

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMIŞ ÇOCUKLARDA OBEZİTE,
METABOLİK SENDROM, İNSULİN DİRENCİ, HİPOTİROİDİ VE BÜYÜME
HORMONU EKSİKLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hasan KARAKURT

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2011

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ ALMIŞ ÇOCUKLARDA
OBEZİTE, METABOLİK SENDROM, İNSULİN DİRENCİ, HİPOTİROİDİ
VE BÜYÜME HORMONU EKSİKLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hasan KARAKURT

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nazan SARPER

Anabilim Dalı Başkanı: Prof.Dr. Şükrü HATUN

2011

Etik kurul Onay Tarihi:20.09.2009 Karar No: İAEK 11/15

Araştırma Fonu Proje Numarası:2009/82

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

KISALTMALAR DİZİNİ.....	3
TABLO DİZİNİ.....	4
I-GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
II-GENEL BİLGİLER.....	6
1.Ülkemizde ve dünyada çocuk ve ergenlerde obezite sorunu.....	6
2.Obezitenin tanımlanması.....	7
3.Obezitenin nedenleri.....	7
4.Obezite ve metabolik sendrom arasındaki ilişki.....	9
5.Metabolik sendromun patogenezi.....	10
6.Çocukluk çağında ALL tedavisi almış hastalarda obezite ve metabolik sendrom.....	11
III.MATERYAL VE METOT.....	15
IV.BULGULAR.....	21
V.TARTIŞMA.....	31
VI.SONUÇ.....	42
EKLER.....	43
ÖZET.....	44
ABSTRACT.....	47
KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR DİZİNİ

ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALL: Akut Lenfoid Lösemi

ATP III: Adult Treatment Panel III

BAG: Bozulmuş açlık glukozu

BGT: Bozulmuş glukoz toleransı

BH: Büyüme hormonu

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)

DM: Diabetes mellitus

GHRH: Growth Hormon Releasing Hormon

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HOMA: Homeostasis model assessment

IDF: International Diabetes Foundation

IGF-1: İnsulin-like Growth Factor 1

IGFBP-3: Insulin-like growth factor binding protein 3 (İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3)

KT: Kemoterapi

KVS: Kardiyovasküler Sistem

LDL: Düşük dansiteli Lipoprotein

MS: Metabolik sendrom

NCEP: Amerikan Ulusal Kolesterol eğitim Programı

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

RT: Radyoterapi

TSH: Thyroid-stimulating hormone

TT4: Total Tiroksin

VKİ: Vücut-kitle indeksi

WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: IDF'nun çocuk ve adolesanlarda Metabolik Sendrom tanı kriterleri	20
Tablo 2: Hastaların özellikleri.....	21
Tablo 3: Tanı ve çalışma sırasında VKİ persentilleri ve Z-skor karşılaştırması	21
Tablo 4: Obez hastaların demografik özellikleri.....	22
Tablo 5: Obezite-cinsiyet karşılaştırması.....	22
Tablo 6: Obezite görülen hastaların aile bireylerinde obezite varlığı	23
Tablo 7: Hasta ile anne, baba, kardeş arasında obezite ilişkisi.....	23
Tablo 8: Hastaların fiziksel aktiviteleri ve ailelerindeki kardiyovasküler hastalıkla obezite ilişkisi.....	24
Tablo 9: Metabolik sendrom taraması yapılan hastaların biyokimyasal özellikleri.....	24
Tablo 10: Metabolik sendrom saptanan hastaların özellikleri.....	25
Tablo 11: Hasta ile ebeveynlerin metabolik sendrom açısından karşılaştırılması.....	25
Tablo 12: Ailede fiziksel aktivite, kardiyovasküler sistem hastalığı durumu ile metabolik sendrom ilişkisi	26
Tablo 13: Büyüme hormonu ve radyoterapi ile metabolik sendrom ilişkisi.....	26
Tablo 14: Radyoterapi alan hastaların tiroid fonksiyon testleri, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri.....	27
Tablo 15: Büyüme hormonu eksikliği ve radyoterapinin obezite ile ilişkisi.....	27
Tablo 16: Hastaların puberte evresine göre HOMA indeksi ortalamaları ve insülin direnci oranları.....	28
Tablo 17: Radyoterapi, büyüme hormonu eksikliği ile insülin direnci ilişkisi.....	29
Tablo 18: OGTT yapılan hastaların özellikleri ve OGTT sonuçları.....	30
Tablo 19A. ALL tedavisi almış hastalarda obezite oranları.....	34
Tablo 19B. ALL tedavisi almış hastalarda obezite oranları.....	35

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, fiziksel aktivite yetersizliği, insulin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon kardiyovasküler hastalıkların önlenabilir ve değiştirilebilir risk faktörleridir. Lösemi tedavisinde kullanılan steroidlerin yağlanmayı arttırdığı, kraniyal radyoterapinin büyüme hormonu eksikliğine neden olduğu, büyüme hormonunun ise yağ dokusu gelişimi, farklılaşması ve insulin duyarlığı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca tedavi sürecinde zorunlu olan ve daha sonra ailelerin korumacı tutumu nedeniyle devam ettirilen aktivite kısıtlamasının da obeziteyi arttırabildiği bilinmektedir. Lösemide artmış sağkalım süresi de dikkate alındığında, hastaların kardiyovasküler hastalıklardan korunması önem kazanmaktadır. Bu çalışmada lösemi tedavisi tamamlanmış hastalardan metabolik sendrom geliştirenleri erken saptayarak, diyetlerini düzenlemek, fiziksel aktivitelerini arttıracak önerilerde bulunmak ve kardiyovasküler hastalık ve tip II diyabet gelişimini önlemek amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda metabolik sendrom ve obezitenin büyüme hormonu ve tiroid hormonları ile ilişkisi de incelenmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

1. Ülkemizde ve dünyada çocuk ve ergenlerde obezite sorunu:

Bundan 30 yıl önce obezite, ABD’de dahi çok nadir rastlanan bir sorundu. Aynı şekilde Tip 2 DM da çocukluk döneminde hemen hemen hiç duyulmamış bir hastalık iken günümüzde bazı şehirlerde çocukların üçte biri fazla kilolu veya obezdir. Tip 2 DM ise bazı diyabet merkezlerindeki diyabetli çocukların dörtte bir ila beşte birinde görülmeye başlamıştır. ABD’deki durum dünyadakine benzerlik göstermekte ve obezite ve Tip 2 DM’un günümüzde adeta epidemi yaptığı belirtilmektedir (1).

Ülkemizdeki gözlemler çocukluk çağında Tip 2 DM’un henüz seyrek görüldüğünü göstermektedir. Ancak eski yıllarda hiç sözü edilmezken günümüzde pediyatrik endokrinoloji üniteleri her yıl birkaç vaka bildirmektedir. Tip 2 DM için en önemli risk faktörü olan obezite ve metabolik sendrom sıklığının dikkat çekici ölçüde yüksek olduğu görülmektedir (2). 2004-2005 öğrenim döneminde Kocaeli bölgesindeki okul çocuklarında yapılan çalışmada % 6,8 oranında obezite saptanmış ve obez çocukların % 28,1’inde ise metabolik sendrom bulunmuştur (3). 2002-2004 yılları arasında üniversite hastanemize başvuran 2-18 yaş arası obez (VKİ>95 persantil) çocuklarda yapılan değerlendirmede % 46,6 oranında anormal glukoz dengesi görülmüştür. Obez çocuklarda bozulmuş glukoz toleransı %8,9 oranında görülmüş, tip 2 DM görülmemiştir (4). Ülkemizde 2005 yılında yapılan bir çalışmada ise Atabek ve ark. obez çocuklar arasında metabolik sendrom sıklığını %27,2, insülin direncini %40,2, bozulmuş açlık glukozunu %10, bozulmuş glukoz toleransını %22,4 oranında bulmuşlardır (5). Bozulmuş açlık glukozu, açlık glukoz değerinin 100-125 mg/dl arasında olması, bozulmuş glukoz toleransı ise OGTT’de 120.dk glukozunun 140-199 mg/dl arasında olması olarak tanımlanır ve bunlar anormal glukoz dengesinin göstergeleridir.

Obeziteye paralel olarak kalp hastalıkları, hipertansiyon, tip 2 diyabet de artmaktadır. Obezite ile ilişkili hastalıkların hastane maliyetleri 1980'li yıllardan 2000'li yıllara gelindikçe yaklaşık dört kat artmıştır. Bu durum obeziteye yol açan risk faktörlerini, kimlerin aşırı kilolu olduğunu ve aşırı kilolu olma riski taşıdığını acilen tanımlamayı gerektirmiştir. Obezitenin psikolojik ve fizik art sorunlarını önlemek için tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır (6).

2.Obezitenin tanımlanması:

Her ne kadar aşırı kiloluğu tanımlayan birkaç tanım varsa da VKİ (vücut kitle indeksi) ağırlığın kilo cinsinden ölçümünün boyun metre cinsinden ölçümünün karesine bölünmesi (kg/m^2) vücuttaki yağ dokusu hakkında fikir vermesi bakımından en çok kabul gören bir göstergedir. VKİ ile vücuttaki yağ dokusu miktarı arasında erişkinde doğru bir ilişki varsa da adolesan ve çocuklarda bu ilişki daha az güvenilirdir. Vücuttaki yağ oranı, yaş, cinsiyet, puberte evresi, bel/kalça oranı, ırk gibi birkaç faktörden etkilenmektedir. Erkekler aynı VKİ'ne sahip kızlara göre daha az yağ dokusuna sahiptirler. Maturasyon düzeyi yaştan daha önemlidir, daha uzun süre pubertede kalan çocuklarda vücut yağ oranları daha fazladır. Aynı VKİ'ne sahip kişilerden bel/kalça oranı fazla olanlar daha fazla yağ dokusuna sahiptirler. 2000 yılında CDC 2-20 yaş arası VKİ persantillerini de kapsayan büyüme eğrileri yayınladı. VKİ'nin yaşa göre 95 persantilin üzerinde olması obezite, 85-95 persantil arası olması fazla tartılı kabul edildi. Erişkinde obezite ise VKİ'in 30 ve üzerinde olması olarak tanımlandı (6).

3.Obezitenin nedenleri:

Aşırı kilonun genetik, çevresel ve davranışsal faktörlerin bileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Aşırı kilolu olma ve artmış yağ dokusu hakkında önceden bizi uyaran faktörler erken çocukluk döneminde obezite, artmış anne baba VKİ, artmış açlık plazma insülini (azalmış insülin duyarlılığını gösterir) ve plazma leptin düzeyleridir. Son yıllarda çocuklar daha az fiziksel aktivite yapmakta, televizyon seyretmek, bilgisayar ve video oyunu oynamak gibi sedanter aktivitelere daha çok

zaman ayırmaktadır. Daha az çocuk okula yürüyerek gitmekte ve beden eğitimine daha az önem verilmektedir. 12-17 yaş arası çocuklarda televizyon başında geçirilen her saat için şişmanlık oranının %2 arttığı rapor edilmiştir. Çocukların kendi odalarında televizyon olması, anne-babanın eğitimsizliği ve yoksulluğu televizyon seyretme süresiyle ve şişmanlıkta artışla ilişkili bulunmuştur. Yemek seçimi ve gıdaya ulaşılabilirlik VKİ artışı ile ilişkili bulunmuş daha çok fast food tarzı yemeğe ulaşım imkanı aileyle birlikte yenen yemeklerde azalmaya dolayısıyla daha az sebze, meyve tüketimine ve daha fazla yağlı gıda tüketimine neden olmuştur. Düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip çocuklarda doymuş yağ asidi tüketimi daha fazla görülmektedir (6).

Ebeveynlerin şişmanlıkları ve yiyecek tercihleri de çocukları etkilemektedir. Ebeveyn obezitesi, on yaş altındaki çocukların erişkin dönemde obez olma riskini küçük yaşta obez olmasalar dahi iki kattan fazla arttırmaktadır. Doğum ağırlığı tek başına erişkin obezitesi için belirleyici olmasa da, ebeveynler obez ise üç yaşından büyük çocuklarda görünen obezite erişkin dönemdeki obezitenin habercisidir (6).

Genetik ve çevresel etmenlerin obeziteye etkisi araştırıldığında, evlat edinilmiş çocukların VKİ'lerinin onları büyüten ebeveynlerden çok biyolojik ebeveynlerine benzediği görülmüştür. İkizlerde yapılan çalışmalar obezitenin genetik olarak kalıtımın %40 - %70 arasında olduğunu göstermiştir. Obezitenin monozigotik ikizler arasında %70-%90, dizigotik ikizler arasında %35-%45 oranında benzerlik gösterdiği görülmüştür. Obeziteye neden olan birçok gen tanımlanmıştır. Leptin, leptin reseptör, nöropeptid Y, pro-opiomelanokortin, prohormon konvertaz 1 ve melanokortin 4 reseptör genindeki mutasyonlarının hepsi obeziteyle ilişkili bulunmuştur. Obezitenin en yaygın görünen formunun poligenik olduğuna inanılmaktadır. Obezite-genetik ilişkisi ile ilgili bilgiler giderek artmakla birlikte, bu durum obezitedeki son otuz yılın artışını açıklayamamaktadır (6).

Obeziteyle ilişkili sorunlar uygun bir öykü ve fizik muayeneyi takiben, laboratuvar testleriyle ortaya konmaktadır. Çoğu aşırı kilolu çocuk ve adolesan eksojen veya primer obez olsa da, genetik sendromlar, hipotalamik tümörler veya endokrinopatiler de ilk bulgu olarak aşırı kilo alma ile başvurabilirler. İlk hikayede solunum sıkıntısı, endokrin bozuklukları ve ortopedik komplikasyonlar dikkate alınmalıdır. Aile öyküsü, ailedeki obezite, obezite-erken koroner arter hastalığı

ilişkinini, artmış lipit düzeyini, diyabet veya hipertansiyonlu aile bireylerini de ortaya koymalıdır. Aile üyelerinden benzer rahatsızlıklara özellikle erken yaşta sahip olanlar öyküde dikkate değerdir. Sosyal öykü ailenin fiziksel aktivitelerini, yeme alışkanlıklarını, birlikte yenen öğünlerin sıklığını kapsamalıdır. İlave olarak klinisyen hastayı benlik saygısı, depresyon, yeme bozuklukları yönünden de sorgulamalıdır (6).

Fizik muayene bize vücut oranları ve eşlik eden anomalileri tarama açısından objektif bilgiler sağlar. Boyu doğru değerlendirmek çok önemlidir çünkü eksojen obezitesi olanların çoğu yaşına göre uzundur boyludurlar. Yaşına göre kısa olan obezlerde bir endokrin veya genetik sendromun eşlik etmesi muhtemeldir. Boy, kilo ve VKİ büyüme eğrilerinde işaretlenmelidir. Bu, ileriye dönük değerlendirme olanağı sağlar. Vücut yağ miktarını belirleyen triseps cilt altı kalınlığı ölçümü veya bioelektrik öz direnç ölçümü gibi testlerin iş yükü fazla olan merkezlerde uygulanması mümkün değildir (6).

