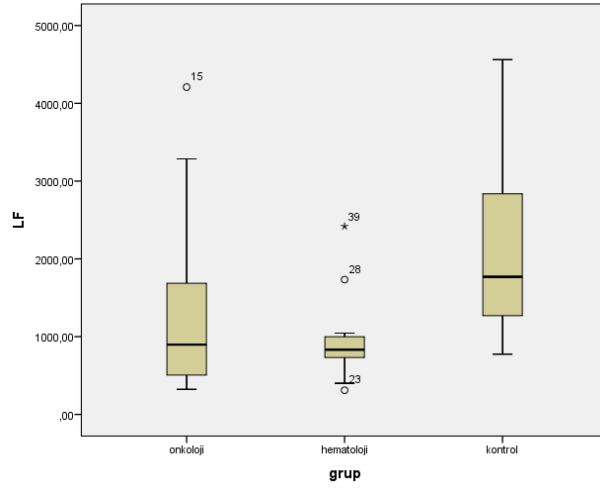
Şekil8. SDNNi değişkenine ait Kutu Çizgi (Box plot) grafiği



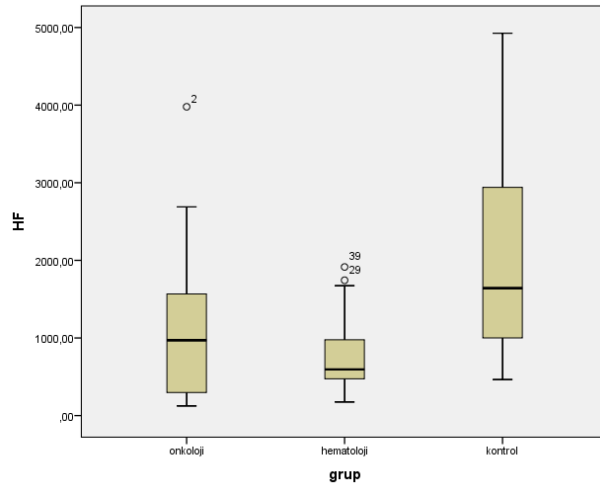
Şekil9. VLF değişkenine ait Kutu Çizgi (Box plot) grafiği



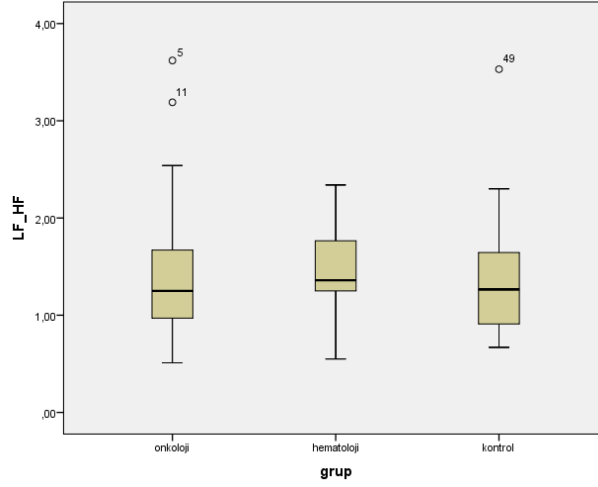
Şekil10. LF değişkenine ait Kutu Çizgi (Box plot) grafiği



Şekil11. HF değişkenine ait Kutu Çizgi (Box plot) grafiği



Şekil12. LF_HF değişkenine ait Kutu Çizgi (Box plot) grafiği



Tablo 12: Hastalık dağılımlarının karşılaştırılması.

	Onkoloji n=21	Hematoloji n=20
ALL		n=20 (%100,0)
Lenfoma	n=11 (%52,4)	
SSS Tümörü	n=1 (%4,8)	
Nöroblastom	n=1 (%4,8)	
Wilms Tm	n=2 (%9,5)	
Kemik Tümörleri	n=2 (%9,5)	
Yumuşak Doku Sarkomları	n=2 (%9,5)	
Diğer	n=2 (%9,5)	

*** Pearson Ki-kare test istatistiği değeri

**** 0,05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel anlamlılığa sahip (p<0,05)

Gruplardaki hastalık dağılımlarına bakıldığında onkoloji grubunda en yüksek görülen hastalık lenfoma iken (11/21), hematoloji grubunda en yüksek görülen hastalık akut lenfoblastik lösemidir (20/20). Kontrol grubunda ise hiçbir hastalık (20/20) bulunmamaktadır.

Tablo 13: Aritmi varlığının gruplardaki dağılımlarının karşılaştırılması

	Onkoloji n=21	Hematoloji n=20	Kontrol n=20	Test İstatistik Değeri
Aritmi	Var n=2, %9,5	n=6, %30,0	n=1, %5,0	$\chi^2 = 5,666$ $p=0,059$ $\Phi=0,304$
	Yok n=19, %90,5	n=14, %70,0	n=19, %95,0	

Gruplardaki aritmi varlığı dağılımlarının değerlendirilmesi sonucunda onkoloji (2/19), hematoloji (6/14) ve kontrol grubu (1/19) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bulunmuştur ($\chi^2 = 5,666$, $p=0,059$). Etki büyüklüğünün $\Phi = 0,304 > 0,300$ Cohen'in (1988) önerdiği sınır değerlerine göre orta düzeyden yüksek olduğu görülmüştür (0,10 küçük, 0,30 orta ve 0,50 büyük etki).

