

T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEDAVİ SONRASI REMİSYONDA OLAN ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ
VE LENFOMA HASTALARINDA OBEZİTE VE METABOLİK
SENDROM SIKLIĞI İLE KLİNİK VE LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdurrahman ALAÇAM

SAMSUN - 2017

T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEDAVİ SONRASI REMİSYONDA OLAN ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİ
VE LENFOMA HASTALARINDA OBEZİTE VE METABOLİK
SENDROM SIKLIĞI İLE KLİNİK VE LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdurrahman ALAÇAM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR

SAMSUN - 2017

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübesiyle bana yardımcı olan, özveri ile çalışmanın ne demek olduğunu öğrendiğim saygıdeğer tez danışmanı hocam, bölüm başkanımız, Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR' e, tez konumun seçimi ve planlanmasında büyük emekleri olan mütevaziliğiyle desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Murat Elli' ye, bu süreç boyunca engin bilgisi ile bakış açımı değiştirerek bana yardım eden sayın hocam Prof. Dr. Cengiz KARA' ya, çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük katkıları olan tüm hocalarıma, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ve sağlık personeline en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda büyük emek harcayan, maddi manevi desteklerini hiç esirgemeyen; annem, babam ve kardeşlerime, her zaman destek olan ve sevgisini hep yanımda hissettiğim değerli eşim Dr.Fatma Alaçam' a ve asistanlık sürecim boyunca en büyük güçkaynağım olan oğullarım Ekrem ve Eren 'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Abdurrahman ALAÇAM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çocukluk Çağı Kanserleri.....	3
2.2. Çocukluk Çağı Lösemileri.....	11
2.3. Çocukluk Çağı Lenfomaları.....	22
2.4. Çocukluk Çağı Lösemi-Lenfoma Tedavisinin Geç Etkileri.....	37
2.5. Obezite.....	46
2.6. Metabolik Sendrom.....	55
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	67
3.1. Hastaların Tanımlanması.....	67
3.2. Antropometrik Ölçümler.....	68
3.3. Laboratuvar Yöntemler.....	68
3.4. Obezite ve Metabolik Sendrom Tanımlanması.....	69
3.5. İstatistiksel Analiz.....	69
4. BULGULAR.....	70
5. TARTIŞMA.....	88
6. SONUÇ.....	105
7. KAYNAKLAR.....	108