Sonuç olarak obez çocuk ve adolöslardaki anormal glukoz düzenlemesini saptama, beta hücre yetmezliğini geri çevirme, Tip 2 DM ve metabolik sendromu önleme stratejisi oluşturulmalıdır (5).

4.Obezite ve metabolik sendrom arasındaki ilişki:

Metabolik sendrom dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Hareketsiz yaşam tarzının benimsenmesi ve beslenme alışkanlığındaki değişimler gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de patogeneizde rol oynamaktadır (7).

Önceleri Sendrom X ve insülin direnç sendromu olarak da adlandırılan metabolik sendrom glukoz intoleransını, insülin direncini, santral obeziteyi, dislipidemi ve hipertansiyonu kapsayan yaygın bir hastalıktır (8-11). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda metabolik sendromla tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi gösterilmiş ve dünya çapında bir sorun olarak benimsenmiştir (12-14).

Çocuklarda obezitenin artması dikkatleri çocuk ve adolöslardaki metabolik sendroma çevirmiştir. Erken yaşta obezite ve hipertrigliseridemi gibi risk faktörlerinin erişkin döneme yansımaları olmaktadır. Çocukluk döneminde de

metabolik sendromla tip 2 diyabetin ilişkisi tanımlanmıştır (15). Çocuklarda bozulmuş metabolik sürecin aynı zamanda ürik asit düzeyinde artışa, karaciğerde yağlanmaya, polikistik over sendromuna ve obstruktif uyku apnesi gibi hastalıklara yol açtığı da düşünülmektedir (16-20). De Ferranti ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınladığı bir çalışma metabolik sendromun dünya çapında çocukluk döneminde, özellikle aşırı kilolularda yüksek oranlara ulaştığını göstermiştir (21).

Metabolik sendromun ilk kez 1988 yılında Reaven tarafından tanımlanmasından sonra metabolik sendromun farklı tanımlamaları birçok organizasyon tarafından yapıldı. İlk tanımlama insülin direncini, hiperinsülinemiyi, glukoz intoleransını, yüksek trigliserid, azalmış HDL düzeyini ve hipertansiyonu kapsamaktaydı. Farklı tanımlamalarda eşik değerler birbirinden biraz farklıydı (8,22-27). Bunlar arasında WHO ve NCEP/ATPIII'ün tanımlamaları da yer almaktadır. WHO'nun tanımlaması metabolik sendrom üzerine olan çalışmaları kolaylaştırmayı ve çalışmaları karşılaştırılabilirliği sağlamayı amaçlamaktadır. Diğer çalışmalar mikroalbuminüri ve bel-kalça oranı ölçümünü de kriterlere dahil etmişlerdir. NCEP tanımlaması klinik kullanıma yönelik tasarlanmıştır (28). Biz çalışmamızda IDF'in belirlediği, açlık plazma glikozu, bel çevresi, kan basıncı, trigliserid ve HDL düzeyini kullandık (27).

5. Metabolik sendromun patogenezi:

İnsülin direnci ve abdominal obezitenin anahtar rol oynadığı düşünülse de metabolik sendromun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Metabolik sendromun gelişmesine zemin hazırlayan faktörler genetik farklılıklar, proinflamatuvar süreç, protrombotik süreç, hormonal düzensizlik, hareketsiz yaşam ve yaşlanmadır (28).

Santral obezitenin insülin direncine yol açtığı bilinmektedir. İnsülin direnci sonucu yağ dokusunun insüline yanıtı bozulur ve obezite artar (29). İnsülin direnci metabolik sendromlu insanların çoğunda bulunur ve glukoz intoleransı ve dislipidemi gibi metabolik sendromu oluşturan birçok bozukluğun gelişimini arttıran bir sürece yol açar ve Tip 2 diyabet, serebrovasküler hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişkisi vardır. İnsülin direnci hipertansiyonla da ilişkilidir. Her ne kadar bu

ilişkinin nedeni tam olarak anlaşılamamışsa da büyük ihtimalle renal sodyum retansiyonu ve artmış sempatik sistem aktivitesi bunda rol oynamaktadır (28).

Epidemiyolojik çalışmalar VKİnin artmasını takiben Tip 2 DM, dislipidemi, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıkların da arttığını göstermektedir (28). Aşırı kilolu ve obezler arasında karın bölgesinde yağ miktarı fazla olanların (bel çevresi ölçümüyle değerlendirilen) Tip 2 DM, serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık riskinin fazla olduğu gösterilmiştir (30,31). Karın bölgesindeki yağ miktarı ile metabolik sendrom arasında bağımsız ve güçlü bir ilişki vardır (32). Yağ dokusu aktif bir endokrin organ gibi davranmakta ve aterosklerozda rol oynayan faktörlerin ve proinflamatuvar faktörlerin kaynağı gibi görülmektedir. Bunlardan tümör nekroz faktör- α ve interlökin-6 gibi inflamatuvar medyatörler, adipokinler, serbest yağ asitleri insülin direnci gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Obez ve insülin direnci olan hastalarda büyük miktarda yağ asidi ve bazı adipokinler dolaşıma katılır. Artmış yağ asidi düzeyleri insülin duyarlılığını bozar, hiperkolesterolemiye ve hipertansiyona zemin hazırlayan endotel disfonksiyonuna neden olur (28). Ayrıca adipokinler dislipidemi, hipertansiyon ve bozulmuş glukoz toleransında rol oynayarak kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaları. Bu etkiler obezite ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi güçlendirmektedir (33).

6. Çocukluk çağında ALL tedavisi almış hastalarda obezite ve metabolik sendrom:

Son yıllarda çocukluk dönemi kanserlerinde sağkalım oranları çok artmıştır. Yetmişli yıllarda sağkalım oranları %5-30 arası değişirken günümüzde daha yoğun ve etkin kemoterapi kombinasyonları uygulanması, cerrahi, radyoterapi, kök hücre nakli ve daha iyi destek tedavileri ile yaklaşık %80'lere ulaşmıştır (28). Artan sağkalım, giderek artan sayıda tedavi görmüş hasta topluluğu oluşturmaktadır. Tedavisinin üzerinden 30 yıl geçmiş hastalar bulunmaktadır (34).

Pediyatrik ALL hastalarında yaşam oranlarının artmasıyla gözler lösemi tedavisinin yan etkileri ve geç dönemdeki etkilerine çevrilmiştir (35). Bu çocuklarda aşırı kiloluluk (VKİ'in yaşa ve cinsiyete göre 85-95 persantil arasında olması) ve obezite (VKİ'nin yaşa göre 95 persantil ve üzerinde olması) sırasıyla %11-48 ve %6-

48 oranında saptanmıştır (36-44). 2005 yılında bu çalışmalardan yapılan bir derlemede obezite tanımlaması ve tanımlama zamanı çalışmalarda değişmekle birlikte %11-57 oranında obeziteye rastlandığı belirtilmiştir (45). Bu geniş aralık değişik faktörlerin tedaviye ve kişisel özelliklere bağlı olarak obezite gelişiminde rol oynadığını desteklemektedir. Oeffinger KC ve ark. yaptığı çalışmada 20 Gy üzerindeki kraniyal ışınlama, kız cinsiyet ve tanı anında 0-4 yaşta olmanın obeziteye yol açan en anlamlı risk faktörleri olarak görülmüştür (40).

Dalton ve arkadaşları ALL tedavisi alan 474 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada VKİ artışının sadece kilo artışından değil aynı zamanda boyda olan azalmadan da kaynaklandığını saptamıştır ve bu durumdan küçük yaşta tedavi olanların daha çok etkilendiğini görülmüştür (46). Ancak çalışmalardaki tüm sonuçlar birbiriyle uyumlu değildir (47). Çok sayıda çalışma ALL tedavisi almış hastaların, aile bireyleri veya genel popülasyonla karşılaştırıldığında artmış obezite oranlarına sahip olduklarını göstermektedir (37,38,45,48-51). Obeziteye ek olarak dislipidemi, hiperglisemi ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklar, hipertansiyon da ALL tedavisi almış hastalarda tanımlanmıştır ve bu patolojiler erişkinde önemli mortalite ve morbidite kaynağı olan tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir (38,50, 52-56). Bu hasta gurubunda kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler %9,7 oranında bulunmuştur (57, 60). ALL tedavisi sonrası ortaya çıkan metabolik bozukluklar için risk faktörleri iyi tanımlanmamıştır (35). Çocukluk çağı kanserlerinde obezitenin artışından büyüme hormonu (BH) eksikliğinin de sorumlu olduğu öne sürülmüştür (23). Özellikle kraniyal radyoterapi alan hastalarda BH eksikliği bazı çalışmalarda gösterilmekle birlikte, sadece kemoterapi alan veya kök hücre nakli olan hastalarda da BH eksikliği gösterilmiştir (54,61-68).

Çocukluk döneminde kanser tedavisi almış erişkinlerde BH eksikliği %35-91 arasında değişmektedir (36,54,59,61,63,64,66,68). Herhangi bir nedenle BH eksikliği olan çocuk ve erişkinlerin sıklıkla obez olduğu bilinmektedir (69,70). Bundan başka artmış total kolesterol, LDL-kolesterol, apo-B, trigliserid ve lipoprotein (a) düzeyleri ve normal veya azalmış HDL-kolesterol ve apo-A düzeyleri BH eksikliği olan hastalarda daha fazla görülmüştür (72,73). Bu hastalarda ilave olarak insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı gözlenmiştir (74). BH eksikliği metabolik sendroma zemin hazırlamaktadır.

BH eksikliği, kraniyal ışınlama etkisiyle doğrudan hipofiz bezi hasarına bağlı olabildiği gibi hipotalamus hasarı sonrası hipotalamik hormonların düzensiz salınımına da bağlı olabilir. Hipotalamus ışın tedavisine hipofizden daha duyarlıdır. Hipotalamik hasar iştah ve metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynayan leptin hormonunun duyarsızlığı için potansiyel bir neden de oluşturabilir ve leptin hormonunun duyarsızlığı tek başına obeziteye neden olabilir (25).

BH eksikliği sadece kemoterapi almış hastalarda da saptanmıştır. Bu durum kan-beyin engelinin zayıf olması ve kemoterapinin beyne geçmesiyle açıklanabilir (75). Metabolik sendromun artışıyla tiroid ve gonad işlevleri de bozulabilir ve özellikle sitokin aracılı primer hipotiroidizm gelişir. Örneğin boyun bölgesine ışın alan Hodgkin hastalarında doza bağımlı olarak bu oran %30-50 arasında değişmektedir (25). Sadece kemoterapi alan hastaların da yaklaşık %8'inde hipotiroidizm görülmüştür (65). Bilindiği üzere hipotiroidi sıvı retansiyonuna ve metabolizmada azalmaya yol açarak bir miktar kilo alımına neden olur. Azalmış tiroid hormonu metabolik klirensi değiştirerek kolesterol artışına, LDL-kolesterol ve HDL kolesterolde değişikliklere yol açar. İlave olarak hipotiroidizm insülin direncinde artışla sonuçlanabilir. Bundan başka hipotiroidizm bitkinlik ve enerji azlığına yol açarak aktiviteyi azaltır, kilo artışına neden olur. Yağ dokusunun endokrin bir organ gibi çalışarak hormonal değişikliklere neden olduğu da düşünülebilir (25).

Metabolik sendromun bileşenlerinde artışa kortikosteroid içeren tedavi kürleri de neden olabilir. Kortikosteroid alan çocukların kilo aldığı bilinmektedir. Fakat bu artışın neden tedavi kesiminden uzun süre sonra dahi devam ettiği aydınlatılmamıştır. Tedaviyi takiben gelişen endokrinopatiler açıklayıcı bir neden olarak görülebilir (25).

Metabolik sendrom gelişmesinde suçlanan diğer faktörler azalmış fiziksel aktivite ve sedanter yaşam biçimidir (25). Kansere tedavisinde kullanılan antrasiklinlere bağlı kardiyak toksisite, radyoterapi veya sisplatine bağlı böbrek yetmezliği gelişirenlerin fiziksel aktivitesinde azalma beklenen bir durumdur (76). Tedavi kesildikten birkaç yıl sonra da bireylerin istirahat enerji harcamaları kontrol gurubuyla benzer veya hafifçe azdır (77,78). Azalmış fiziksel aktiviteyle birlikte enerji dengesindeki değişme obeziteye neden olabilir (25).

ALL tedavisi görmüş hastalar adolesan ve erişkin yaşa ulaştıkça metabolik sendrom bileşenlerinin takibi büyük önem kazanmaktadır. Metabolik sendromun dislipidemi ve hipertansiyon gibi bazı bileşenleri erken dönemde belirti vermediği için tarama programları önemlidir.

Metabolik sendromun tedavisi üzerinde tartışılmaktadır (79). Günümüzde risk faktörlerinin ayrı ayrı tedavi edilebilmesi mümkün olduğundan büyüme hormonu eksikliği ve diğer endokrinopatiler de araştırılmalıdır. Büyüme hormonu tedavisiyle lipid metabolizmasının ve vücut kompozisyonunun iyileştirilebileceğini ve yaşam kalitesinin arttırılabileceğini kanıtlayan çalışmalar mevcuttur (80). Dislipidemi, hipertansiyon ve diyabetin ilaç tedavileri mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Üzerinde henüz uzlaşmamışsa da insülin duyarlılaştırıcılar, biguanidler, thiazolidinedionlar insülin direncinin tedavisinde önerilmektedirler (81). İlave olarak metabolik sendromun tedavisi fiziksel aktiviteyi arttırarak kilo vermeyi ve uygun diyeti de içermektedir. Bu sayede kardiyovasküler hastalık gelişimi önlenebilir. Bu konularda daha fazla çalışma planlanmalıdır (25).

Sonuç olarak çocukluk döneminde kanser tedavisi alan kişiler metabolik sendrom gelişimi açısından artmış riske sahiptirler ve metabolik sendromu açısından taranmalıdırlar.

III. MATERYAL VE METOD

Çalışma grubunu, Çocuk Hematoloji Bilim Dalının kurulduğu 2000 yılından itibaren (Hastalar Haziran 2000 – Mayıs 2007 arasında tanı almışlardı.) ALL tanısı olarak kemoterapisini (TRALL 2000=modifiye BFM-95) tamamlamış ve tanısı üzerinden en az 3 yıl geçmiş, 6 yaş ve üzerinde 1. remisyondaki 52 hastanın oluşturması planlandı. Kranial radyoterapi (RT) almış hastalar kaydedildi. Nüks etmiş veya kemik iliği nakli uygulanmış hastalarla, lipid metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı olan hastaların çalışma dışı bırakılması planlandı. Çalışma için kurumumuzun etik kurulundan onay alındı. Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu'ndan destek alındı. Tüm ölçümler ve değerlendirmeler pediatri son yıl araştırma görevlisi olan tez sahibi tarafından gerçekleştirildi.