Tablo 14: Onkoloji hastalarının radyoterapi varlığına göre kalp hızı değişkenliği parametreleri ortalamalarının ve dağılımlarının karşılaştırılması

Onkoloji	Radyoterapi almamış (Ortalama±Ss) (Ortanca±IQR) n=11	Radyoterapi almış (Ortalama±Ss) (Ortanca±IQR) n=10	Test İstatistik Değerleri
ortHR	86,91±11,12 (85±22)	85,30±12,31 (83±16)	U =49,50* p=0,698
LF_HF	1,45±0,76 (1,25-0,51)	1,44±0,97 (1,20-1,21)	U =51,50 p=0,805
	Radyoterapi almamış (Ortalama±Ss) (%95 Güven aralığı) n=11	Radyoterapi almış (Ortalama±Ss) (%95 Güven aralığı) n=10	Test İstatistik Değerleri
minHR	53,64±11,51 (45,90-61,37)	50,50±5,12 (46,83-54,17)	t=0,791** p=0,438
maxHR	141,91±18,74 (129,31-154,50)	154,50±18,23 (141,44-167,56)	t=1,556 p=0,136
pNN50	32,09±18,71 (19,51±44,66)	30,06±17,41 (17,60±42,51)	t=0,257 p=0,800
SDNN	143,09±57,70 (104,32±144,00)	144,60±35,06 (119,51±169,68)	t=0,071 p=0,944
rMSSD	83,00±39,30 (56,59±109,40)	91,40±49,53 (55,96±126,83)	t=0,433 p=0,670
SDANN	30,54±11,04 (23,12±37,96)	36,00±10,66 (28,36±43,63)	t=1,149 p=0,265
SDNNi	84,72±35,62 (60,79±108,66)	95,20±36,44 (69,13±121,26)	t=0,666 p=0,514
VLF	2090,86±881,16 (1498,88±2682,83)	2331,99±1118,91 (1531,56±3132,41)	t=0,551 p=0,588
LF	1470,48±1293,85 (601,26±2339,70)	1046,47±630,79 (595,22±1497,71)	t=0,938 p=0,360
HF	1043,25±763,65 (530,22±1556,28)	1233,97±1204,34 (372,44±2095,51)	t=0,438 p=0,666

* Mann-Whitney U testi istatistik değeri.

** Student t testi istatistik değeri.

*** 0,05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel anlamlılığa sahip ($p<0,05$)

Onkoloji hastalarının RT varlığına göre iki gruba ayrıldığı gruplardaki ortHR ve LF-HF değişkenlerine ait dağılımlar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmış ve iki gruptaki dağılımın da homojen olduğu görülmüştür (sırasıyla; p=698, p=0,805).

MinHR, maxHR, pNN50, SDNN, rMSSD, SDANN, SDANNi, VLF, LF ve HF değişkenlerinin RT olan ve olmayan gruptaki ölçüm değer ortalamaları Student t testi ile karşılaştırılmış ve birbirine benzer bulunmuştur (sırasıyla; p=438, p=0,136, p=0,800, p=944, p=0,670, p=0,265, p=0,514, p=0,588, p=0,360, p=0,666).

Tablo 15: Antrasiklin alan hastaların kalp hızı değişkenliği parametreleri ortalamalarının ve dağılımlarının karşılaştırılması

Onkoloji+Hematoloji	Antrasiklin almamış (Ortalama±Ss) (Ortanca±IQR)	Antrasiklin almış (Ortalama±Ss) (Ortanca±IQR)	Test İstatistik Değerleri
	n=6	n=35	
minHR	53,17±7,67 (52,50±15)	52,31±7,25 (52,00±5)	U =97,00* p=0,767
maxHR	145,83±27,68 (139,50±46)	152,09±14,61 (148,00±24)	U =81,00 p=0,375
VLF	1841,09±972,37 (1703,34±1504,23)	2025,51±760,18 (1832,23±845,85)	U =86,00 p=0,483
LF	961,04±709,87 (701,90±1396,47)	1118,38±838,82 (851,15±674,98)	U =87,00 p=0,507
HF	799,66±665,17 (613,63±1343,83)	983,97±821,73 (712,41±872,24)	U =87,00 p=0,507
	Antrasiklin almamış (Ortalama±Ss) (%95 Güven aralığı) n=6	Antrasiklin almış (Ortalama±Ss) (%95 Güven aralığı) n=35	
ortHR	90,67±16,05 (73,81±107,52)	84,83±8,64 (81,86±87,80)	t=0,869** p=0,421
pNN50	26,16±19,75 (5,43-46,89)	28,25±13,39 (23,65±32,85)	t=0,250 p=0,811
SDNN	117,33±44,18 (70,96±163,70)	157,85±37,33 (145,03±170,68)	t=2,396 p=0,021***
rMSSD	74,83±40,10 (32,74±116,92)	76,85±35,26 (64,74±88,96)	t=0,128 p=0,899
SDANN	30,66±11,46 (18,63±42,69)	35,25±10,32 (31,70±38,80)	t=0,991 p=0,328
SDNNi	82,50±34,45 (46,34±118,65)	83,60±27,58 (74,12±93,07)	t=0,087 p=0,931
LF_HF	1,46±0,58 (0,84±2,07)	1,41±0,71 (1,17±1,66)	t=0,137 p=0,892

* Mann-Whitney U testi istatistik değeri.