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABHL	Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma
ABVD	Doksorubisin, Bleomisin, Vinkristin, Dakarbazin
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Miyeloid Lösemi
BH	Büyüme Hormonu
BKO	Bel Kalça Oranı
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CD	Cluster of Differentiation
COPP	Siklofosamid, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon
DBBHL	Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DİK	Disemine İntravasküler Koagülasyon
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FAB	French-American-British sınıflaması
HDL	Hodgkin dışı lenfoma
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	Hodgkin lenfoma
HLA	İnsan Lökosit Antijen
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance
HT	Hipertansiyon
ICCC	International Classification of Childhood Cancer
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IUGR	İntrauterin Büyüme Geriliği
JMML	Juvenil Miyelomonositik Lösemi
KHL	Klasik Hodgkin Lenfoma
KHN	Kök Hücre Nakli
KML	Kronik miyeloid lösemi
KRT	Kranial RT
KT	Kemoterapi
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDH	Laktik Dehidrogenaz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MetS	Metabolik Sendrom
MIC	Morfoloji, immünofenotip ve sitogenetik sınıflaması
NCEP ATPIII	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NLPHL	Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma
NLZHL	Nodüler Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAS	Periyodik-Asit-Schiff
PCOS	Polikistik Over Sendromu
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PNET	Primer nöroendokrin tümör
REAL	Revised European-American Lenfoma
RT	Radyoterapi
SSS	Santral sinir sistemi
TG	Trigliserit
TVI	Tüm Vücut Işınlama
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflaması.....	4
Tablo 2. Artmış çocukluk çağı kanseri riski ile ilişkili kalıtsal/genetik sendromlar	6
Tablo 3. Çocukluk çağı kanserlerinin sık görülen belirti ve bulguları	8
Tablo 4. ALL hastalarında sık görülen klinik ve laboratuvar bulgular	14
Tablo 5. Çocukluk Çağı Lösemilerinde Sınıflama.....	15
Tablo 6. Lösemide French-American-British (FAB) sınıflaması	16
Tablo 7. Akut lösemilerde sitokimyasal boyanma özellikleri.....	17
Tablo 8. MIC sınıflaması.....	18
Tablo 9. ALL’de Risk Sınıflama Sistemi ve 5 yıllık olaysız sağkalım oranları.....	19
Tablo 10. Çocuklarda AML’de prognostik kriterler.....	20
Tablo 11. WHO sınıflaması.....	23
Tablo 12. HL’da immünohistokimyasal bulgular.....	25
Tablo 13. HL’da Ann Arbor sınıflamasında Costwold Modifikasyonu.....	28
Tablo 14. Hodgkin Dışı Lenfomada Working Formulation.....	31
Tablo 15. Hodgkin Dışı Lenfomada WHO/REAL Sınıflandırılması.....	32
Tablo 16. St. Jude evreleme sistemi.....	35
Tablo 17. HDL’de prognostik faktörler.....	36
Tablo 18. Kanseri tedavisi ile ilişkili geç etkiler.....	40
Tablo 19. Obezite komplikasyonları	52
Tablo 20. Çocukluk Yaşam Dönemlerine Göre Obeziteden Korumaya Yönelik Girişimler ve Öneriler.....	53
Tablo 21. Metabolik sendrom NCEP ATP III tanı kriterleri.....	59
Tablo 22. WHO metabolik sendrom kriterleri.....	59
Tablo 23. IDF MetS tanı kriterleri.....	60
Tablo 24. Katılımcıların genel demografik özellikleri.....	70
Tablo 25. Katılımcıların antropometrik ölçümleri.....	71
Tablo 26. Tanı özellikleri.....	74
Tablo 27. Tedavi özellikleri ve tedavi sonu ölçümler.....	75
Tablo 28. Biyokimyasal değerler.....	76
Tablo 29. Antropometrik ölçümlerin zamanla değişimi.....	77
Tablo 30. Obezite ve metabolik sendrom parametreleri.....	78
Tablo 31. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri.....	79
Tablo 32. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların antropometrik özellikleri.....	80
Tablo 33. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların yaşam tarzı özellikleri.....	82
Tablo 34. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların aile öyküleri.....	83
Tablo 35. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların tanı özellikleri.....	84
Tablo 36. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların tedavi özellikleri.....	85
Tablo 37. Metabolik sendrom parametrelerinin radyoterapi ile ilişkileri.....	86
Tablo 38. Tanı yaşına göre insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom oranları.....	86
Tablo 39. Tanı anındaki VKİ göre insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom oranları.....	87

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Çocukluk çağında görülen kanserlerin sıklık sırasına göre dağılımı.....	5
Şekil 2. Farklı kanser türlerinde 5-yıllık sağkalım sürelerindeki gelişmeler	9
Şekil 3. 2-5 yaş arası ABD’li çocuklarda zaman içindeki çocukluk çağı obezite trendleri....	54
Şekil 4. Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı.....	70
Şekil 5. Katılımcıların temel antropometrik ölçümleri.....	72
Şekil 6. Yaşam tarzı ve sosyal özelliklerin dağılımları.....	72
Şekil 7. Aile öyküsü özelliklerin dağılımları.....	73
Şekil 8. Tanı ve VKİ dağılımı.....	74
Şekil 9. Tedavi özelliklerinin dağılımı.....	75
Şekil 10. Biyokimyasal özelliklerinin dağılımı.....	76
Şekil 11. Antropometrik ölçümlerin zamanla değişimi.....	77
Şekil 12. Metabolik sendrom parametrelerinin cinsiyetlere göre dağılımı.....	78
Şekil 13. Metabolik sendrom varlığına göre demografik özellikler.....	79
Şekil 14. Metabolik sendrom varlığına göre antropometrik ölçümler.....	81
Şekil 15. Metabolik sendrom varlığına göre yaşam tarzı özellikleri.....	82
Şekil 16. Metabolik sendrom varlığına göre aile öyküleri.....	83
Şekil 17. Metabolik sendrom varlığına göre tanı özellikleri.....	84
Şekil 18. Metabolik sendrom varlığına göre tedavi özellikleri.....	85