Dosya kayıtlarından telefon ve adres bilgilerine ulaşılabilen 45 hastaya ve ailelerine aydınlatılmış onam formu okutulmuş ve açıklama yapılarak gönüllü katılım sağlandı. Hasta, anne-babası ve varsa yaşı hastaya en yakın kardeşi hastaneye davet edildi. Ailelerden hastalık öyküleri, fizik aktiviteleri sorgulandı kan basıncı, antropometrik ve laboratuvar ölçümleri yapıldı. Laboratuvar ölçümleri Kocaeli Üniversitesi hastanesi merkez laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma sonunda obezite, metabolik sendrom, insülin direnci saptanan hastalar ve aileleri telefonla çağrılarak konu hakkında bilgilendirildi, gerekli uyarılar ve diyetisyene yönlendirme gerçekleştirildi.

Demografik bilgiler, hastanın çalışma sırasındaki yaşı, tanıdaki yaşı, cinsiyeti kaydedildi. Hastaların dosya kayıtlarından tanı sırasındaki boy ve kiloları bulunarak çalışma esnasındaki ölçümlerle karşılaştırmak üzere VKİ' leri ve VKİ z-skorları hesaplandı. Fizik aktiviteleri (Spor yapıyor mu? Bahçede, parkta oynuyor mu? Okula yürüyerek mi gidiyor?), ailelerinde kalp-damar hastalığı öyküsü (birinci derece aile ağacında erkeklerde ≤ 55 yaş; kadınlarda ≤ 65 yaş, inme ve/veya enfarktüs öyküsü) ve hastanın sigara alışkanlığı sorgulandı.

Metabolik sendrom tanı kriterlerinin ölçümü IDF kriterleri (Tablo 1,2) temel alınarak hasta, anne-baba ve yaşı kendisine en yakın (6 yaş ve üstünde olan) kardeşte yapıldı.

Hastaların insülin direnci HOMA indeksi (Açlık insülin ($\mu\text{U/ml}$) x açlık kan şekeri (mg/dl) /405) ile değerlendirildi (82). HOMA indeksini hesaplamak için açlık kan şekeri ve açlık insülini ölçüldü. HOMA indeksinin pubertal olgularda 3,16 ve üzerinde olması, prepubertal ve post pubertal olgularda 2,5 ve üzerinde olması insülin direnci olarak değerlendirildi (83,84).

Radyoterapi alan hastalarda ilave olarak insülin direncini, obezite veya metabolik sendrom gelişimini etkileyebilecek olası tiroid ve BH değişikliklerini tespit etmek için TSH, TT4, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri bakıldı. TSH ve TT4 değerleri yaşa göre değerlendirildi (85). IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri Türk çocuklarında yaşa göre hesaplanan persantil eğrileri temel alınarak değerlendirildi, < -2 SDS değerler eksiklik olarak tanımlandı (86). Hem IGF-1 hem de IGFBP-3 düzeyi düşük olanlar GH eksikliği olarak kabul edildi.

Bozulmuş açlık glukozu (açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl) olan hastalarda tip 2 DM ve bozulmuş glikoz toleransını saptamak için OGTT yapıldı (82,87-89).

Hastaların insülin direnci sonuçları değerlendirilirken puberte durumları kızlarda meme, erkeklerde genital gelişimi temel alan Tanner evrelemesine göre değerlendirildi. Tanner evre I prepubertal, evre II-IV pubertal, evre V postpubertal dönem olarak tanımlandı (90-93).

Ölçümlerde uygulanan metod ve değerlendirme kriterleri:

Antropometrik ölçümler

Çalışma gurubunun antropometrik ölçümleri (boy, kilo, bel çevresi) katılımcılar ayakkabısız ve üzerlerinde sadece ince giysilerle yapıldı. Boy ölçümleri topuklar, kalçalar ve baş duvara yaslanmış olarak 1 mm duyarlı boy ölçer ile yapılırken; ağırlık ölçümleri ise 0,1 kg 'a duyarlı baskül ile yapıldı. Bel çevreleri bireyler dik pozisyonda ve karınları serbest bırakılmış haldeyken 1 mm aralıklı elastik olmayan mezür ile ön iliaca superior ile alt kaburga arası hizasından ölçüldü.

Yapılan boy ve ağırlık ölçümleri ile dosya kayıtlarından elde edilen ölçümler Epi Info (Epidemiology Program Office of the Centers for Disease Control and Prevention) paket programına girilerek tanı ve çalışmadaki VKİ (ağırlık/boyun karesi: kg/m²) hesaplandı. VKİ'nin yaşa ve cinsiyete göre düzenlenmiş persantil değerleri Neyzi O ve arkadaşlarının çalışmasındaki referans değerleri üzerinden, VKİ z-skoru ise CDC'nin 2000 yılı referans değerleri üzerinden elde edildi (94,95). Obezite, çocuk ve adolesanlarda VKİ \geq 95.persantil, erişkinde VKİ \geq 30 olması şeklinde tanımlandı (6).

Metabolik Sendromun IDF kriterlerine göre tanımlaması yapılırken bel çevresi Türk çocuklarının yaşa göre ölçümleri temel alınarak $>$ 90. persantil olanlar abdominal obez kabul edildi (96).

Kan Basıncı ölçümü

Standart civalı sfingomonometre ile kolun üst kısmının 2/3 ünü kaplayan manşet kullanılarak, 5 dakika dinlenme sonrası oturma pozisyonunda 1. ve 5. Korotkoff sesleri belirlenerek katılımcıların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü. Ölçüm iki kez yapılarak ortalaması alındı.

Biyokimyasal ve hormonal ölçümler

Serum glukoz, insulin, trigliserid, HDL düzeyleri 8-12 saat gece açlığı sonrası alınan kandan aynı gün çalışıldı. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi merkez laboratuvarında yapılan değerlendirmelerde Abbot aeroset cihazı kullanıldı. Glukoz, heksokinaz enzim reaksiyonu sonrasında 340 nm dalga boyunda, HDL ve trigliserid ise enzimatik kalorimetrik reaksiyon sonrasında 500 nm dalga boyunda spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hormon laboratuvarında yapılan insulin düzeyi değerlendirmelerinde BİODPC Immulite 1000 cihazı kullanıldı ve elektrokemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri Dynex DSX Automated Elisa System cihazında IDS(İmmunodiagnostic Systems) IGF-1 ve

IGFBP-3 Eliza kitleri ile ölçüldü. TSH ve TT4 düzeyleri ise Roche Modüler E-170 immunolojik analizör sisteminde elektrokemiluminesens yöntemiyle ölçüldü.

Oral Glukoz Tolerans Testi uygulaması

Test üç günlük yüksek karbonhidratlı diyet (300 gr/gün) ve 10-12 saatlik açlık sonrası sabah 8-10 saatleri arasında yapıldı. Bazal insülin ve glukoz düzeyini değerlendirmek için venöz kan örneği açlıkta alındı ve 0. dk kabul edildi. 1,75 gr/kg (en çok 75 gr) dozunda glukoz çözelti haline getirilip içirildikten sonra 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda venöz kan alınarak kan şekeri ve insülin düzeyinin ölçümü aynı gün yapıldı (97).

OGTT sırasında açlık insülin düzeyi hastaların puberte durumlarına göre değerlendirildi. Puberte öncesi açlık insülin düzeyinin 15 μ U/ml'den, pubertede (Tanner evre II-IV) 30 μ U/ml'den, puberte sonrası olgularda ise 20 μ U/ml'den büyük olması ve/veya zirve insülin düzeyinin 150 μ U/ml'den büyük olması ve/veya 120.dk insülin düzeyinin 75 μ U/ml'nin üzerinde olması hiperinsülinemik değerler olarak kabul edildi. Bu değerlerden en az birine sahip hastalarda insülin direnci olduğu kabul edildi (56,93,98).

ADA kriterlerine göre açlık glukozunun ≥ 100 mg/dl olması bozulmuş açlık glukozu, OGTT'de 120.dk glukozunun 140-200 mg/dl arası olması bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlandı. Bunlardan en az birine sahip olmak anormal glukoz dengesi göstergesi kabul edildi (87,88).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16 paket program kullanıldı. Bulunan veriler % 95 CI (güven aralığı) içinde ortalama (\pm) SD (Standart sapma) şeklinde verildi, aynı zamanda çalışma gurubunun verilerinin alt ve üst sınırlarına yer verildi. Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında Fischer exact testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bağımlı ve bağımsız değişkenler kategorize edilerek kullanıldı. Çalışmanın bağımlı değişkeni olarak obezite, MS ve insülin direnci, bağımsız değişkenler olarak ailede MS, obezite ve KVS hastalığı ile radyoterapi, fiziksel aktivite, BH eksikliği kullanıldı.

Hastaların bağımlı değişkenlerinin (tanı anında ve tedavi sonrası VKİ persantilleri ve VKİ z-skorları ortalamalarının karşılaştırılmasında) Wilcoxon Signed Rank Testi kullanıldı.

Puberte evrelerine göre HOMA değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi ve Mann-Whitney testi sırasıyla kullanıldı. İnsülin direnç oranlarının karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı.

Metabolik Sendrom ve tip 2 DM kriterleri

International Diabet Federasyonu (IDF) nun tanı kriterlerine göre çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom değerlendirmesi yapıldı (99). OGTT ve açlık plazma glukozu ise ADA kriterlerine göre değerlendirildi.

IDF'nin erişkinlerdeki metabolik sendrom tanı kriterleri (27)

• Abdominal obezite (bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)
ve

Aşağıdakilerden en az ikisi

- Trigliserid ≥ 150 mg/dl
- HDL erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg
- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

ADA'ya göre Tip 2 DM tanı kriterleri (87,88).

A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre;

Açlık plazma glukozu <100 mg/dl = normal

Açlık plazma glukozu $100-125$ mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG)

Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl = diabetes mellitus

B. OGTT değerlerine göre;

2. saat plazma glukozu <140 mg/dl = normal

2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT)

2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl = diabetes mellitus

Tablo 1: IDF'nun çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri

Yaş grubu	Obezite (bel çevresi)	Trigliserid	HDL- kolesterol	Kan basıncı	AKŞ veya Tip II DM tanılı olma
6-<10	≥ 90 persantil	*	*	*	*
10-<16	≥ 90 persantil veya erişkin sınırları (eğer daha düşük ise)	≥ 150 mg/dl	<40 mg/dl	Sistolik ≥ 130 mmHg veya diastolik ≥ 85 mmHg	≥ 100 mg/dl veya Tip II DM tanılı olma (eğer ≥ 100 mg/dl ise OGTT önerilir)
16 yaş ve üzeri	E ≥ 94 cm K ≥ 80 cm	**	**	**	**

*Bu yaşta metabolik sendrom tanısı konamaz ancak eğer ailede metabolik sendrom hikayesi, Tip2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya obezite varsa bu çocuklara ölçümler yapılmalıdır.

** 16 yaş üstünde erişkin kriterleri kullanılır.

1)IDF HDL kolesterol için cinsiyete bağlı olmayan tek bir sınır değerini kabul etmektedir.

2)10 yaş ve üstünde metabolik sendrom tanısı için bel çevresinin ≥ 90 persantil olması ve diğer kriterlerden ikisinin daha yüksek olması gerekir.

IV. BULGULAR

Çalışmaya kabul edilme kriterlerine uygun 52 hastanın 45 tanesine ulaşılabildi ve çalışmaya gönüllü oldular. Hastaların demografik özellikleri tabloda belirtildi (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların özellikleri

Cinsiyet	n (%)
Kız	20 (% 44,5)
Erkek	25 (% 55,5)
Tanıda ortalama yaş (yıl)	(ort ± SD) (min - maks) 6,2 ± 3,8 (2,5-17,5)
Çalışmada ortalama yaş (yıl)	11,9 ± 4,6 (6-23)
Tanı sonrası geçen süre(yıl)	(ort ± SD) (min - maks) 5,7 ± 2,3 (3-13)
Radyoterapi alan	n (%) 27 (% 60)
Radyoterapi almayan	18 (%40)
VKİ (kg/m²) (tanıda)	(ort ± SD) (min - maks) 16,44 ± 2,2 (13,2-23,6)
VKİ (kg/m²) (çalışmada)	21,08 ± 4,6 (15-34)

Tablo 3: Tanıda ve çalışma sırasında VKİ persentilleri ve Z-skor karşılaştırması

	Tanı sırasında (ort±SD) (min-maks)	Çalışma sırasında (ort±SD) (min-maks)	P
VKİ persentilleri	46,3 ± 31,7 (3-95)	71,4 ± 25,5 (10-95)	<0,001
VKİ Z-skor	-0,10±1,13 (-2,3 – 2,5)	0,81 ± 0,94 (-1,3 – 2,6)	<0,001

Wilcoxon Signed Ranks Test: p<0,001

VKİ persantilleri Neyzi O. ve ark.'nın çalışmasına göre (90) VKİ Z-skorları ise CDC'ye (94) göre değerlendirildi. Z-skor $\geq 1,65 = \text{VKİ} \geq 95$ Persantil, Z-skor $\leq -1,88 = \text{VKİ} \leq 3$ Persantil'e denk gelmektedir.

Hastaların tanı sırasında ve çalışma sırasındaki VKİ persentilleri ve z-skorları Wilcoxon Signed Ranks Test ile karşılaştırıldığında, çalışma sırasındaki değerlerin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p < 0,001$) (Tablo 3).

Tablo 4: Obez hastaların demografik özellikleri

Hasta no	Yaş/Cins (yıl)(E/K)	Boy (cm)	Kilo (kg)	VKİ (kg/m ²)	VKİ Persantil	VKİ Z skor
1	23/K	155	82	34,1	96*	1,82*
2	14/K	154	61,5	25,9	95	1,47
3	6/E	115	29,5	22,3	99	2,63
4	9/E	124	33	21,5	97	1,72
5	15/E	167	79	28,3	96	1,85
6	11/K	145	67	31,9	100	2,41
7	14/E	167	80	28,7	98	1,99
8	7/K	131	35,5	20,7	96	1,79
9	7/E	120	34,5	23,9	100	2,6

*Erişkin hasta için 20 yaşa göre olan persantil ve z-skoru kullanıldı.

Tablo 5: Obezite-cinsiyet karşılaştırması

Hastalar	Erkek (n=25)	Kız (n=20)
Obez (n=9)	5 (% 20)	4 (% 20)
Obez olmayan(n=36)	20 (% 80)	16 (%80)

Fisher's exact test, p=1

Tanı sırasında sadece 2 hastada (% 4,4) obezite saptanırken, çalışma sırasında 9 hastada (%20) obezite ($\text{VKİ} \geq 95$.persantil) saptandı (Tablo 6). Hasta sayıları az

olmakla birlikte cinsiyet-obezite ilişkisi değerlendirildiğinde cinsiyetler arası fark görülmedi ($p= 1$) (Tablo 5).