** Student t testi istatistik değeri.

*** 0,05 anlamlılık düzeyinde istatistiksel anlamlılığa sahip (p<0,05)

Onkoloji ve hematoloji hastaları antrasiklin varlığına göre iki gruba ayrılmış, gruplardaki MinHR, maxHR, VLF, LF ve HF değişkenlerine ait dağılımlar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmış ve iki gruptaki dağılımın da homojen olduğu görülmüştür (sırasıyla; $p=0,767$, $p=0,375$, $p=0,483$, $p=0,507$, $p=0,507$).

Ortalama kalp hızı, pNN50, SDNN, rMSSD, SDANNi ve LF-HF değişkenlerinin Antrasiklin alan ve almayan gruplardaki ölçüm değer ortalamaları Student t testi ile karşılaştırılmış, SDANN haricinde ($p=0,021$) diğer değişkenlerde birbirine benzer bulunmuştur (sırasıyla; $p=0,421$, $p=0,811$, $p=0,899$, $p=0,328$, $p=0,931$, $p=0,892$).



5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisindeki gelişmeler sayesinde 15 yaş altında kanser tanısı alan çocukların 5 yıllık sağkalım oranı %80 üzerine çıkmıştır. [1] Geç dönem etkiler sadece eğitim, davranış ve sosyal problemler olarak ortaya çıkabileceği gibi beden sağlığını etkileyen sekonder maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, üreme problemleri ve büyüme gelişme geriliği olarak da ortaya çıkabilir. Sağ kalanların %73'ü kronik hastalıklarla mücadele ederken, %42'si ciddi engel bırakan, hayatı tehdit eden ya da ölümcül seyreden inme, pulmoner fibrozis, kronik böbrek yetmezliği ya da sekonder maligniteler gibi komplikasyonlar yaşamaktadır. [1]

Otonomik sinir sistemi vücuttaki birçok biyolojik sistemin düzenleyicisidir. Otonomik sinir sisteminin birbirine zıt çalışan sempatik ve parasempatik kolları, biyolojik fonksiyonları düzenlerken fizyolojik bir denge içerisindedir. Birçok hastalıkta bu dengenin bozulduğu gösterilmiştir.[2] Otonomik sinir sistemi etkilenmesi astım, diyabetik nöropati, anemi, obezite, alerjik rinit, miyokardiyal disfonksiyon gibi birçok hastalık grubunda araştırılmıştır.[69-75]

Birçok sistemde olduğu gibi kalp de otonomik sinir sisteminin kontrolü altındadır. Kalp hızının zaman içerisindeki siklik değişiklikleri kalp hızı değişkenliği olarak tanımlanır. Sinüs düğümü düzeyinde otonomik sinir sistemi etkilerinin dolaylı bir göstergesi olan kalp hızı değişkenliği, kalbin otonomik kontrolünün bir göstergesi olarak kullanılabilir. KHD otonomik disfonksiyonun gösterilmesinde kullanılan kolay uygulanabilen bir yöntemdir. [63] Birçok hastalıkta KHD'nin azalmış olduğu tespit edilmiştir.

Literatürde miyokard enfarktüsü, kardiyak arrest durumlarında KHD'nin azaldığı gösterilmiştir. [76] Azalmış KHD parametreleri, mortalite ve morbidite artışı ile ilişkilendirilmiştir. [77] Van Hoogenhuyze ve arkadaşları, KHD parametrelerindeki azalmanın ani ölüm riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. [78]

Erişkin kanser hastalarında otonomik sinir sistemi etkilenmesinin kalp hızı değişkenliği yöntemiyle incelenmesi üzerine birçok çalışma mevcuttur. Yokuşoğlu ve arkadaşları, yeni lösemi tanısı almış 36 hastayla 32 sağlıklı bireyi karşılaştırdıkları çalışmada zamana bağlı kalp hızı değişkenliği parametrelerini incelemiştir. Lösemi hastalarında otonomik sinir sistemi etkilenmesini göstermeyi amaçladıkları bu çalışmada neredeyse tüm zamana bağlı değişkenlerde azalma tespit etmişler. [79]

Erişkinlerde otonomik sinir sistemi etkilenmesinin kanser hastalarında prognozda önemli olduğu da gösterilmiştir. Ying Guo ve arkadaşları kalp hızı değişkenliği ile kanser hastalarının sağkalımı arasındaki ilişkiyi incelemişler. 651 kanser hastasının 24 saatlik EKG sonuçlarını retrospektif olarak inceleyerek yaptıkları bu çalışmada sağkalımla kalp hızı değişkenliğini ilişkili bulmuşlar. Özellikle SDNN değerini prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. [80]

Erişkinlerde prognostik değeri her geçen gün daha iyi anlaşılan otonomik sinir sistemi bozukluğunu pediatrik kanser hastalarında da gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Hirvonen ve arkadaşlarının, otonomik kardiyonöropatiyi göstermek için 9 ALL hastasında kalp hızı değişkenliğini incelemiştir. Çalışmada hastaların kemoterapiden önce ve sonraki kalp hızı değişkenliğini 5 dakikalık ölçümle kaydedilmiş ve karşılaştırılmıştır. Hastalarda özellikle kemoterapötik infüzyonu sırasında yapılan ölçümlerde zamana bağlı parametrelerde düşüş gözlemlenmiştir. Bu düşüş geçici bir durum olarak değerlendirilmiştir. [81] Bu çalışmadan farklı olarak

çalışmamızda tedavi alan kanser hastalarında özellikle frekans bağımlı parametrelerde kalıcı etkilenme olduğu tespit edildi. Hirvonen ve arkadaşlarının çalışmasında hastalığın temellerinin çalışmanın yapıldığı dönemde tam anlaşılammış olması, ölçüm yöntemlerinin farklı ve yetersiz olması ve tedavilerin günümüzdeki protokollerden farklı olması nedeniyle sonuçların farklı olduğu düşünmekteyiz.