ÖZET

Kapsam: Lenforetiküler sistem malignitesi olan hastalarda tedavi sonrasında sağkalım oranlarının artışına bağlı olarak, hastaların almış oldukları tedavilerin uzun dönemli etkileri hakkında giderek artan miktarda bilgi edinilmektedir. Hastaların malignite tedavilerinin iyi bilinen uzun dönemli yan etkileri arasında hipertansiyon, dislipidemi, bozulmuş glikoz metabolizması ve obezite yer almaktadır. Çocukluk çağında lösemi-lenfoma tedavisi görmüş hastalarda mevcut olan ve yukarıda çerçevenmiş riskler kapsamında bu çalışmanın amacı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı alan ve tedavi sonrası remisyonda olan lösemi-lenfomalı çocuklardaki obezite ve metabolik sendromun sıklığı ile klinik özelliklerin belirlenmesidir.

Yöntem: Çalışma 2000-2012 tarihleri arasında tanı alıp Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bölümlerinde takip edilen ve tüm tedavilerini tamamlamalarının üzerinden en az 2 yıl geçmiş olan lösemi-lenfoma hastaları ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmada toplam 89 hastaya (45 erkek, 44 kız) ait veriler değerlendirildi. Ortalama yaşları 14,7 idi. Hastaların %77,5'i ALL, %11,2'si AML ve %11,2'si lenfoma idi ve ortalama tanı yaşı 7,5 yıl saptandı. Hastaların %46'sının RT, %7'sinin cerrahi ve %2,2'sinin KHN geçirdikleri görüldü. Ortalama tedavi süreleri 2,4 yıl, tedaviden sonra geçen süre ise 4,9 yıl idi. Hastaların %20'sinin obez, %13,5'nin fazla kilolu ve %36'sının abdominal obez olduğu görüldü. Tanı, tedavi sonu ve çalışma anı karşılaştırıldığında obezite / fazla kilolukta istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. Hastaların %15,7'sinde HT, %15'inde hiperglisemi, %35'inde insülin direnci, %30'unda HDL düşüklüğü ve %10'unda trigliserit yüksekliği tespit edildi. Bunlar kollektif olarak değerlendirildiğinde ise MetS oranı %18 olarak belirlendi, bu oran erkeklerde %24 ve kızlarda %11 idi. MetS olan olgularımızda ailede HT , dislipidemi ve KVS hastalığı varlığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ve fiziksel aktivitesi yetersiz olanlarda MetS' da anlamlı artış olduğu tespit edildi. Hastaların cinsiyet, tanı, tanı yaşı, tedavi türü, tedavi süresi, tanı obezitesi oranı parametrelerindeki değişikliklerinin MetS varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir katkıda bulunmadığı görüldü.

Sonuç: Lösemi-lenfomalı çocuklarda MetS sıklığı toplum sıklığından yüksektir. Bu çocuklarda artmış obezite ve MetS riski tedavi başıyla başlamakta ve zamanla yükselmektedir. Fiziksel aktivite yetersizliği ve pozitif aile hikayesi bu riski arttırmaktadır. Çalışmada değerlendirilen hastaların daha uzun süreli takipleri sonucunda daha net bir sonuç elde etmek mümkün olabilecektir.

ABSTRACT

Background: The survival of patients with lymphoreticular system malignancies are increasing with the advances in the treatment methods, and more information about the long-term effects of these treatments are being reported. Well-known long-term side effects of these treatments include hypertension, dyslipidemia, impaired glucose metabolism, and obesity. The aim of this study is determining the frequency and clinical characteristics of obesity and metabolic syndrome in patients who had been diagnosed and treated with leukemia and lymphomas at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Oncology and Pediatric Hematology.