Tablo 6: Obezite görülen hastaların aile bireylerinde obezite varlığı

hasta no	Annede obezite	Babada obezite	Kardeşte obezite
1	+	-	+
2	-	+	-
3	+	+	Kardeşi yok
4	-	-	Kardeşi yok
5	-	+	-
6	-	-	-
7	+	-	-
8	+	-	Kardeşi yok
9	+	-	Kardeşi yok

Tablo 7: Hasta ile anne, baba, kardeş arasında obezite ilişkisi

	n (%)	p
Obez babaların obez çocuk sahibi olma oranı	3/13 (% 23)*	1
Obez olmayan babaların obez çocuk sahibi olma oranı	6/31 (% 19,3)	
Obez annelerin obez çocuk sahibi olma oranı	5/21 (%23,8)	0,7
Obez olmayan annelerin obez çocuk sahibi olma oranı	4/24 (%16,6)	
Obez kardeşlerin obez hasta kardeşi olma oranı	1/4 (% 25)	0,5
Obez olmayan kardeşlerin obez hasta kardeşi olma oranı	4/29 (%13,7)	

*Fischer's exact test, $p=1;p=0,7;p=0,5$ *Bir baba ölmüş olduğundan çalışmaya 44 baba dahil edilebildi.*

Tüm anne ve babaların VKİ'leri hesaplandı. Annelerin 21 tanesi, babaların 13 tanesi obezdi. Dokuz obez hastanın 5 tanesinin çalışma koşullarına uygun kardeşi vardı ve bunların sadece bir tanesi obezdi. Dokuz obez hastanın 5 inin annesi, 3 tanesinin babası obezdi (Tablo 6). Hastaların ve aile bireylerinin çalışma sırasındaki VKİ persentillerine göre obeziteyi karşılaştırıldığında, aile bireylerinin obezitesi ile hastaların obezitesi arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 8: Hastaların fiziksel aktiviteleri ve ailelerindeki kardiyovasküler hastalıkla obezite ilişkisi

	n (%)	p
Fiziksel aktivite yeterli hastalarda obezite oranı	4/35 (% 11,4)	
Fiziksel aktivite yetersiz hastalarda obezite oranı	5/10 (%50)	0,01
Ailede KVS hastalığı olanlarda obezite oranı	8/37 (% 21,6)	
Ailede KVS hastalığı olmayanlarda obezite oranı	1/8 (% 12,5)	1

Fisher's exact test, $p=0,01$; $p=1$

Çalışmaya alınan hastaların 10 (%22)'unda yetersiz fiziksel aktivite olduğu ve bunların da 5 (%50)'inde obezite olduğu tespit edildi. Bu hastalarda fiziksel aktiviteyi güçleştirecek ilave bir hastalık bulgusu yoktu. Diğer taraftan yeterli fizik aktiviteye sahip çocuklar arasında obezite sıklığının daha düşük olduğu görüldü. Yetersiz fiziksel aktivite ve obezite arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0,01$) Ailelerinde kardiyovasküler hastalık varlığına göre hastaların obezite sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=1$) (Tablo 8).

Tablo 9: Metabolik sendrom taraması yapılan hastaların biyokimyasal özellikleri

	Ort. \pm SD (min-maks)
TRİGLİSERİD (mg/dl)	79,5 \pm 39,8 (18-214)
HDL (mg/dl)	49,4 \pm 10,1 (30-71)
AÇLIK KAN ŞEKERİ (mg/dl)	92,6 \pm 8,3 (76-118)
AÇLIK İNSÜLİN DÜZEYİ (μU/ml)	10,7 \pm 9,4 (1,9-54,6)

Tablo 10: Metabolik sendrom saptanan hastaların özellikleri

Hasta no	Yaş/Cins	VKİ Pers.	BÇ* (cm)	Trigliserit (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Tansiyon (mmHg)	AKŞ** (mg/dl)
1	15/E	93.1	86.5	93	39	110/70	100
2	15/E	96.7	98	177	33	100/60	83
3	7/ E	99.5	83	214	42	115/60	104

*BÇ: Bel Çevresi **AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Not: Patolojik değerler koyu renk olarak belirtilmiştir.

Tablo 11: Hasta ile ebeveynlerin metabolik sendrom açısından karşılaştırılması

	n (%)	p
MS'lu annelerin MS'lu çocuğu olma oranı	3/20 (% 15)	
MS'lu olmayan annelerin MS'lu çocuğu olma oranı	0/25 (% 0)	0,08
MS'lu babaların MS'lu çocuğu olma oranı	2/16 (% 12.5)	
MS'lu olmayan babaların MS'lu çocuğu olma oranı	1/28 (% 3.5)	0,5

Fischer's exact test, p=0.08;0,5

MS=Metabolik Sendrom

Çalışmamıza katılan 45 hastadan 3 (%6,6) tanesinde metabolik sendrom saptandı (Tablo 10). Hastalardan bir tanesinin yaşı MS tanısı koymak için küçük (7 yaş) olmakla birlikte anne ve babada MS tespit edildiğinden çocukta yapılan değerlendirmede MS tanı kriterlerini karşıladığı görüldü. Metabolik sendrom taraması yapılan hastaların biyokimyasal verileri Tablo 10'da özetlenmiştir. Metabolik sendrom olan 20 anneden 3'ünün çocuklarında da metabolik sendrom varken, metabolik sendrom olmayan 25 annenin hiçbirinin çocuğunda metabolik sendrom yoktu. Babaların 16'sında metabolik sendrom saptandı, bunların 2'sinin çocuklarında da metabolik sendrom vardı. Metabolik sendrom olmayan 28 babadan ise sadece birisinin çocuğunda metabolik sendrom saptandı. Çalışmaya katılmaya

uygun kardeşi olan 33 hastanın hiçbirinin kardeşinde metabolik sendrom saptanmadı. Ebeveynlerin metabolik sendromu ile çocukların metabolik sendromu arasında ilişki bulunmadı (Tablo 11) ($p>0.05$).

Tablo 12: Ailede fiziksel aktivite, kardiyovasküler sistem hastalığı durumu ile metabolik sendrom ilişkisi

	n (%)	p
Ailede KVS hastalığı olanlarda MS'lu hasta oranı	3/37(%8)	
Ailede KVS hastalığı olmayanlarda MS'lu hasta oranı	0/8 (%0)	0,4
Fiziksel aktivitesi yeterli olanlarda MS oranı	1/35 (%2,8)	
Fiziksel aktivitesi yetersiz olanlarda MS oranı	2/10 (%20)	0,1

Fischer's exact test, $p=0.4, p=0.1$ KVS : Kardiyovasküler Sistem

Metabolik sendromlu hastaların ailelerinde kardiyovasküler hastalık varlığı ve fiziksel aktiviteleri karşılaştırıldığında fiziksel aktivitesi yeterli olan gurupla olmayan arasında ve ailesinde KVS hastalık olan gurupla olmayan gurup arasında MS sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (Tablo 12).

Tablo 13: Büyüme hormonu ve radyoterapi ile metabolik sendrom ilişkisi

	n (%)	p
BH eksikliği olanlarda MS'lu hasta oranı	1/13 (% 7,6)	
BH eksikliği olmayanlarda MS'lu hasta oranı	1/14(% 7,1)	1
Radyoterapi alanlarda MS oranı	2/27 (% 7,4)	
Radyoterapi almayanlarda MS oranı	1/18 (% 5,5)	1

Fischer's exact test, $p=1, p=1$

MS tanısı alan üç hastadan ikisi 12 Gy kraniyal RT almış, bir tanesi RT almamıştı. RT alan hastalarda MS % 7,4; almayan hastalarda ise % 5,5 oranında görüldü. RT alanla almayan gurup arasında ve GH eksikliği olanla olmayan gurup arasında MS sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 13)

Tablo 14: Radyoterapi alan hastaların tiroid fonksiyon testleri, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri

	Ort ± SD (min - maks)
TSH (µIU/ml)	2.6 ± 1,09 (0.8-5.3)
TT4 (µg/dl)	9.8 ± 1,56 (6.1-12.1)
IGF-1 (ng/ml)	218 ± 155 (10-599)
IGFBP-3 (ng/ml)	3494 ± 1215,5 (687-6242)

TSH: Tiroid stimulan hormon; TT4: Total tiroksin 4; IGF-1: İnsülin benzeri growth faktör-1; IGFBP-3: İnsülin benzeri growth faktör bağlayan protein-3

Tablo 15: Büyüme hormonu eksikliği ve radyoterapinin obezite ile ilişkisi

	n (%)	p
Radyoterapi alanlarda obezite oranı	6/27(% 22,2)	
Radyoterapi almayanlarda obezite oranı	3 /18 (% 16,6)	0,7
BH eksikliği olanlarda obezite oranı	2/13 (% 15,3)	
BH eksikliği olmayanlarda obezite oranı	4/14 (% 28,5)	0,6

Fisher's exact test, p=0.7; 0,6

Hastaların 27 (%60)'si 12-18 Gy dozda kranial radyoterapi almıştı. Radyoterapi alan hastaların yaşları dikkate alınarak hormon düzeyleri değerlendirildiğinde 3 (% 12,5) hastada tiroid işlev bozukluğu saptandı. Hastaların ortalama değerleri tabloda belirtilmiştir (Tablo 14). Radyoterapi alan 27 hastadan 18 (%66,6)'inde IGF1 eksikliği, 16 (%59)'sında IGFBP 3 eksikliği; 13 hastada (% 48,2) ise GH eksikliği (hem IGF 1 hem de IGFBP 3 eksikliği olanlar GH eksikliği kabul edildi.) görüldü. GH eksikliği ve radyoterapi ile obezite arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 16: Hastaların puberte evresine göre HOMA indeks ortalamaları ve insülin direnci oranları

Tanner evresi	Prepubertal evre 1 (n = 20)	Pubertal evre 2-4 (n = 17)	Postpubertal evre 5 (n = 8)	p
HOMA ortalaması ±SD (min-maks) Normal değer	1,68±1,73 (0,3–8,6) >2,5	3,03±2,6 (0,7-11,7) >3,16	2,85±1,17 (1,3-4,7) >2,5	0,01*
İnsülin direnci oranları n (%)	1(%5)	6(%35,3)	4(%50)	0,006**

*Kruskal-Wallis testi ile puberta evreleri arasında HOMA ortalamaları açısından anlamlı fark görüldü (p=0,01) ve bu farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan Mann-Whitney testinde prepubertal grup ile diğer iki grup arasında anlamlı fark görülürken, pubertal ve postpubertal gruplar arasında fark yoktu. (sırasıyla p=0,03, p=0,005, p=0,5).

**Puberte evresine göre yapılan insülin direnci karşılaştırmasında Pearson ki-kare testi kullanıldı ve puberte evreleri arasında insülin direnci bakımından istatistiksel fark bulundu (p=0,006)

Çalışmaya alınan 45 hastanın 11 (% 24,4)'inde insülin direnci, 8 (% 17)'inde bozulmuş açlık glikozu (AKŞ \geq 100 g/dL olması) saptandı. Üç (% 6,6) hastada hem insülin direnci hem bozulmuş açlık glukozu saptandı. Bozulmuş açlık glikozu saptanan 8 hastada bozulmuş glukoz toleransını ve/veya Tip 2 DM tespit amacıyla OGTT yapıldı. İnsülin direnci görülen olgulardan 1'i (% 9) prepubertal, 6'sı (% 54,5) pubertal, 4'ü (% 36,5) postpubertaldi ve puberte ilerledikçe insülin direncinde anlamlı artış görüldü. (Tablo 16).

Tablo 17: Radyoterapi ve büyüme hormonu eksikliği ile insülin direnci ilişkisi

	n (%)	p
GH eksikliği olanlarda insülin direnci oranı	3/13 (% 23)	
GH eksikliği olmayanlarda insülin direnci oranı	6/14 (% 42,8)	0,4
Radyoterapi alanlarda insülin direnci oranı	9/27 (% 33.3)	
Radyoterapi almayanlarda insülin direnci oranı	2/18 (% 11.1)	0,1

Fischer Exact test: p=0,4; 0,1

İnsülin direnci ile radyoterapi ve BH eksikliği arasında anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla p=0,4;p=0,1) (Tablo 17).

Bozulmuş açlık glukozu saptanıp OGTT yapılan 8 hastadan 4'ünde (% 50) anormal glukoz dengesi ve/veya insülin direnci görüldü (Tablo 18). İki hastada bozulmuş açlık glukozu, 1 hastada insülin direncini gösteren hiperinsülinemik değerler, 1 hastada hem bozulmuş glukoz toleransı hem de insülin direnci görüldü. Tip 2 DM görülmedi.

Tablo 18: OGTT yapılan hastaların özellikleri

	Hasta	1	2	3	4	5	6	7	8
	Yaş	15	6	6	18	12	7	8,5	18
	VKI	25,8	18,3	22,3	18,7	20,9	23,9	17,6	26,6
	VKİpers	89	94,7	99	4	66	100	73	85
	0.dk	88	105	80	94	102	90	91	83
	30.dk	162	194	121	146	152	128	146	158
	60.dk	137	96	86	169	132	111	125	141
	90.dk	127	132	105	132	129	102	106	140
	120.dk	70	104	97	118	113	104	121	143
	0.dk	8,5	6,1	11,4	13,5	21,8	11,2	9,7	13,4
	30.dk	295	80,3	136,6	83,7	111,9	138	59,5	103,5
	60.dk	242	30	34,3	83,4	93	65,4	31,7	60
	90.dk	123	62	71,1	62,9	122,9	53,5	17	66,7
	120.dk	24	28,7	36,4	46,6	63,5	43,3	37,6	80,6
	İnsülin								

V. TARTIŞMA

Gelişen kemoterapi ve destek tedavileriyle çocukluk dönemi ALL tedavisinde sağkalım oranları % 80'lere yaklaşmıştır, bu durum dikkatleri ALL tedavisinin geç dönem komplikasyonlarına çekmiştir. Bazı çalışmalar lösemi tedavisi almış hastalarda obezite ve ilişkili sorunların toplumdan daha sık görüldüğünü göstermiş (45) ve obeziteyi ailenin obezitesi, fiziksel aktivitenin kısıtlanması, steroidin iştah ve metabolizma üzerine etkileri, radyoterapinin hormonal denge üzerine etkileri ile ilişkilendirmişlerdir (54, 58, 100,101). Obeziteyle yakından ilişkili KVS hastalıkları üzerine Hawkins MM ve ark.'nın yaptığı çalışmada çocukluğunda kanser tedavisi görmüş, iyileşmiş ve tanı üzerinden en az beş yıl geçmiş 4082 hastanın 20 tanesinde kardiyovasküler nedenlerle ölüm saptanmış ve bunların 8 tanesinin ölümünün koroner ateroskleroza bağlı olduğu, koroner arter hastalığından ölenlerin 23-45 yaş grubunda, yani oldukça genç olduğu görülmüştür (102). Bir Amerikan çalışmasında da çocukluk çağı kanserinden iyileşmiş kişilerin arasında iskemik kalp hastalığı ve diğer kardiyak sebeplerle ölümlerin kontrol gurubu olan sağlıklı kardeşlerine göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (103).