Kamath ve arkadaşlarının kemoterapötiklerin otonomik nörotoksik etkilerini göstermek için 34 ALL nedeniyle tedavi almış hastayla 34 sağlıklı bireyi karşılaştırdığı çalışmasında otonomik etkilenmenin Hirvonen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki gibi reversibl değil de kalıcı olduğunu göstermişlerdir. Hastaların tedaviden 20 ay sonraki kalp hızı değişkenliği analizlerinde özellikle frekans bağımlı parametrelerde etkilenme olduğu tespit edilmiştir.[82] Benzer şekilde çalışmamızda da frekans bağımlı parametrelerde etkilenme olduğu tespit edildi. Kamath ve arkadaşlarının, lösemi hastalarını standart risk ve yüksek riskli iki gruba ayırdıkları aynı çalışmada yüksek riskli hastalarda otonomik sinir sistemindeki etkilenmenin daha diffüz olduğu, standart riskli hastalarda ise etkilenmenin daha çok sempatik sinir sisteminde olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebinin yüksek riskli hastaların daha yüksek dozda metotreksat ve antrasiklin tedavisi almasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[82] Bizim çalışmamızda dozdan bağımsız olarak tüm hasta çocuklarda yaptığımız analizlerde antrasiklin alan ve almayan çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Postma ve arkadaşlarının malign kemik tümörleri nedeniyle tedavi alan ve tedavi sonrası takip edilen hastaların kardiyak durumunu incelemek için yaptıkları çalışmada 31 hasta tedaviden ortalama 8,9 yıl sonra incelenmiştir. Bu çalışmada hastalar, 400 mg/m² ve daha az doksorubisin alanlar ile 400mg/m²'den daha fazla

doksorubisin alanlar olarak ikiye ayrılmıştır. 400 mg/m²'den fazla doksorubisin alanlarda hem frekans bağımlı hem zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametrelerinde azalma tespit edilmiştir. Azalma daha çok parasempatik sistem aktivitesini gösteren HF bandında belirgindir. [83] Postma ve arkadaşlarının aynı hasta grubuyla 5 yıl sonra yaptıkları çalışmada daha önceki çalışmada verileri kullanılan 31 hastadan 29'u çalışmaya katılmıştır. Bu 29 hastanın kalp hızı değişkenliği parametreleri hem eski çalışmadaki verilerle hem de kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada doksorubisinin kümülatif dozuyla kalp hızı değişkenliği etkilenmesi arasında korelasyon bulunamamıştır. Daha önceki çalışmada en belirgin etkilenme HF bandındayken; bu çalışmada neredeyse bütün zaman ve frekans bağımlı parametrelerin etkilendiği gözlenmiştir. [84] Bizim çalışmamızda özellikle frekans bağımlı parametrelerin etkilendiği saptandı. HF bandı kalp hızı değişkenliği düşüşünün görüldüğü ilk parametre olarak değerlendirilmektedir. Postma ve arkadaşlarının 5 yıl arayla yaptığı çalışmalarda HF bandındaki etkilenmenin önceki çalışmada daha belirgin olduğu ve daha sonra diğer parametrelerin etkilendiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da frekans bağımlı parametrelerin etkilenmesinin bu bulgularla uyumlu olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda antrasiklin alan ve almayan grupları karşılaştırdığımızda ise iki grup arasında kalp hızı değişkenliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını gözlemledik. Bu bulgunun da Postma ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer olduğunu değerlendirdik.

Berger ve arkadaşlarının çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanlarda otonomik sinir sistemi aktivitesini kalp hızı değişkenliği yöntemini kullanarak ölçmeyi amaçladıkları çalışmada 51 hastanın verileri kullanılmıştır. [85] Tedavi alan bireylerin ortalama tanı yaşı 5,2 yıl iken kalp hızı değişkenliği ölçümünün yapılma yaşı ortalama

26,4 yıldır. Hastalar aldıkları tedaviye bakılmaksızın çalışmaya dahil edilmiştir ve 61 sağlıklı bireyle karşılaştırılmıştır. Çalışmada hem zamana bağlı hem de frekansa bağlı değişkenlerin neredeyse hepsinde anlamlı düşüş bulunmuştur. [85] Bizim çalışmamızda ise frekans bağımlı parametrelerin etkilenmesi ön plandaydı. Farklılığın bizim çalışmamızda kalp hızı değişkenliği ölçümünün daha erken yapılmasına ve erken dönemde etkilenmenin öncelikle frekans bağımlı değişkenlerde olmasına bağlı olduğunu değerlendirdik.