Method: Study was conducted with patients who had been diagnosed and treated with leukemia and lymphomas at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Departments of Pediatric Oncology and Pediatric Hematology between 2000 and 2012, and who had at least 2 years after completing the full treatment schedule.

Results: A total of 89 patients included in the study. 45 (50.6%) were boys, 44 (49.4%) were girls, mean age was 14.7 years. 77.5% had ALL, 11.2% had AML, 11.2% had lymphoma, mean age of diagnosis was 7.5 years. 46% had radiotherapy, 7% had surgery, and 2.2% had bone-marrow transplantation. Mean duration of treatment 2.4 years, and mean duration after treatment was 4.9 years. 20% of patients were obese, and 13.5% were overweight. 36% had abdominal obesity according to waist circumference measurements. The increases in the rates of obesity and overweight was statistically significant. 15.7% of patients had hypertension, 15% had hyperglycemia, 35% had insulin resistance, 30% had low HDL, and 10% had high triglyceride levels. When these risk factors are assessed collectively, 18% of patients had metabolic syndrome, and the rates were 24% and 11% for boys and girls, respectively. We found that in our cases with MetS, the presence of HT, dyslipidemia and CVD disease was statistically significantly higher in the family and a significant increase in MetS when the physical activity was insufficient. It was observed that the changes in the parameters of gender, diagnosis, age of diagnosis, type of treatment, duration of treatment, and the rate of obesity of the patients were not statistically significant in terms of MetS presence.

Conclusion: In children with leukemia-lymphoma, the MetS frequency is higher than the community frequency. The increased risk of obesity and MetS in these children is beginning to cure and gradually increase over time. Physical activity inadequacy and positive family story increase this risk. It may be possible to obtain a clearer result as a result of longer follow-up of the patients evaluated in the study.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi ve lenfoma geçiren hastaların sağkalımlarında özellikle son birkaç dekad içinde önemli avantajlar elde edilmiştir. Hâlihazırda kanserden iyileşeli uzun süre geçirmiş olan hastaların sayıları giderek artmaktadır ve bu hastaların beş yıllık sağkalımları çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerde (ALL) %89'u, çocukluk çağı akut miyeloid lösemilerinde (AML) %61'i, çocukluk çağı Hodgkin lenfomalarında (HL) %96'yı ve çocukluk çağı Hodgkin dışı lenfomalarda (HDL) %87'yi bulmuştur [1]. 2010 yılı itibariyle Amerika Birleşik Devletleri'nde kanserden iyileşmiş olan 11,9 milyon kişi bulunduğu, bunların da yaklaşık olarak 952,000'inin (%8) lenforetiküler sistem malignitelerden iyileşmiş kişiler olduğu tahmin edilmektedir [2].

Lenforetiküler sistem malignitesi olan hastalarda tedavi sonrasında sağkalım oranlarının artışına bağlı olarak, hastaların almış oldukları tedavilerin uzun dönemli etkileri hakkında giderek artan miktarda bilgi edinilmektedir. Hasta sonuçlarında elde edilen bu ilerlemeler, sağkalım avantajı elde edilmesini sağlayan tedavilerin uzun dönemli morbidite ve mortalite sonuçlarının da dikkatli şekilde değerlendirilmesi gerekliliğini gündeme getirmiştir. Kanserden kurtulan kişilerin bu uzun dönemli sonuçları birçok çalışmada değerlendirilmiştir [3-6]. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre, kanserden kurtulan kişilerde uzun dönemde hastalığa ya da tedaviye spesifik riskler ya da advers olaylar görülebilmekte, bunların arasında prematür ölümler, sekonder neoplaziler, organ disfonksiyonları, büyüme geriliği, fertilité kaybı, entelektüel fonksiyonlarda azalma ve yaşam kalitesi kayıpları yer almaktadır. Hastaların malignite tedavilerinin iyi bilinen uzun dönemli yan etkileri arasında hipertansiyon (HT), dislipidemi, bozulmuş glikoz metabolizması ve obezite yer almaktadır [7-10]. Kanserden kurtulan hastalarda özellikle kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin arttığı bilinmektedir [11]. Çocukluk Çağı Kanserinden Kurtulanlar Çalışması'nda (The Childhood Cancer Survivor Study) kanserden kurtulalı uzun süre geçmiş olan kişilerde kardiyak olaylara bağlı olarak ölme olasılığının standart nüfusa göre 8,2 kat daha yüksek olduğu ve bu kişilerin sağlıklı kardeşlerine göre daha fazla oranda koroner arter hastalığı (RR=10,4) ve serebrovasküler olay (RR=9,3) geçirdikleri bildirilmiştir [3].