Bu veriler ışığında geç dönem KVS hastalıklarını önlemek amacıyla hastanemizde ALL tedavisi tamamlanmış hastalarda obezite ve obeziteyle ilişkili hastalıklar olan metabolik sendrom ve insülin direnç sıklığı araştırıldı ve etkili olabilecek faktörler irdelendi.

Obezite sıklığı ve obezite riskini arttıran etmenler

Zee P. ve ark. ALL tedavisi ile obezite arasındaki potansiyel ilişkiye vurgu yapan ilk çalışmayı yayınladıkları 1986'dan bu yana ALL tedavisi almış hastalarda VKİ kullanılarak obezite oranlarını tespit eden birçok çalışma yapıldı (Tablo19). 2005 yılında bu çalışmalardan yapılan bir derlemede obezite tanımlaması ve tanımlama zamanı değişmekle birlikte % 11-57 oranında obeziteye rastlandığı belirtilmiştir (45). Pakasama ve ark. 2009 yılında ALL tedavisi almış Taylandlı çocuklar (3,6-23,2 yaşları arasında ve tedavi üzerinden ortalama 7,2 yıl-en az 2 yıl-geçmiş grupta) üzerinde yaptıkları çalışmada ise obezite %10,8, obezite ve/veya

aşırı kilolu olma % 16,7 oranında görülmüştür (104). Çalışmamızda ise hastaların tanı anında obezite oranı % 4,4 iken tedavi sonrası bu oranın %20'ye çıktığı görüldü. Bu oran 2009 yılında Kocaeli ilinde okul çocuklarında (10,1-19,8 yaş gurubunda) yapılan çalışmadaki obezite oranından (% 7,3) belirgin yüksekti (105) (Tablo 19).

Garmey EG ve ark. yaptığı çalışmada ALL tedavisi almış, özellikle kraniyal RT almış kızlarda obezitenin daha yüksek oranlarda görüldüğünü bildirilmektedir (106). Razzouk BI ve ark. yaptığı çalışmada ise erkeklerin daha yüksek oranda obez ve fazla kilolu olduğu görüldü (41). Bizim çalışmamızda ise obezite kızlarda ve erkeklerde aynı oranda (%20) görüldü ancak çalışma grubumuzun küçüktü.

ALL tedavisi almış hastalardaki obezitenin ailesel özelliklerle ilişkili olduğuna vurgu yapan çalışmalar da bulunmaktadır (49,101). Shaw MP ve ark. annenin VKİ ile ALL tedavisi almış hastalardaki obezite arasında ilişki olduğunu bulmuşlardır (49). Asner S. ve ark. da benzer şekilde tanıda obezite ve/veya fazla kilolu olmanın ve annenin artmış VKİ'ne sahip olmanın tedavi sonrası aşırı kilo alımıyla ilişkili olduğunu belirtmiş; babanın obezitesi ile hastaların obezitesi arasında ilişki bulunamamıştır (101). Çalışmamızda ise hastaların obezitesi ile anne, baba ve kardeşlerin obezitesi arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Bu sonuç, çalışma grubumuzdaki hastaların obezitesinin genetik faktörler veya ailenin beslenme alışkanlıkları ile açıklanamayacağını göstermiştir.

Azalmış fiziksel aktivite ALL'li hastaların obezitesinde önemli rol oynamaktadır (78). Erken egzersiz programlarının bunu önleyebildiği belirtilmektedir (107). ALL tedavisi almışlarda ve sağlıklı çocuklarda vücut yağ dokusu miktarının fiziksel aktiviteyle ters orantılı olduğu belirtilmiştir (108,109). Tedavi almış erişkinlerde özellikle kraniyal RT alanlarda genel popülasyona göre daha az fizik aktivite olduğu görülmektedir (100). Çocuklarda fiziksel aktiviteyi azaltan nedenler genel halsizlik, kas güçsüzlüğü, osteopeni, kardiyomyopati ve azalmış akciğer fonksiyonlarına ilave olarak ailenin koruyucu tutumları ve çocukların kendine güven azlığı olarak görülmüştür (110-112). Bazı çalışmalarda kemoterapinin kas-iskelet sistemi (steroide bağlı kas gücü azalması, eklem açıklığının azalması) ve sinirler (vinka alkaloidlerinin yaptığı nöropati) üzerine olan olumsuz etkilerinin de fizik aktiviteyi kısıtladığı ve obezite gelişimini kolaylaştırdığı belirtilmektedir (113-115). Erişkindeki BH eksikliği kas gücünde ve kitlesinde azalmaya neden olmaktadır (116,117). Yirmi Gy

den yüksek dozda kranyal RT hipotalamusu hasarlayarak sıklıkla BH eksikliği yapar ve BH eksikliğini fizik aktiviteyi azalttığı ve bu sorunun BH vererek düzeldiği görülmüştür (118). Heath JA ve arkadaşları ALL tedavisi görmüş çocukların aktivitesini ölçmek için kişinin hareketlerini ölçen bir akselerometreden yararlanmışlardır. Ölçümleri 2 gün hafta sonu, 2 gün hafta içinde yaparak, çocukların günde ortalama 141 ± 74 dakika orta veya ağır aktivite yaptıklarını saptamışlar ve bu değerlerin sağlıklı çocuklar için önerilen günlük 100 dakikadan kısa olmadığını görmüşlerdir. Sonuç olarak ALL tedavisi almışların sağlıklı çocuklarla aynı oranda fiziksel aktivite yaptıkları hatta bazı vakaların daha fazla fiziksel aktivite yaptıkları saptanmıştır. Ancak kör çalışma olmadığı için hastaların çalışma sırasında normalde olduğundan daha çok fiziksel aktivite yapmış olabilecekleri belirtilmiştir (119). Florin TA ve ark. yaptığı çalışmada ise hastaların %44'ünün fizik aktivite konusunda CDC kriterlerini karşılamadığı, %74'ünün ise inaktif olduğu, %27 sinde obezite olduğu saptandı. Kraniyal RT(18-24 Gy) özellikle >20 Gy RT alan kadınların fizik aktivite kriterlerini daha az karşıladığı ve kraniyal RT ile tedavi edilen ve BH eksikliği olan hastaların RT almayanlara göre 2,7 kere daha az fiziksel aktivite yaptıkları görüldü (100). Çalışmamızda ise aktivite ebeveynlere ‘‘ çocuğun okula yürüyerek gitmesi, sokakta oynaması’’ gibi sorular sorularak değerlendirildi. Toplumumuzda düzenli spor yapma alışkanlığı çok düşük oranda olduğundan fizik aktivite bu tarz subjektif kriterlerle değerlendirildi. On hastada (%22) yetersiz fiziksel aktivite tespit edildi. Fiziksel aktivite yetersizliği olanlarda beklenildiği gibi obezitede anlamlı artış görüldü.

Tablo 19A. ALL tedavisi almış hastalarda obezite oranları

Çalışma	Oeffin ger KC ve ark (40)	Oeffin ger KC ve ark (52)	Birke bæk NH ve ark(120)	Sklar CA ve ark (44)	Craig F ve ark (121)	Shaw MP ve ark (49)	Didi M ve ark (37)	Schell MJ ve ark (43)	VanDon gen-Melman ark.(48)	Odame I ve ark (122)
Sadece KT	421	16	11	38	85	-	-	-	62	-
10-19 Gy RT	503	-	-	35	118	15	50	-	-	40
≥20 Gy RT alanlar	841	10	22	53	95	18	64	91	52	-
Çalışma daki yaş	≥18 yaş	>21 yaş	Final boy	Final boy	Final boy	Final boy	Final boy	Final boy	Tedaviyi tamamlamış	Tanıdan 2 yıl sonra
Obezite tanımlaması	VKI≥30	VKI≥30	VKI-SDS≥90 Pers.	VKI-SDS≥85 Pers.	VKI-SDS>2 SD	VKI-SDS>85 Pers.	VKI-SDS>85 Pers.	VKI≥24	VKI-SDS>90 Pers.	VKI-SDS>85 Pers.
Obezite oranları	%17	%31	%36	%30	%11	%56	%46	%38	%24	%40

Tablo 19B. ALL tedavisi almış hastalarda obezite oranları

Çalışma	Pakaka sama S ve ark(104)	Eshbes hade AJ ve ark(123)	Asner S ve ark(101)	Sura polchai ve ark(124)	Geenen MM ve ark(125)	Trimis G ve ark (62)	Kourti M ve ark (38)	Link K ve ark (54)	Garney EG ve ark (106)	Nysom K ve ark (126)
Sadece KT	91	160	54	124	31	62	52	-	333	56
10-19 Gy RT alanlar	167	23	-	7	48	18	-	44	406	22
≥20 Gy RT alanlar	-	-	-	-	-	-	-	-	706	17
Çalışma daki yaş	Tedavi bitimin den 2 yıl sonra	Tedavi bitimin den 1 yıl sonraya kadar	Tedavi bitimin den en az 5 yıl geçmiş	Tedavi bitimin den en az 6 ay geçmiş	>18 yaş	Tedavi bitimin den en az 1 yıl geçmiş	Tedavi bitimin den en az 1 yıl geçmiş	>18 yaş	Final boy	16 yaşında
Obezite tanımlaması	Kilo>Boya göre kilonun %120'si	VKI z-skor >95 pers	VKI-SDS >1,96	VKI ≥ 95 pers	VKI≥30	VKI >97 Pers	VKI z-skor>2	VKI≥30	VKI≥30	VKI-SDS≥90 pers
Obezite oranları	%10,8	E:%22 K:%19,1	%18	%16	%6,3	%25	%5,7	%13,6	E:%28,8 K:%31,7	%26

Obezitenin KVS hastalıkları için risk faktörü olduğu bilinmektedir (127,128). Esbenshade AJ ve ark. 183 hastanın (23 tanesi ≤ 18 Gy RT almıştı) verilerini tedavi başlangıcından tedavi bitiminden 1 yıl sonrasına kadar toplamış ve ailede KVS hastalık öyküsü ile hastaların VKİ'leri arasında ilişki olmadığını bulmuşlardır (129). Gofman ve ark da VKİ ile ailede diyabet, hipertansiyon gibi hastalıklar arasında ilişki bulamamışlardır (47). Benzer şekilde hasta grubumuzun ailelerinde KVS hastalığı olması ile hastalarımızın obezitesi arasında ilişki kurulamadı.

Çalışmamızda yukarıda da belirtildiği gibi obezitenin tedavi sonrası toplumdan yüksek oranda görülmesi ailevi nedenlerden çok kemoterapi ve/veya radyoterapinin etkileriyle ve fizik aktivite azlığıyla açıklanabilmektedir.

Hastalarda metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi

Kemoterapi ALL'li hastalarda metabolik sendrom için risk oluştururken RT bu riski daha da arttırmaktadır (50,52-54). MS prevelansının RT ile ilişkili BH eksikliği nedeniyle arttığı düşünülse de sadece KT ve steroid alanlarda da MS görülmektedir (38). BH eksikliği sıklıkla visceral obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL, koagülopati ve hipertansiyon gibi MS benzeri tabloları kolaylaştırır (130). Gurney JG ve ark. >18 yaş, 31 erkek, 34 kadın olmak üzere toplam 75 (25 hasta sadece KT, 25 hasta ilave RT <24 Gy, 25 hasta ilave RT ≥ 24 Gy) hastada yaptığı çalışmada MS prevelansını % 16,6 oranında bulmuş, kadın-erkek arasında anlamlı fark bulmamış; yaşa ve cinsiyete göre standardize edilmiş popülasyonla (normal popülasyonda MS oranı %17,5 bulunmuş) arasında fark görmemiştir. Aynı çalışmada kranial RT alanlardaki MS oranı (% 18) ile RT almayanlardaki oran (% 8) arasında istatistiksel fark görülmemiştir (61). Talvensari KK ve ark. ALL'de MS yi %16 gibi yüksek oranda bulmuşlar ve bu yüksek oranın azalmış BH salınımına bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (50). Yunanistanda yapılan bir çalışmada ise 6,1-22,6 yaş aralığında, tedavi bitiminden en az 13 ay (13-121 ay) geçmiş, BFM-90 protokolüne göre sadece KT almış 52 hastanın oluşturduğu grupta MS oranı %5,7 bulunmuş ve çalışmanın yapıldığı dönemde toplumda MS oranı % 4, yani çalışmayla benzer oranda bulunmuştur. Fakültemiz Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nın yaptığı çalışmalarda Kocaeli merkezinde 11-18,7 yaş arası okul çocuklarında IDF kriterlerine göre MS

sıklığı % 2,3, 2-18 yaş arası obez çocuklarda WHO kriterlerine göre MS sıklığı ise % 38,8 bulunmuştur (3,4). Çalışmamızda ise metabolik sendrom kriterlerine uyan 3 hasta (% 6,6) görüldü; MS sıklığı toplumdan yüksek, farklı çalışmalardaki lösemi tedavisi almış hastalarla ise benzer oranda bulundu. Bu hastalardan ikisi 12 Gy RT almışlardı. Dokuz obez hastanın ise ikisinde metabolik sendrom saptandı. Bunlardan bir tanesinin yaşı küçük olmakla birlikte (7 yaş) anne ve babasında da metabolik sendrom görülmesi üzerine yapılan tetkiklerde hastanın metabolik sendrom tanı kriterlerini karşıladığı görüldü. Hastaların hiçbirinin kardeşinde MS saptanmadı. Hastalarımızdaki MS aile bireyleri ile ilişkili bulunmadı, bu sonuç ve MS sıklığının bölgemizdeki sağlıklı toplumdan fazla olması lösemi tedavisi almış hastaların MS'daki artışının genetik ve beslenme alışkanlıkları gibi ailesel etmenlerden daha çok tedavinin art sorunu olabileceğini düşündürdü. Ailede KVS hastalık öyküsü olması ve hastanın fiziksel aktivite yetersizliği de MS ile ilişkili bulunmadı. Ancak olgu sayımız azdı.