Çalışmamızda onkoloji grubunda 21 hastanın 2'sinde, hematoloji grubunda 20 hastanın 6'sında, kontrol grubunda ise 20 sağlıklı çocuğun 1'inde aritmi tespit edildi. Aritmilerin hiçbiri hemodinamik olarak anlamlı değildi. Hematoloji grubunda 1 hastada ventriküler ektopik atım tespit edilirken, kalan aritmilerin hepsi supraventriküler ektopik atımdı. Gruplar arasında aritmi açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Larsen ve arkadaşlarının çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanlarda EKG değişikliklerini araştırmak için yaptıkları çalışmada 134 çocuk ve genç erişkin çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar akut dönemdeki değişikliklerin elimine edilmesi için tedaviden en az 3 ay sonra çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %66'sında supraventriküler ektra atım varken, %52'sinde ventriküler ektra atım mevcuttur ve aritmilerin çoğunluğu subkliniklidir.[86] Bizim çalışmamızda onkoloji ve hematoloji gruplarında aritmisi olan hasta sayısı da fazlaydı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta sayısının az olmasının, tedavinin üzerinden en az 1 sene geçen hastaların çalışmamıza dahil edilmiş olmasının aradaki farkı oluşturduğunu düşünmekteyiz. Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda kemoterapötikler sonrası aritmilerin en çok ilk ayda görüldüğü ve giderek azaldığı gösterilmiştir. [87] Postma ve arkadaşlarının malign kemik tümörleri nedeniyle tedavi alan hastaların uzun dönem kardiyak durumunu

değerlendirmek için yaptıkları çalışmalarda 5 yıl arayla karşılaştırılan 29 hastanın 7'sinde ilk çalışmada yer alan aritmi gerilemiş, 5 yıl sonra yapılan ikinci çalışmada sadece 2 hastada aritmi tespit edilmiştir. [83, 84]

Çalışmamızda radyoterapi alan ve almayan onkoloji hastalarının kalp hızı değişkenleri parametreleri karşılaştırıldı. Hoca ve arkadaşlarının mediastinal radyoterapinin kalp hızı değişkenliği üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmada 14 hastanın verileri kullanılmıştır. Hastalara radyoterapiden önce, ilk dozdan ve 15. dozdan sonra 5 dakika kalp hızı değişkenliği ölçümü yapılmıştır. Hastaların kalp hızı değişkenliği parametrelerinde azalma ve sempatik sinir sistemi dominasyonu tespit edilmiştir.[88] Bizim çalışmamızda radyoterapi alan ve almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızda radyoterapi alan hastaların aldıkları bölgeye göre ayırım yapılmamış olması ve kalp hızı değişkenliği parametrelerini direkt etkilediği çalışmalarla kanıtlanmış kemoterapötiklerin de hastaların tedavilerinde yer alması nedeniyle sonuçların farklı olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanlarda uzun dönemde kalp hızı parametrelerinde düşüş tespit edildi.
- Özellikle ortalama nabız sayısı, zamana bağlı SDANN, SDNN ve frekans bağımlı HF, LF parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı.
- Radyoterapi ile kalp hızı değişkenliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- Antrasiklin maruziyeti ile kalp hızı değişkenliği arasında uzun dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.
- Tedavi alan grupta aritmi daha fazla görülse de kontrol grubuyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Fiziksel aktivite otonomik sinir sistemi aktivitesinin ana düzenleyicilerindedir.[89] Egzersiz sırasındaki nabız artışı sempatik sistem aktivitesinde artışın bir işareti olsa da düzenli egzersiz sonucunda parasempatik sistem aktivitesi artar. Bu parasempatik aktivitedeki artışın da kardiyak hastalıklara ve ani ölüme karşı koruyucu olduğu bilinmektedir.[90] Bu nedenle çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanlarda tespit ettiğimiz otonomik sinir sistemi etkilenmesinin azalması için hastalar egzersize teşvik edilmelidir.
- Egzersiz düzeyini artıramayan kişilerde vagal sinir stimülasyonu, akupunktur gibi yöntemlerle ilgili çalışmalar yapılmaktadır. [91]
- Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanların prognozunun tespitinde kalp hızı değişkenliği önemli bir yöntemdir. Bu yöntemin takiplerde rutin hale gelmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tezi yazan, tez danışmanı ve tez yazım sürecine katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında karar vermelerini uygunsuz biçimde etkileyebilecek tarzda yazı ile ilgili maddi ve manevi çıkar çatışması yoktur. Yazı için herhangi bir firmadan destek alınmamıştır. Çalışma uzmanlık tezi kapsamında yürütülmüştür.