Bu konuda yapılmış bazı çalışmalarda hematolojik maligniteden kurtulmuş kişilerin metabolik sendrom (MetS) gelişimi yönünden bir yatkınlıkları olduğuna dair bulgular bildirilmiştir. MetS, birbirleri ile ilişkili risk faktörleri olan yüksek kan basıncı, geniş bel çevresi, yüksek trigliserit, düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve KVH ile tip 2 diyabet riskini artırdığı bilinen bozulmuş glikoz toleransının bir araya gelerek oluşturduğu klinik bir tablodur [150].

Çocukluk çağında lösemi-lenfoma tedavisi görmüş hastalarda mevcut olan ve yukarıda çerçevelenmiş riskler kapsamında bu çalışmanın amacı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji ve Çocuk Hematoloji Bilim Dallarında tanı alan ve tedavi sonrası remisyonda olan lösemi-lenfomalı çocuklardaki obezite ve MetS'un sıklığı ile klinik özelliklerin belirlenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Kanseri

Kanser günümüz dünyasında hem tanı hem tedavi alanındaki birçok gelişmeye rağmen halen her yaş, her etnik grup ve her düzeyde sosyoekonomik topluluk için önemli bir sağlık problemi ve mortalite nedeni olarak karşımızda durmaktadır. Çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olup, 15 yaş ve altındaki çocuklarda 1/7000 oranında insidans bildirilmektedir. Erişkinlerde solid tümörler ağırlıklı görülürken, çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %40'ını lösemi ve lenfoma gibi lenforetiküler sistem malignansileri oluşturur [14-16]. Her yıl Türkiye'de yaklaşık 2500, dünyada yaklaşık 250.000 ebeveyn "Çocuğunuzda kanser var." cümlesi duymaktadır. Tıp alanındaki gelişmelere rağmen her yıl yeni teşhis edilen vakaların sayısı yaklaşık 20 yıldır düşüş göstermemiştir [2,17].

Çocukluk çağı kanserleri tüm yaş grupları içinde kanserlerin sadece %4'ünü oluşturur [17]. Bununla birlikte, çocukluk çağı kanserlerinde tedavi başarısının yüksekliği ve çocukların önündeki beklenen yaşam süresinin uzunluğu; erken ve etkin tedaviyi, en iyi hizmete erişimi, yaşam kalitesini, psikososyal yaklaşımı daha da önemli hale getirir.