Radyoterapinin büyüme hormonu eksikliği, tiroid fonksiyonları ve obezite ile ilişkisi

Kraniyal radyoterapinin beyin tümörlerinde ve ALL'de hipotalamo-hipofizer hormonlarda yetersizliğe neden olabileceği bilinmektedir. Kranial RT'nin BH eksikliğine neden olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi sadece kemoterapinin de ciddi BH eksikliğine neden olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (36,61,131-135). BH eksikliği çocukluk döneminde RT almış hastalarda düşük RT dozlarında bile iyi tanımlanmıştır (134). Kranial RT'nin özellikle erken yaşta uygulanmasının BH eksikliğine neden olduğu ve bunun da vücuttaki yağ dokusunu arttırdığı bilinmektedir (136). Link K ve arkadaşları tedaviden 17 yıl sonra yaptıkları bir çalışmada, ortanca 24 Gy (18-30 Gy) gibi yüksek RT dozları alan 44 hastalık grupta GHRH-arginin testi ve insülin tolerans testi yaparak BH eksikliğini araştırmış ve hastaların 40'ında (% 91) BH eksikliğine rastlamıştır (54). Gurney JG ve ark. ise RT alanlarda %58,3, sadece KT alanlarda ise % 20,8 oranında BH eksikliği görmüşlerdir (61). Çalışmamızda sadece RT alanlarda BH bakıldı ve yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde yüksek oranda, 27 hastanın 13'ünde (% 48,2), BH eksikliği görüldü. BH

eksikliği olanlarda obezite % 15,3 oranında görüldü. RT almış gurupta BH eksikliği olanlarla olmayanlar arasında obezite gelişimi açısından fark görülmedi. Çalışmamızda 12 veya 18 Gy gibi düşük dozlarda RT uygulanmıştı.

Radyoterapinin kilo alımına etkisi olmadığını belirten çalışmalar olduğu gibi yalnız kemoterapi alanlarda VKİ'de belirgin artış görmeyip, kemoterapiyle birlikte radyoterapi alan hastalarda VKİ'de belirgin artış olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (46,106) Garmey EG ve ark. CCSS (Çocukluk Çağı Kanserlerinden İyileşenler) çalışmasında hastaların VKİ'lerini kardeşlerinin VKİ'leri ile karşılaştırdığında sadece KT alanlarda fark olmadığını, RT+KT alanlarda ise VKİ'deki artış oranının her iki cinste de fazla olduğunu, fakat kadınlarda özellikle ilk 10 yaşta RT alan kızlarda VKİ artışının (VKİ, hem 10-19 Gy, hem de >20 Gy RT alanlarda artmıştı) daha belirgin olduğunu görmüşlerdir (106). Çalışmamızda ise radyoterapi alan 27 hastadan 6'sında (% 22,2), olmayan 18 hastanın ise 3 tanesinde (%16,6) obezite görüldü. Hastaların düşük doz RT aldıkları gözönünde bulundurulmakla birlikte RT+KT alanlarla sadece KT alanlar arasında obezite gelişimi açısından fark görülmedi.

Lösemi tedavisi almış hastalar arasında hipotiroidizm tiroid dokusunun malign olmayan en sık hastalığıdır (65,137). Lando A ve ark. koruyucu kranyal RT'nin hipotalamus-hipofiz-tiroid aksına olumsuz etkisi olmadığını göstermiş (138), Madanat LMS ve ark. ise malignitelerde cerrahi dışında kullanılan tüm tedavi modellerinin tiroid fonksiyonunda bozukluğa yol açtığını ve özellikle baş, boyun ve mediasten bölgesine RT alanların hipotiroidizm açısından 10 yıla kadar düzenli takiplerinin gerektiğini belirtmiştir (139). Trimis G ve ark ALL tedavisi almış hastalarda % 11 oranında tiroid işlev bozukluğu (TSH> 5 ve/veya T4>13 veya <4,2 olması) görmüştür (62). Çalışmamızda da RT alan hastalardan 3 tanesinde (% 11,1) belirtisiz hipotiroidi görülmüştür yani TSH normal sınırın üstünde, T4 ise normal düzeydedir (140-142). Bu durumun koroner arter hastalıkları ve bunlara bağlı mortaliteyi arttırdığını vurgulayan çalışmalar olduğu gibi, aşikar hipotiroidi gelişimi açısından hastaların takibini öneren çalışmalar da mevcuttur (143,144).

RT'nin obezite yapma nedenleri arasında, BH eksikliğine yol açması yanında leptin duyarsızlığı ve boy uzamasını duraklatması da ileri sürülmektedir (46,54,145,146).

Bazı çalışmalarda RTnin beklenen boya ulaşılmasına engel olduğu bildirilmektedir (131). Dalton VK ve ark. yaptığı çalışmada ise kraniyal RT'nin boy kısalığıyla ilişkili olmadığını, RT'nin cinsiyetler arası boy farkını etkilemediğini belirtmiş ancak erken dönemde uygulanan RTnin boy uzaması üzerine etkili olduğunu ve bunun şaşırtıcı olmadığını rapor etmişlerdir. Tedavi başlangıcından itibaren 6 ay ara ile boy, ağırlık, VKİ ölçümleri yapılan 618 ALL li hastayı kapsayan çalışmada 18 Gy kraniyal RT'nin 10 veya 20 fraksiyonda verilmesinin boy, ağırlık ve VKİ açısından fark oluşturmadığı belirtilmiştir (46). Büyümenin etkilenmesinin daha çok tedavi dönemindeki boy uzama hızındaki azalmadan kaynaklandığı tedaviden sonraki dönemde boy uzama hızının normal olmasına karşın boy yakalamasının gerçekleşmediği, geç dönemde hastaların VKİ artışının hızlanmış kilo alımından değil boy uzamasındaki duraklamadan kaynaklandığı belirtilmiştir. Beklenenin aksine bu çalışmada ileri dönemdeki boyun, RT alan ve almayanlar arasında farklı olmadığı saptanmış ancak BH ölçülmemiştir (46). Argüelles B ve ark da 3 yıllık takip sonunda RT (12 Gy) alanların ve RT almayanların boyları arasında fark olmadığını gösterdi (147). Sadece KT alanlarda normal büyüme olduğunu söyleyen çalışmalar yanında KT'nin de büyüme üzerine olumsuz etkileri olduğunu, KT ilaçlarının karaciğerde IGF-1 üretimini etkilediği ve kıkırdak büyüme dokusu üzerindeki etkilerini önlediğini belirten çalışmalarda bulunmaktadır (131,133,148). Tedavi sonrası takip süremiz uzun olmadığından boy uzamasına ilişkin benzer bir değerlendirme yapmadık.

Ross ve ark. ise leptin reseptör genindeki polimorfizmin ALL'li kızlarda obezite sıklığını etkileyebileceğini öne sürmüşler, hipotalamik leptin reseptör polimorfizmini özellikle erken yaşta tedavi görmüş kadınlarda obeziteyle ilişkili bulmuşlardır (145,146). Kraniyal RT alanlarda artmış leptin seviyeleri BH eksikliği olanlarda daha çok görülmektedir. Bu kranyal RT'nin leptin duyarsızlığına veya BH eksikliğine neden olmasından kaynaklanabilir. Bu durumu destekler şekilde Brennan ve ark. yaptığı çalışmada en yüksek leptin seviyelerini en ciddi BH eksikliği olanlarda görmüştür (67). Link K ve ark. yaptığı çalışmada ise leptin seviyesi kadınlarda artmış görülmekle birlikte erkeklerde artış saptanmamıştır ve bunun cilt altı ve iç organ yağ dokusunun farklı olmasından kaynaklanabileceği söylenmiştir (54).

İnsülin direnci sıklığı ve HOMA indeksi ile puberte arasındaki ilişki

İnsülin direncinin çok etmenli bir sürecin sonunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. İnsülin direnciyle ilişkili obezitenin hızlı artışı, yüksek karbonhidratlı ve yağlı yiyecek tüketimindeki artışla birlikte, fiziksel aktivitedeki azalmaya bağlıdır. Enerji ve lipit metabolizması, insülin reseptör sinyal yolundaki sitokinler, hormon bağlayan proteinlerdeki değişiklikler insülin direnci gelişmesinden sorumlu tutulmuşlardır. İnsülin reseptörüne karşı oluşan moleküller, Cushing sendromu, steroid tedavisi, akromegali, insülin direnci yapan diğer durumlardır (56). Leptin, leptin reseptör geni ve Melanokortin 4 reseptör genindeki heterozigot mutasyonlar da insülin direncine yol açan genetik etkenler olarak son yıllarda gündeme gelmiştir (149,150). Ghrelin, leptin ve insülin, periferdeki enerji metabolizmasını ve santral yeme davranışlarını yönlendirmektedirler. Bu hormonlarla ilgili tanımlanan birçok genetik bozukluğun insülin direncine yol açtığı bilinmektedir (151,152). Kranyal RT hipotalamik leptin duyarlılığını bozup vücudun leptine cevabını, dolayısıyla kilo ve metabolizma fonksiyonlarını bozmaktadır (153). Kranyal RT nin aynı zamanda hipotalamik veya hipofizer hasar yaparak BH eksikliğine yol açtığı ve bunun da yağ dokusu artışı, dislipidemi ve insülin direnci oluşturduğu ileri sürülmektedir (136). BH eksikliğinin artmış HOMA indeksiyle ve artmış insülin direnciyle ilişkili olduğu bulunmuştur (54,61). Surapolchai P ve ark. yedisi 12-18 Gy RT almış toplam 131 ALL'li hastada (77 E, 54 K, çalışma sırasında 4-20 yaş aralığında olan ve tedavi sonrası ortanca 21 ay geçmiş) insülin direncini %30,5, BGT'ni % 7,6 oranında bulmuş ve ileri yaşın BGT ve insülin direnci gelişimi için en önemli faktör olduğunu saptamıştır (124). Çalışmamıza aldığımız 45 hastanın 11 (%24)'inde insülin direnci, 8 (%17)'inde bozulmuş açlık glikozu (AKŞ \geq 100 mg/dL olması) saptandı. Üç (% 6,6) hastada ise hem insülin direnci hem bozulmuş açlık glukozu saptandı. HOMA indeksi tüm hastalarda değerlendirildi. İnsülin direnci prepubertal dönemde % 5, pubertal dönemde % 35,3, postpubertal dönemde % 50 oranında saptandı. Hasta yaşı arttıkça insülin direnci sıklığı artmaktaydı. Puberteye göre HOMA indeksi ve insülin direnci oranları değerlendirildiğinde yaş ilerledikçe bu oranlarda artış olduğu görüldü. Radyoterapi ve BH eksikliğinin insülin direncini arttırmadığı saptandı.

Oral Glukoz tolerans testinin değerlendirmesi

Bozulmuş açlık glikozu saptanan 8 hastada bozulmuş glukoz toleransı ve/veya Tip 2 DM’u tespit amacıyla OGTT yapıldı. OGTT yapılan 8 hastadan 4’ünde anormal glukoz dengesi ve/veya insülin direnci (ikisinde bozulmuş açlık glikozu, birinde insülin direnci, birinde hem insülin direnci hem de bozulmuş glukoz toleransı) görüldü. Hastalara yaşam tarzı değişikliği önerildi ve diyetisyene yönlendirildiler. Tip 2 DM görülmedi.

Çalışmamızı kısıtlayıcı faktörler şöyle belirtilebilir. Çocuk hematoloji kliniğimizin henüz 2000 yılında kurulmuş olması, çalışma şartlarına uyan hasta sayımızın fazla olmaması, 10 kadar hastanın da adres ve telefon değişiklikleri veya çalışmaya gönüllü olmamaları nedeniyle çalışmaya alınamaması istatistiksel gücü azaltmıştır. Ekonomik nedenlerle tüm hastalara endokrinolojik incelemeler yapılamamıştır. Yapılabilseydi, büyüme hormonu ve tiroid işlevleri açısından kranyal RT alanlar ve almayanlar karşılaştırılabilirdi.

VI . SONUÇ

1-Çalışmamızda ALL tedavisini tamamlamış, tanıdan en az 3 yıl geçmiş, birinci remisyonadaki hastalarda VKİ persantil ve Z-skorları benzer çalışmalarda görüldüğü gibi tanıdaki değerlerinden belirgin yüksek bulundu. Obezite sıklığı da toplumdakinin iki katından yüksek bulundu.

2-Cinsler arasında obezite sıklığı benzerdi.

3-Ailesel nedenlerden çok bireyin yetersiz fizik aktivitesinin obezite gelişiminde rol oynadığı görüldü.

4-Çalışma gurubunda metabolik sendrom sıklığında artış görüldü. İnsülin direnci yüksek orandaydı. Bu bulgular hasta gurubunun metabolik sendrom açısından taranmasının yararlı olduğunu gösterdi.

5-Kranyal radyoterapi (12-18 Gy) almış hastalarda yüksek oranda BH eksikliği görüldü ancak bunun obeziteyi arttırmadığı saptandı.

6-Hasta sayımızın yüksek olmaması istatistiksel gücü azalttı.

7-Çalışma, hastaların KVS hastalık riski oluşturabilecek durumlar konusunda uyarılmaları, diyet ve fizik aktivitenin artırılması önerilerinin verilmesi açısından yararlı oldu.

EKLER

Bilgilendirilmiş onam formu

Sevgili hastamız ve anne, baba,

Bizler doktorlarımız olarak lösemi tedaviniz tamamlandıktan sonra da sizlerin sağlıklı ve uzun yaşamasından kendimizi sorumlu hissediyoruz.

Aşırı kiloların, kan yağlarındaki yüksekliklerin, tansiyon yüksekliğinin damarlarda hasar yarattığını, şeker hastalığına, kalp hastalıklarına yol açtığını biliyoruz. Bu çalışmada sizin ve ailenizin kilo ve boylarını ölçerek ideal kilonuzda olup olmadığını belirleyeceğiz. Ayrıca sizin kan şekerinizi, kan yağlarınızı, tiroid ve büyüme hormonu düzeyinizi, insülin düzeyinizi belirleyeceğiz. Şeker hastalığına yatkınlığınız olup olmadığını, kan yağlarınızın, tansiyonunuzun yüksek olup olmadığını saptayacağız. Eğer bunlar yüksekse sizi diyetisyene yönlendireceğiz ve doğru beslenmenizi önereceğiz, egzersizlerinizi nasıl arttıracığınızı, günlük yaşamınızda ne gibi değişiklikler yapabileceğinizi size anlatacağız.

Çalışma sırasında belirttiğimiz gibi boy, kilo, bel çevresi ölçümünü ve sizden kan alarak kandaki ölçümleri gerçekleştireceğiz. Gerekirse size şekerli su içirerek, şeker yüklemesi testi yapacağız. Çalışmaya katılma zorunluluğunuz yoktur, ancak katılmanız sağlığınız açısından yararlıdır. Çalışma sırasında size herhangi bir ilaç uygulanmayacaktır. Sağlığınız açısından alınan kanların bir riski yoktur. Sizden herhangi bir ücret ödemeniz istenmeyecektir, testlerin ücreti sağlık güvencenizden karşılanmayacaktır. Çalışma poliklinik başvurularınız sırasında gerçekleştirilecektir. Akşam yemeğinden sonra bir şey yemeden sabah gelmeniz (12 saatlik açlık) gerekecektir.

Çalışmaya gösterdiğiniz ilgi için şimdiden teşekkür ederiz.

Çalışmayla ilgili bir sorunuz veya sorununuz olduğunda aşağıda ismi belirtilen klinik doktorlarına ulaşabilirsiniz.