KAYNAKÇA

1. Alvarez, J.A., et al., *Long-term effects of treatments for childhood cancers*. Curr Opin Pediatr, 2007. 19(1): p. 23-31.
2. Bigger, J.T., Jr., et al., *Comparison of time- and frequency domain-based measures of cardiac parasympathetic activity in Holter recordings after myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1989. 64(8): p. 536-8.
3. Puumala, S.E., et al., *Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2013. 60(5): p. 728-33.
4. Ward, E., et al., *Childhood and adolescent cancer statistics, 2014*. CA Cancer J Clin, 2014. 64(2): p. 83-103.
5. L., A., *Lösemiler*, in *Pediyatri 4.Baskı*, N. O. and E. T., Editors. 2010. p. 1359-71.
6. Pieters, R., et al., *A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial*. Lancet, 2007. 370(9583): p. 240-250.
7. Hunger, S.P., 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): p. 1663-9.
8. Rubnitz, J.E., *Current Management of Childhood Acute Myeloid Leukemia*. Paediatr Drugs, 2017. 19(1): p. 1-10.
9. Porter, C.C., *Germ line mutations associated with leukemias*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016. 2016(1): p. 302-308.
10. Mateos, M.K., et al., *Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets*. Transl Pediatr, 2015. 4(2): p. 76-92.
11. Inaba, H., M. Greaves, and C.G. Mullighan, *Acute lymphoblastic leukaemia*. Lancet, 2013. 381(9881): p. 1943-55.
12. Moriyama, T., M.V. Relling, and J.J. Yang, *Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 2015. 125(26): p. 3988-95.
13. Greaves, M., *In utero origins of childhood leukaemia*. Early Hum Dev, 2005. 81(1): p. 123-9.
14. Farrar, J.E., et al., *Genomic Profiling of Pediatric Acute Myeloid Leukemia Reveals a Changing Mutational Landscape from Disease Diagnosis to Relapse*. Cancer Res, 2016. 76(8): p. 2197-205.
15. Clarke, R.T., et al., *Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis*. Arch Dis Child, 2016. 101(10): p. 894-901.
16. Pui, C.H. and S.C. Howard, *Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia*. Lancet Oncol, 2008. 9(3): p. 257-68.
17. Abla, O., et al., *Early Complications of Hyperleukocytosis and Leukapheresis in Childhood Acute Leukemias*. J Pediatr Hematol Oncol, 2016. 38(2): p. 111-7.
18. Zwaan, C.M., et al., *Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia*. J Clin Oncol, 2015. 33(27): p. 2949-62.
19. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group*. Br J Haematol, 1976. 33(4): p. 451-8.
20. Basso, G., et al., *New methodologic approaches for immunophenotyping acute leukemias*. Haematologica, 2001. 86(7): p. 675-92.
21. Pui, C.H., et al., *Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration*. J Clin Oncol, 2015. 33(27): p. 2938-48.
22. Moricke, A., et al., *Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169*

- unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Blood, 2008. 111(9): p. 4477-89.*
23. Ossenkoppele, G. and G.J. Schuurhuis, *MRD in AML: does it already guide therapy decision-making?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016. 2016(1): p. 356-365.
 24. Percy, C., et al., *Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program, 1975. 1995: p. 35-50.*
 25. Murphy, S.B., et al., *Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. J Clin Oncol, 1989. 7(2): p. 186-93.*
 26. Hudson, M.M. and S.S. Donaldson, *Hodgkin's disease. Pediatr Clin North Am, 1997. 44(4): p. 891-906.*
 27. Donaldson, S. and M. Link, *Childhood lymphomas: Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Comprehensive textbook of oncology. Williams and Wilkins, Baltimore, 1986: p. 1176-1179.*
 28. Pizzo, P.A. and D.G. Poplack, *Principles and practice of pediatric oncology. 2015: Lippincott Williams & Wilkins.*
 29. Taylor, A.M., et al., *Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. Blood, 1996. 87(2): p. 423-38.*
 30. McClain, K.L., V.V. Joshi, and S.B. Murphy, *Cancers in children with HIV infection. Hematol Oncol Clin North Am, 1996. 10(5): p. 1189-201.*
 31. Filipovich, A.H., et al., *The Immunodeficiency Cancer Registry. A research resource. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1987. 9(2): p. 183-4.*
 32. Lanzkowsky, P., *Manual of pediatric hematology and oncology. 2005: Elsevier.*
 33. Swerdlow, S.H., *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO classification of tumours, 2008. 22008: p. 439.*
 34. Gobbi, P.G., et al., *Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. Cancer, 1985. 56(12): p. 2874-80.*
 35. Seymour, J.F., *Splenomegaly, eosinophilia, and pruritus: Hodgkin's disease, or...? Blood, 1997. 90(4): p. 1719-20.*
 36. Sandlund, J.T., J.R. Downing, and W.M. Crist, *Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. N Engl J Med, 1996. 334(19): p. 1238-48.*
 37. Patte, C., et al., *The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. Blood, 2001. 97(11): p. 3370-9.*
 38. Seidemann, K., et al., *Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. Blood, 2001. 97(12): p. 3699-706.*
 39. Williams, D.M., et al., *Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on The United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimens. Br J Haematol, 2002. 117(4): p. 812-20.*
 40. Murphy, S.B., et al., *Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (Sig+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. J Clin Oncol, 1986. 4(12): p. 1732-9.*
 41. Anderson, J.R., et al., *Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Childrens Cancer Group. J Clin Oncol, 1993. 11(6): p. 1024-32.*

42. Gupta, H., et al., *Clinical implications and surgical management of intussusception in pediatric patients with Burkitt lymphoma*. J Pediatr Surg, 2007. 42(6): p. 998-1001; discussion 1001.
43. Link, M.P., et al., *Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1997. 337(18): p. 1259-66.
44. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA Cancer J Clin, 2019. 69(1): p. 7-34.
45. Taylor, A.J., et al., *Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol, 2010. 28(36): p. 5287-93.
46. Zhang, J., K.E. Nichols, and J.R. Downing, *Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer*. N Engl J Med, 2016. 374(14): p. 1391.
47. Wilne, S., et al., *Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Oncol, 2007. 8(8): p. 685-95.
48. Shuangshoti, S., et al., *Supratentorial extraventricular ependymal neoplasms: a clinicopathologic study of 32 patients*. Cancer, 2005. 103(12): p. 2598-605.
49. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathol, 2016. 131(6): p. 803-20.
50. Wilne, S., et al., *The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour*. Arch Dis Child, 2010. 95(7): p. 534-9.
51. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011*. Neuro Oncol, 2014. 16 Suppl 4: p. iv1-63.
52. Dorfman, H.D. and B. Czerniak, *Bone cancers*. Cancer, 1995. 75(1 Suppl): p. 203-10.
53. Siegel, D.A., et al., *Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001-2009*. Pediatrics, 2014. 134(4): p. e945-55.
54. Fletcher, B.D., *Imaging pediatric bone sarcomas. Diagnosis and treatment-related issues*. Radiol Clin North Am, 1997. 35(6): p. 1477-94.
55. Guo, J.Y. and W.E. Reddick, *DCE-MRI pixel-by-pixel quantitative curve pattern analysis and its application to osteosarcoma*. J Magn Reson Imaging, 2009. 30(1): p. 177-84.
56. Howlader, N., et al., *Childhood cancer*. SEER cancer statistics review, 1975. 2010.
57. Tuchman, M., et al., *Three years of experience with random urinary homovanillic and vanillylmandelic acid levels in the diagnosis of neuroblastoma*. Pediatrics, 1987. 79(2): p. 203-5.
58. LaBrosse, E.H., et al., *Catecholamine metabolism in neuroblastoma*. J Natl Cancer Inst, 1976. 57(3): p. 633-8.
59. Strother, D.R., et al., *Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641*. J Clin Oncol, 2012. 30(15): p. 1842-8.
60. Baker, D.L., et al., *Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma*. N Engl J Med, 2010. 363(14): p. 1313-23.
61. Green, D.M., et al., *Wilms tumor*. CA Cancer J Clin, 1996. 46(1): p. 46-63.
62. Lahiri, M.K., P.J. Kannankeril, and J.J. Goldberger, *Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications*. J Am Coll Cardiol, 2008. 51(18): p. 1725-33.
63. Pagani, M., et al., *Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog*. Circ Res, 1986. 59(2): p. 178-93.

64. McMillan, D.E., *Interpreting heart rate variability sleep/wake patterns in cardiac patients*. J Cardiovasc Nurs, 2002. 17(1): p. 69-81.
65. Abildstrom, S.Z., et al., *Heart rate versus heart rate variability in risk prediction after myocardial infarction*. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003. 14(2): p. 168-73.
66. Freeman, J.V., et al., *Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise*. Prog Cardiovasc Dis, 2006. 48(5): p. 342-62.
67. Achten, J. and A.E. Jeukendrup, *Heart rate monitoring: applications and limitations*. Sports Med, 2003. 33(7): p. 517-38.
68. Kleiger, R.E., P.K. Stein, and J.T. Bigger, Jr., *Heart rate variability: measurement and clinical utility*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2005. 10(1): p. 88-101.
69. Kazuma, N., et al., *Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children*. Chronobiol Int, 1997. 14(6): p. 597-606.
70. Martini, G., et al., *Heart rate variability in childhood obesity*. Clin Auton Res, 2001. 11(2): p. 87-91.
71. Bernardi, L., et al., *Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease*. Circulation, 1992. 86(5): p. 1443-52.
72. Casolo, G.C., et al., *Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction*. Circulation, 1992. 85(6): p. 2073-9.
73. Yokusoglu, M., et al., *The altered autonomic nervous system activity in iron deficiency anemia*. Tohoku J Exp Med, 2007. 212(4): p. 397-402.
74. Yokusoglu, M., et al., *Heart rate variability in patients with allergic rhinitis*. Mil Med, 2007. 172(1): p. 98-101.
75. Casolo, G., et al., *Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure*. Am J Cardiol, 1989. 64(18): p. 1162-7.
76. Kleiger, R.E., et al., *Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1987. 59(4): p. 256-62.
77. Anand, I.S., et al., *Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT*. Circulation, 2005. 112(8): p. 1121-7.
78. Van Hoogenhuyze, D., et al., *Heart rate variability 1989. An update*. J Electrocardiol, 1989. 22 Suppl: p. 204-8.
79. Nevruz, O., et al., *Cardiac autonomic functions are altered in patients with acute leukemia, assessed by heart rate variability*. Tohoku J Exp Med, 2007. 211(2): p. 121-6.
80. Guo, Y., et al., *Prognostic Value of Heart Rate Variability in Patients With Cancer*. J Clin Neurophysiol, 2015. 32(6): p. 516-20.
81. Hirvonen, H.E., et al., *Vincristine treatment of acute lymphoblastic leukemia induces transient autonomic cardioneuropathy*. Cancer, 1989. 64(4): p. 801-5.
82. Kamath, M.V., et al., *Cardiac autonomic dysfunction in survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood*. Int J Oncol, 1998. 12(3): p. 635-40.
83. Postma, A., et al., *Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor*. Med Pediatr Oncol, 1996. 26(4): p. 230-7.
84. Postma, A., et al., *Cardiac status in bone tumor survivors up to nearly 19 years after treatment with doxorubicin: a longitudinal study*. Med Pediatr Oncol, 2002. 39(2): p. 86-92.
85. Berger, C., et al., *Dysautonomia in Childhood Cancer Survivors: A Widely Underestimated Risk*. J Adolesc Young Adult Oncol, 2019. 8(1): p. 9-17.
86. Larsen, R.L., et al., *Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults*. Am J Cardiol, 1992. 70(1): p. 73-7.