Prof.Dr.Nazan Sarper

Dr.Hasan Karakurt

Yard.Doç.Dr.Emine Zengin

Uzm.Dr.Suar Çakı Kılıç

ÖZET

GİRİŞ: Pediatrik ALL tedavilerinin obezite, hipergilsemi, insülin direnci gibi geç yan etkilere neden olduğu belirtilmektedir. Ancak geç dönemde gelişen bu yan etkilerin hastaların tanı sırasındaki vücut kitle indeksi, ailedeki obezite ve metabolik sendrom, kranyal ışın alma gibi risk faktörleri ile ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır.

AMAÇ: Bu çalışmada lösemi tedavisi tamamlanmış hastalarda obezite ve metabolik sendrom taraması yapmak; metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkili faktörler irdelenmek, hastaların diyetlerini düzenlemek, fiziksel aktivitelerini arttıracak önerilerde bulunmak ve kardiyovasküler hastalık ve tip II diyabet gelişimini önlemek amaçlanmıştır.

YÖNTEM : Çalışmaya 2000-2007 yıllarında, 1-18 yaşta tanı almış, modifiye BFM-95 (TRALL-2000) tedavisi tamamlanmış ve tanı üzerinden en az 3 yıl geçmiş birinci remisyondaki 45 ALL li hasta alındı. Nüks etme ve kemik iliği nakli dışlama kriterleridir. Hastalardan 27'sine 12-18 Gy kraniyal RT uygulanmıştı. Hastaların tanı sırasındaki VKİ'leri ile çalışma sırasındaki VKİ'leri karşılaştırıldı. Metabolik sendrom tanı kriterlerinin ölçümü IDF kriterleri temel alınarak hasta, anne-baba ve yaşı kendisine en yakın (6 yaş ve üstünde olan) kardeşte yapıldı. Hastaların insülin direnci HOMA indeksi ile değerlendirildi. Kranyal radyoterapi alan hastalarda insülin direncini, obezite veya metabolik sendrom gelişimini etkileyebilecek tiroid ve büyüme hormonu değişikliklerini saptamak için TSH, TT4, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri de saptandı. Bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda tip 2 DM ve bozulmuş glikoz toleransını saptamak için OGTT yapıldı.

BULGULAR: Hastaların (20 kız, 25 erkek) tanı anında yaş ortalaması 6,2 (2,5-17,5) çalışmadaki yaş ortalaması 11,9 (6-23), tanıdan sonra geçen süre ortalama 5,7 (3-13) yıldır. Tanıda ortalama VKİ'leri 16,44±2,2, tedavi sonrası ortalama VKİ'leri 21,08±4,6 bulundu. Tanıdaki VKİ persantilleri ortalama 46,3(3-95), z skor ortalaması -0.1±1,13, çalışmadaki VKİ persantilleri ortalama 71,4±25,5, z skor ortalaması 0,81±0,94 idi. VKİ persantilleri ve z skorları tedavi öncesi dönemle karşılaştırıldığında çalışma sırasında anlamlı yükseklik görüldü

($p < 0.001$). Tanı sırasında sadece 2 hastada (% 4,4) obezite saptanırken, çalışma sırasında 9 hastada (%20) obezite saptandı. Obezite açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmedi. Aile bireylerinin obezitesi ile hastaların obezitesi arasında da anlamlı ilişki bulunmadı. Hastaların 10 (%22)'unda yetersiz fiziksel aktivite olduğu ve bunların da 5 (%50)'inde obezite olduğu saptandı. Yetersiz fiziksel aktivite ve obezite arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi ($p=0.01$). Ailede KVS hastalığı olanlarda obezite % 21,6 bulundu. Ailelerinde kardiyovasküler hastalık varlığına göre hastaların obezite sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Hastaların 3 (%6,6) tanesinde metabolik sendrom saptandı. Ebeveynlerin metabolik sendromu ile çocuklarının metabolik sendromu arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Fiziksel aktivitesi yetersiz olanlarda MS %20, ailesinde KVS hastalık olanlarda MS %8 oranında görüldü. Fiziksel aktivitesi yeterli olan gurupla olmayan arasında ve ailesinde KVS hastalık olan gurupla olmayan gurup arasında MS sıklığı açısından anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Kranyal radyoterapi alan hastalarda MS % 7,4, almayan hastalarda ise % 5,5 oranında görüldü. Büyüme hormonu eksikliği olanlarda ise MS % 7,6 oranında görüldü. Radyoterapi alanla almayan gurup arasında ve büyüme hormonu eksikliği olanla olmayan gurup arasında MS sıklığı açısından fark bulunmadı. Radyoterapi alan 3 (%12,5) hastada tiroid işlev bozukluğu, 18 hastada (%66,6) IGF1 eksikliği, 16 (%59) hastada IGFBP 3 eksikliği, 13 hastada (% 48,2) ise büyüme hormonu eksikliği görüldü. Radyoterapi alanlarda obezite oranı %22,2, büyüme hormonu eksikliği olanlarda obezite oranı %15,3 bulundu. Obezite ile büyüme hormonu eksikliği ve radyoterapi arasında anlamlı ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0,4$ ve $p=0,1$). Çalışmaya alınan 45 hastanın 11 (% 24,4)'inde insülin direnci, 8 (%17)'inde bozulmuş açlık glikozu saptandı. Üç (% 6,6) hastada hem insülin direnci, hem de bozulmuş açlık glukozu saptandı. Bozulmuş açlık glukozu saptanıp OGTT yapılan 8 hastadan 4'ünde anormal glukoz dengesi ve/veya insülin direnci görüldü. Tip 2 DM görülmedi. Puberte ilerledikçe insülin direnci sıklığında anlamlı artış görüldü.

SONUÇ: VKİ persantil ve Z-skorları tedavi sonrası tanıdaki değerlerden belirgin yüksek bulunmuştur. Ailesel nedenlerden çok bireyin fizik aktivitesinin obezitede belirleyici rol oynadığı görülmüştür. Obezite, toplumdakinin iki katından daha sık saptanmış, metabolik sendrom ve insülin direnci de yüksek oranda görülmüştür. 12-

18 Gy dozdaki kranyal radyoterapinin bazı hastalarda büyüme hormonu eksikliğine neden olduğu ancak bunun obezite için risk oluşturmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak ALL tedavisi görmüş hastalar obezite, metabolik sendrom, insülin direnci açısından riskli bir gruptur. Taramaların yapılması, diyet ve egzersiz önerilerinin verilmesi KVS hastalıkların önlenmesi açısından yararlıdır.

Anahtar kelimeler: ALL, obezite, metabolik sendrom, insülin direnci

ABSTRACT

Screening Acute Leukemia Survivors for Obesity, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, Hypothyroidism and Growth Hormon Deficiency

Introduction: It is suggested that ALL treatment causes late effects as obesity, hyperglycemia, and insulin resistance. But relation of these late adverse effects with risk factors such as BMI at diagnosis, familial obesity and metabolic syndrome and cranial radiotherapy is not clearly established.

Aim: In this study, the aim was screening ALL survivors for obesity and metabolic syndrome; evaluation of factors related to metabolic syndrome and insulin resistance in addition to giving recommendations to survivors about healthy diets and physical activity to prevent them from cardiovascular disease and development of type II diabetes.

Methods: Forty-five ALL survivors in first remission, who were diagnosed in 2000-2007 at the age of 1-18 years and at least survived for three-years were enrolled. The patients were treated with modified BFM-95 protocol (TRALL-2000). Relapses and hematopoietic stem cell transplantation were exclusion criteria. Twenty-seven of the patients also had 12-18 Gy cranial radiotherapy. Patients BMI at diagnosis and during study were compared. Metabolic syndrome evaluation was performed using IDF criteria in patients, parents and siblings older than six-years. Insulin resistance of the patients were determined according to HOMA index. In survivors who had cranial radiotherapy, thyroid hormone and growth hormone levels that may induce insulin resistance and obesity and metabolic syndrome were evaluated with serum TSH, TT4, IGF-1, IGFBP-3 assays. In survivors with impaired fasting glucose levels, OGTT was performed to diagnose impaired glucose tolerance or type II diabetes mellitus.

Results: Twenty-five male and 20 female survivors with median 6.2 years (2.5-17.5) at diagnosis were enrolled. Mean time following diagnosis was 5,7 (3-13). BMI at diagnosis and during study were $16,44 \pm 2,2$ and $21,08 \pm 4,6$ respectively. At diagnosis mean BMI percentile was 46.3 (3-95) and mean z score was -0.1 ± 1.13 and during study mean BMI percentile was 71.4 ± 25.5 and mean z score was 0.81 ± 0.94 . Mean BMI percentiles and mean BMI z scores were significantly higher

during study compared to diagnosis ($p < 0.001$). At diagnosis only 2 patients (4.4%) had obesity whereas 9 survivors (20%) had obesity. There was no difference in the frequency of obesity between the sexes. There was no relation of patients' obesity with familial obesity. In 10 (22%) of the patients physical activity was not sufficient and 5 (50%) of them had obesity. There was a positive correlation with insufficient physical activity and obesity ($p = 0.01$). There was 21.6% obesity in patients with a history of familial cardiovascular disease but there was no relation between obesity of survivors and familial cardiovascular disease. Among survivors with insufficient physical activity, 20% had MS whereas among survivors with familial cardiovascular disease 8% had obesity. In survivors with MS there was no relation between familial cardiovascular disease and physical activity. In survivors who had cranial RT, MS incidence was 7.4% whereas in survivors who had only chemotherapy the incidence was 5.5%. In patients with growth hormone deficiency, MS incidence was 7.6%. MS incidence was not statistically different in survivors having RT or no RT. MS incidence also was not increased in survivors with GH deficiency. Among survivors having RT, 3 (12.5%) had thyroid dysfunction, 18 (66.6%) had IGF1 deficiency, 16 (59%) had IGFBP 3 deficiency and 13 (48.2%) had GH deficiency. Among survivors having RT, incidence of obesity was 22.2% and among survivors with GH deficiency incidence of obesity was 15.3%. There was no correlation between obesity and GH deficiency and obesity and RT ($p = 0.4$ and $p = 0.1$ respectively). In 11 (24.4%) of the survivors there was insulin resistance and in 8 (17%) there was impaired fasting glucose. In 3 (6.6%) of the survivors there was both insulin resistance and impaired fasting glucose. Among 8 survivors with impaired fasting glucose, OGTT revealed abnormal glucose regulation and/ or insulin resistance in 4. There was no survivor with type II DM. Incidence of insulin resistance significantly increased with progression of pubertal stage.

Conclusions: BMI percentiles and z scores increased in ALL survivors compared to BMI at diagnosis. Insufficient physical activity had relation with obesity; there was no relation with familial factors. Obesity incidence was more than two fold higher in survivors compared to school children. Metabolic syndrome and insulin resistance were also high in survivors. Some of the survivors who had 12-18 Gy cranial RT, had GH deficiency but there was no correlation of this deficiency with obesity.

As a conclusion ALL survivors have higher risk for obesity, metabolic syndrome and insulin resistance. Screening of these patients and recommendations about healthy diet and physical activity are useful for prevention of cardiovascular disease.

Key words: ALL, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance

KAYNAKLAR

1. Kaufman FR, Shaw J. Type 2 diabetes in youth: rates, antecedents, treatment, problems and prevention. *Pediatric Diabetes* 2007; **8** (Suppl. 9): 4–6.
2. Hatun Ş. Çocukluk Çağında Metabolik Sendrom: Güncel Durum. *Türk Ped Arş.* 2011; **46**: 1-5.
3. Cizmecioğlu FM, Etiler N, Hamzaoğlu O, Hatun S. Prevalence of metabolic syndrome in school children and adolescents in Turkey: A population based study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009 ;**22**(8):703-14.
4. Cizmecioğlu FM, Hatun S, Kalaça S. Metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents: comparison of two diagnostic models. *Turk J Pediatr.* 2008 ; **50**(4): 359-65
5. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 ;**72**(3):315-21.
6. Schneider MB., Brill SR., Obesity in children and adolescents. *Pediatr. Rev.* 2005;**26**:155-162
7. Işıldak M, Güven SG, Gürlek A. Metabolik sendrom ve insülin direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; **35**: 96-99
8. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;**37**:1595–607.
9. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; **14**: 173–94.
10. Day C. Metabolic syndrome or what you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;**4**:32–8.
11. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI ve ark. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;**109**:433–8.

12. Calle EE, Rodriguez C, Walker–Thurmond K ve ark. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;**348**:1625–38.
13. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA ve ark. The continuing increase of diabetes in the US. *Diabetes Care.* 2001; **24**:412.
14. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG ve ark. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet.* 2008;**371**:1927–35.
15. Morrison JA, Friedman LA, Wang P et al. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr.* 2008;**152**:201–6.
16. Muntner P, Srinivasan S, Menke A et al. Impact of childhood metabolic syndrome components on the risk of elevated uric acid in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci.* 2008;**335**:332–7.
17. Butte NF, Comuzzie AG, Cole SA et al. Quantitative genetic analysis of the metabolic syndrome in Hispanic children. *Pediatr Res.* 2005;**58**:1243–8.
18. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;**91**:4287–94.
19. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;**91**:492–7.
20. Waters KA, Sitha S, O’Brien LM et al. Follow-up on metabolic markers in children treated for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;**174**:455–60.
21. De Ferranti SD, Osganian SK. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;**4**:285–96.
22. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;**15**:539–553.

23. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002;**28**:364–376.
24. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;**285**:2486–2497.
25. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;**9**:237–252.
26. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;**112**:2735–2752.
27. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; **23**(5): 469-80.
28. van Waas M, Neggers SJ, van der Lelij AJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. The Metabolic Syndrome in Adult Survivors of Childhood Cancer, a Review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 ; **32**(3): 171-9.
29. Grundy SM. Does the metabolic syndrome exist? *Diabetes Care.* 2006;**29**:1689–1692. (discussion 93-6).
30. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA.* 1998; **280**:1843–1848.
31. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes.* 1985; **34**: 1055–1058.
32. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2004; **53**: 2087–2094.
33. Fonseca VA. The metabolic syndrome, hyperlipidemia and insulin resistance. *Clinical Cornerstone.* 2005; **7**: 61–72.

34. Meadows AT. Pediatric cancer survivors: past history and future challenges. *Curr Probl Cancer*. 2003; **27**: 112–126.
35. Lowas S, Malempati S, Marks D. Body Mass Index Predicts Insulin Resistance in Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 ; **53**(1): 58-63.
36. Birkebaek NH, Fisker S, Clausen N et al. Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med PediatrOncol*. 1998;**30** : 351–356.
37. Didi M, Didcock E, Davies HA et al. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr*. 1995; **127**: 63–67.
38. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A et al. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J PediatrHematol Oncol*. 2005; **27**: 499–501.
39. Meacham LR, Gurney JG, Mertens AC et al. Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancers: a report of the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*.2005;**103**:1730–1739
40. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2003; **21**: 1359–1365.
41. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; **25**: 1183–1189.
42. Reilly JJ, Ventham JC, Newell J et al. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Obes*. 2000; **24**: 1537–1541.
43. Schell MJ, Ochs JJ, Schriock EA et al. A method of predicting adult height and obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1992; **10**: 128–133.
44. Sklar CA, Mertens AC, Walter A et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *MedPediatr Oncol*. 2000; **35**: 91–95.

45. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC et al. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2005; **45**: 881–891.
46. Dalton VMK, Rue M, Lewis B et al. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. *J Clin Oncol*. 2003; **21**: 2953–2960.
47. Gofman I, Ducore J . Risk factors for the development of obesity in children surviving ALL and NHL. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 ; **31**(2): 101-7.
48. Van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega AC, Hahlen K et al. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res* 1995; **38**: 86–90.
49. Shaw MP, Bath LE, Duff J et al. Obesity in leukemia survivors: The familial contribution. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; **17**: 231–237.
50. Talvensaaari KK, Lanning M, Tapanainen P et al. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 3051–3055.
51. Warner JT, Evans WD, Webb DK et al. Body composition of long term survivors of acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* 2002; **38**: 165–172.
52. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; **23**: 424–430.
53. Jarfelt M, Lannering B, Bosaeus I et al. Body composition in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol* 2005; **153**: 81–89.
54. Link K, Moell C, Garwicz S et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 5003–5012.
55. Molnar D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; **28**: S70–S74.
56. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 2526–2539.

57. MacArthur AC, Spinelli JJ, Rogers PC et al. Mortality among 5-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence in British Columbia, Canada. *Pediatric Blood Cancer*. 2007; **48**: 460–467.
58. Davies HA, Didcock E, Didi M, Ogilvy-Stuart A, Wales JK, Shalet SM. Growth, puberty and obesity after treatment for leukaemia. *Acta Paediatr Suppl*. 1995 ; **411**: 45-50
59. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS et al. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clinical Endocrinol Metabol*. 2006; **91**: 4401–4407.
60. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L et al. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone marrow transplantation in childhood. *Lancet*. 2000; **356**: 993–997.
61. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006; **107**: 1303–1312.
62. Trimis G, Moschovi M, Papassotiriou I, et al. Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; **29**: 309–314.
63. Hoffman KE, Derdak J, Bernstein D, et al. Metabolic syndrome traits in long-term survivors of pediatric sarcoma. *Pediatric Blood Cancer*. 2008; **50**: 341–346.
64. Taskinen M, Lipsanen-Nyman M, Tiitinen A, et al. Insufficient growth hormone secretion is associated with metabolic syndrome after allogeneic stem cell transplantation in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; **29**: 529–534.
65. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2000; **85**: 3227–3232.

66. Perkins JL, Kunin-Batson AS, Youngren NM, et al. Longterm follow-up of children who underwent hematopoietic cell transplant (HCT) for AML or ALL at less than 3 years of age. *Pediatric Blood Cancer*. 2007; **49**: 958–963.
67. Brennan BM, Rahim A, Blum WF, et al. Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; **50** :163–169.
68. Heikens J, Ubbink MC, van der Pal HP, et al. Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. *Cancer*. 2000; **88**: 2116–2121.
69. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, et al. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 1997; **82**: 2423–2428.
70. Binnerts A, Deurenberg P, Swart GR, et al. Body composition in growth hormone-deficient adults. *Amer J Clin Nutrition*. 1992; **55**: 918–923.
71. de Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, et al. Serum lipid levels in growth hormone-deficient men. *Metabolism*. 1994; **43**: 199–203.
72. Angelin B, Olivecrona H, Ericsson S, et al. Growth hormone and low-density lipoproteins. *Acta Endocrinologica*. 1993; **128**(suppl 2):26–28.
73. Eden S, Wiklund O, Oscarsson J, et al. Growth hormone treatment of growth hormone-deficient adults results in a marked increase in Lp(a) and HDL cholesterol concentrations. *Arterioscler Thromb*. 1993; **13**: 296–301.
74. Johansson JO, Fowelin J, Landin K, et al. Growth hormone deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism: Clinical Exptl*. 1995; **44**: 1126–1129.
75. Roman J, Villaizan CJ, Garcia-Foncillas J, et al. Chemotherapy- induced growth hormone deficiency in children with cancer. *Medical Pediatric Oncol*. 1995; **25**: 90–95.
76. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Eng J Med*. 2006; **355**: 1572–1582.
77. Warner JT, Bell W, Webb DK, et al. Daily energy expenditure and physical activity in survivors of childhood malignancy. *Pediatric Res*. 1998; **43**: 607–613.

78. Reilly JJ, Ventham JC, Ralston JM, et al. Reduced energy expenditure in preobese children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Res.* 1998; **44**: 557–562.
79. Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nature Rev.* 2006; **5**: 295–309.
80. Russell-Jones DL, Watts GF, Weissberger A, et al. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients. *Clinical Endocrinol.* 1994; **41**: 345–450.
81. Batsis JA, Nieto-Martinez RE, Lopez-Jimenez F. Metabolic syndrome: from global epidemiology to individualized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; **82**: 509–524.
82. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**: 412–419, 1985
83. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M ve ark. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2005 ; **115**(4): e500-3.
84. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, de Matos HJ, Borges MA, Bordallo MA. [Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 ; **52**(9): 1466-73.
85. Zurakowski D, Di Canzio J, Majzoub JA. Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine, thyrotropin, and free thyroxine. *Clin Chem.* 1999 ; **45**(7): 1087-91.
86. Bereket A. Turan S. ve ark. Serum IGF-I and IGFBP-3 Levels of Turkish Children during Childhood and Adolescence: Establishment of Reference Ranges with Emphasis on Puberty. *Horm Res.* 2006; **65**: 96–105
87. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010 ; 33 Suppl **1**: S62-9.

88. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 ; 26 Suppl 1: S5-20.
89. Maffeis C, Pinelli L, Brambilla P, Banzato C, Valzolgher L, Ulmi D ve ark. Fasting plasma glucose (FPG) and the risk of impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 ; **18**(7): 1437-42.
90. Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; **44**:291–303
91. Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; **45**:13–23
92. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes*. 1999 ; **48**(10): 2039-44
93. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001 ; **50**(11): 2444-50.
94. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) BMI for children and Teens. National Health and Nutrition Examination Survey. www.cdc.gov/growthcharts.
95. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; **51**: 1-14
96. Hatipoğlu N, Oztürk A, Mazıcıoğlu MM, Kurtoğlu S, Seyhan S, Lokoğlu F. Waist circumference percentiles for 7- to 17-year-old Turkish children and adolescents *Eur J Pediatr* (2008) **167**: 383–389
97. Mehnert H. [Diabetes mellitus 1980. Report of a WHO committee] *Dtsch Med Wochenschr*. 1980 ; **105**(48): 1665-7
98. Reaven GM, Chen YD, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D, Polonsky KS Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 ; **76**(1): 44-8.

99. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S ve ark. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report *Pediatr Diabetes*. 2007 ; **8**(5): 299-306.
100. Florin TA, Fryer GE, Miyoshi T, Weitzman M, Mertens AC, Hudson MM ve ark. Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 ; **16**(7): 1356-63.
101. Asner S, Ammann RA, Ozsahin H, Beck-Popovic M, von der Weid NX. Obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 ;**51**(1):118-22
102. Hawkins MM, Kingston JE, Kinnier Wilson LM. Late deaths after treatment for childhood cancer *Arch Dis Child*. 1990 ; **65**(12): 1356-63.
103. Nicholson HS, Fears TR, Byrne J. Death during adulthood in survivors of childhood and adolescent cancer. *Cancer*. 1994 ; **73**(12): 3094-102.
104. Pakakasama S, Veerakul G, Sosothikul D, Chainansamit SO, Laosombat V, Thanarattanakorn P ve ark. Late effects in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a study from Thai Pediatric Oncology Group *Int J Hematol*. 2010 ; **91**(5): 850-4.
105. Etiler N, Cizmecioglu FM, Hatun S, Hamzaoglu O. Nutritional status of students in Kocaeli, Turkey: A population-based study *Pediatr Int*. 2011 ; **53**(2): 231-5.
106. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, Meacham LR, Mertens AC, Stovall MA Longitudinal changes in obesity and body mass index among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2008 ;**26**(28):4639-45.
107. Marchese VG, Chiarello LA, Lange BJ Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia *Pediatr Blood Cancer*. 2004 ;**42**(2):127-33
108. Tillmann V, Darlington AS, Eiser C, Bishop NJ, Davies HA. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone*

- Miner Res.* 2002 ;**17**(6):1073-80.
109. Roemmich JN, Clark PA, Walter K, Patrie J, Weltman A, Rogol AD. Pubertal alterations in growth and body composition. V. Energy expenditure, adiposity, and fat distribution. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 ; **279**(6): E1426-36.
110. van Brussel M, Takken T, Lucia A, van der Net J, Helders PJ. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia.* 2005 ; **19**(1): 13-7.
111. Thornton J. Overcoming 'protected child syndrome': kids, exercise, and chronic illness. *Phys Sportsmed.* 1997 ; **25**(11): 97-100.
112. Mayer EI, Reuter M, Dopfer RE, Ranke MB. Energy expenditure, energy intake and prevalence of obesity after therapy for acute lymphoblastic leukemia during childhood. *Horm Res.* 2000; **53**(4): 193-9.
113. Hovi L, Era P, Rautonen J, et al. Impaired muscle strength in female adolescents and young adults surviving leukemia in childhood. *Cancer* 1993; **72**: 276-281.
114. Gocha Marchese V, Chiarello LA, Lange BJ. Strength and functional mobility in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2003; **40**: 230–232.
115. Wright MJ, Halton JM, Martin RF, et al. Long-term gross motor performance following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1998; **31**: 86–90.
116. Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Sönksen PH. Skeletal muscle performance in adults with growth hormone deficiency *Horm Res.* 1990; 33 Suppl 4: 55-60.
117. Cuneo RC, Wallace JD. Skeletal and cardiac muscle in adults with growth hormone deficiency *Front Horm Res.* 2005; **33**: 121-45.
118. Hoos MB, Westerterp KR, Kuipers H, Schuwirth L, Gerver WJ. Physical activity as measured by accelerometry in children receiving growth hormone. *Acta Paediatr.* 2004 ; **93**(10): 1307-11.
119. Heath JA, Ramzy JM, Donath SM. Physical activity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Paediatr Child Health.* 2010 ;

- 46(4): 149-53.
120. Birkebaek NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 1998 ; **79**(2): 161-4.
121. Craig F, Leiper AD, Stanhope R, Brain C, Meller ST, Nussey SS. Sexually dimorphic and radiation dose dependent effect of cranial irradiation on body mass index. *Arch Dis Child*. 1999 ; **81**(6): 500-4.
122. Odame I, Reilly JJ, Gibson BE, Donaldson MD. Patterns of obesity in boys and girls after treatment for acute lymphoblastic leukaemia *Arch Dis Child*. 1994 ; **71**(2): 147-9.
123. Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friedman DL. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 ; **56**(3): 372-8.
124. Surapolchai P, Hongeng S, Mahachoklertwattana P, Pakakasama S, Winaichatsak A, Wisanuyothin N ve ark. Impaired glucose tolerance and insulin resistance in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: prevalence and risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 ; **32**(5): 383-9.
125. Geenen MM, Bakker PJ, Kremer LC, Kastelein JJ, van Leeuwen FE. Increased prevalence of risk factors for cardiovascular disease in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia and Wilms tumor treated with radiotherapy *Pediatr Blood Cancer*. 2010 ; **55**(4): 690-7.
126. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Müller J, Mølgaard C. Degree of fatness after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 ; **84**(12): 4591-6.
127. Hacıhamdioğlu B, Okutan V, Yozgat Y, Yildirim D, Kocaoğlu M, Lenk MK ve ark. Abdominal obesity is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in obese children *Turk J Pediatr*. 2011 ; **53**(1): 48-54.
128. Schiel R, Beltschikow W, Radón S, Kramer G, Perenthaler T, Stein G. Increased carotid intima-media thickness and associations with

cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents. *Eur J Med Res.* 2007 30; **12**(10): 503-8.

129. Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friedman DL. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 ; **56**(3): 372-8.
130. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: a target to prevent disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; **4**(4): 825-36.
131. Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M ve ark. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr.* 1993 ; **123**(1): 59-64.
132. Hokken-Koelega AC, van Doorn JW, Hählen K, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Long-term effects of treatment for acute lymphoblastic leukemia with and without cranial irradiation on growth and puberty: a comparative study. *Pediatr Res.* 1993 ; **33**(6): 577-82.
133. Katz JA, Pollock BH, Jacaruso D, Morad A. Final attained height in patients successfully treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 1993 ; **123**(4): 546-52.
134. Brennan BM, Rahim A, Mackie EM, Eden OB, Shalet SM. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 ; **48**(6): 777-83.
135. Haddy TB, Mosher RB, Nunez SB, Reaman GH. Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation. *Pediatr Blood Cancer.* 2006 ; **46**(2): 258-61.
136. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D ve ark. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 ; **83**(2): 382-95.

137. Shalet SM, Beardwell CG, Twomey JA, Jones PH, Pearson D. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. *J Pediatr.* 1977 ; **90**(6): 920-3.
138. Lando A, Holm K, Nysom K, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Petersen JH ve ark. Thyroid function in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: the significance of prophylactic cranial irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 ; **55**(1): 21-5.
139. Madanat LM, Lähteenmäki PM, Alin J, Salmi TT. The natural history of thyroid function abnormalities after treatment for childhood cancer. *Eur J Cancer.* 2007 ; **43**(7): 1161-70.
140. Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001 ; **30**(2): 245-64.
141. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH ve ark. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management *JAMA.* 2004 ; **291**(2): 228-38.
142. Razvi S, Weaver JU, Pearce SH. Subclinical thyroid disorders: significance and clinical impact. *J Clin Pathol.* 2010 ; **63**(5): 379-86.
143. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP ve ark. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010 ; **304**(12): 1365-74.
144. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy *Eur J Endocrinol.* 2011 ; **164**(3): 317-23.
145. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, Mertens AC, Langer EK, Kiffmeyer WR ve ark. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2004 ; **22**(17): 3558-62.
146. Ross JA. Genetic susceptibility and body mass in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 ; **48**(7): 731-5.
147. Argüelles B, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Argente J. Modifications of growth velocity and the insulin-like growth factor system in children with

- acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ;**85**(11):4087-92.
148. Bar-On E, Beckwith JB, Odom LF, Eilert RE. Effect of chemotherapy on human growth plate. *J Pediatr Orthop.* 1993 Mar-Apr; **13**(2): 220-4.
149. Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trussell R ve ark. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature.* 2001 ; **414**(6859): 34-5.
150. Dubern B, Clément K, Pelloux V, Froguel P, Girardet JP, Guy-Grand B ve ark. Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone genes in severely obese children. *J Pediatr.* 2001; **139**(2): 204-9.
151. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2001; **48**(4): 909-30.
152. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003 ; **348**(12): 1085-95.
153. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol.* 2000; **21**(3): 263-307.