87. Weaver, S.K., et al., *A paucity of chronic electrocardiographic changes with adriamycin therapy.* J Electrocardiol, 1978. 11(3): p. 233-8.
88. Hoca, A., M. Yildiz, and G. Ozyigit, *Evaluation of the effects of mediastinal radiation therapy on autonomic nervous system.* Med Oncol, 2012. 29(5): p. 3581-6.
89. Chalencon, S., et al., *A model for the training effects in swimming demonstrates a strong relationship between parasympathetic activity, performance and index of fatigue.* PLoS One, 2012. 7(12): p. e52636.
90. Hull, S.S., Jr., et al., *Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia.* Circulation, 1994. 89(2): p. 548-52.
91. Clancy, J.A., et al., *Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity.* Brain Stimul, 2014. 7(6): p. 871-7.



EK 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU (VELİ)

Sayın veli,

Çocuğunuzu bu çalışmaya davet etmemizin sebebi, çocuğunuzun daha önce çocukluk çağı maligniteleri nedeniyle tedavi almış olmasıdır. / çocuğunuzun sağlıklı olmasıdır. Bu çalışmanın amacı çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalmış çocuklarda kalp hızı değişkenliği parametrelerini inceleyerek otonomik sinir sisteminin değerlendirilmesi ve hastalığın takip ve tedavisine katkı sağlanmasıdır. Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz çocuğunuzun hastalığı ile ilgili rutin olarak yapacağımız poliklinik kontrolü sırasında çocuğunuza 24 saatlik EKG monitorizasyonu yapılacaktır. Bunun dışında herhangi bir ek tetkik yapılmayacaktır. Bu araştırma kapsamında size herhangi bir girişim yapılmayacaktır ancak; size ait bazı bilgiler elde etmek istediğimiz için izninizi almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. İstedığınız takdirde çalışmadan ayrılma hakkına sahipsiniz. Size ait bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağ. ve Hast. AD.'da yürütülecektir. Herhangi bir bilgi almak amacıyla araştırma yürütücüsü Uzmanlık Öğrencisi Cem DOĞAN'ın (Tel: 0505 930 27 98) ile iletişime geçebilirsiniz.

Velinin Adı-Soyadı:	Görüşme Tanığı Adı, Soyadı:
Adres:	Adres:
Tel:	Tel:
Tarih:	Tarih:
İmza:	İmza:

EK 2: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

Konu : Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 26 ŞUBAT 2019 SALI
TOPLANTI NO : 2019/04
PROJE/ KARAR NO : 19/75 (Değerlendirme Tarihi: 26.02.2019)

Üniversitemiz Gölhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Ayhan KILIÇ'ın sorumlu araştırmacı, Dr. Cem DOĞAN'ın yardımcı araştırmacı olduğu, 19/75 kayıt numaralı, "Çocukluk Çağı Kanselerinde Otonomik Sınır Sistemi Etkilenmesinin Kalp Hız Değişkenliği Yöntemiyle Uzun Dönemde İncelenmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tezi başlıklı proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

BAŞKAN

Ahmet COŞAR
Prof. Dr.

ÜYE

Levent KENAR
Prof. Dr.

ÜYE

Kazım Emre KARAŞAHİN
Prof. Dr.

ÜYE

Ali Kağan COŞKUN
Doç. Dr.

ÜYE

Alper GÖZÜBÜYÜK
Prof. Dr.

ÜYE

Emir Osman AYDIN
Prof. Dr.

ÜYE

Yusuf İZZİ
Prof. Dr.

ÜYE

Cemal ALTUN
Doç. Dr.

ÜYE

KATILIMCI
Ayhan KILIÇ
Prof. Dr.

ÜYE

Cemal Nur ERÇİN
Prof. Dr.

ÜYE

Murat ÇELİK
Doç. Dr.

ÜYE

Güher GÜVENÇ
Doç. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara
Telefon: 0 (312) 304 6135

EK 3

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Cem DOĞAN
Doğum yeri ve tarihi : Üsküdar – 03 Ağustos 1988
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Evli
İletişim adresi ve telefonu : Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Etlük/Keçiören/Ankara, +90 505 930 2798
Yabancı dili : İngilizce, Almanca

II- Eğitimi

- Gülhane Askeri Tıp Fakültesi (2006-2012)
- Cağaloğlu Anadolu Lisesi (2002-2006)
- Çapa İlköğretim Okulu (1999-2002)
- Fındıkzade İlköğretim Okulu (1994-1999)

III- Ünvanları

- Tıp doktoru (2012)

IV- Mesleki Deneyimi

- Bolu 2.Komando Tugayı Merkez/Bolu (2012-2015)
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD (2015-2019)

VI- Bilimsel İlgi Alanları Yayınları:

VII- Diğer Bilgiler

- Neonatal resüsitasyon kursu (Aralık 2015)