2.1.1. Çocukluk Çağı Kanser Türleri ve Sıklıkları

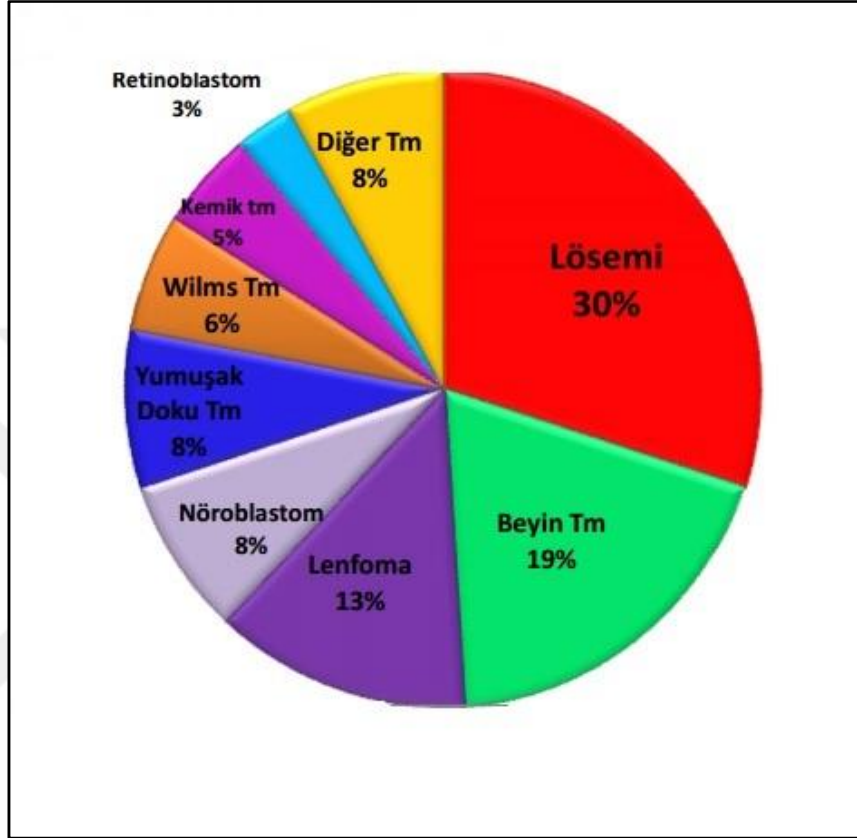
Çocuk kanserleri, Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflaması'na (ICCC-International Classification of Childhood Cancer) göre 12 ana grup altında incelenirler [18].

Tablo 1. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflaması (ICCC, ICDO3/WHO 2008)

1. Lösemi, miyeloproliferatif ve miyelodisplastik hastalıklar
 - ALL-AML-KML ve diğerleri
2. Lenfomalar ve retiküloendotelyal neoplaziler
 - Hodgkin lenfoma-Hodgkin dışı lenfoma
3. Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri (intrakranial ve intraspinal)
 - Astrositom , diğer gliomlar, PNET, Medulloblastom ve diğerleri
4. Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücresi tümörleri
5. Retinoblastom
6. Böbrek tümörleri
 - Wilms tümörü, renal hücreli karsinom ve diğerleri
7. Karaciğer tümörleri
 - Hepatoblastom, hepatosellüler karsinom
8. Kemik tümörleri
 - Osteosarkom, Ewing sarkom
9. Yumuşak doku ve diğer kemik dışı sarkomlar
 - Rabdomyosarkom, fibrosarkom ve diğerleri
10. Germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonadların neoplazileri
11. Diğer malign epitelyal neoplaziler ve malign melanomlar
 - Tiroid karsinomu, malign melanom ve diğerleri
12. Diğer ve tanımlanmamış malign neoplaziler

Kanser insidansları cinsiyet, yaş ve ırksal özelliklere göre değişebilmektedir. Sırasıyla lösemiler, SSS tümörleri ve lenfomalar çocukluk çağında en sık görülen kanser tipleridir. Ülkemizde lenfomalar ikinci sıklıkta görülmektedir [17]. Akut lösemiler tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık olarak üçte birini oluşturmaktadır. Primer beyin ya da SSS tümörleri en yaygın görülen solid kanser tümörleridir. Lenfomalar tüm çocukluk çağı malignansilerinin %10-13 'ünü teşkil etmektedir. En sık görülen abdominal tümörler nöroblastom ve Wilm's tümörü olup, her biri çocukluk çağı kanserlerinin %6-8'ini oluşturmaktadırlar. Kemik tümörleri ve yumuşak doku sarkomları çocukluk çağı kanserlerinin nispeten küçük bir kısmını

oluştururlar. Adölesan hastalarda ise melanom, kemik sarkomları, tiroid kanserleri ve germ hücreli tümörler en sık görülen kanserlerdir. Çocukluk çağı kanserlerinin 0-14 yaşları arasındaki dağılımları Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1. Çocukluk çağında görülen kanserlerin sıklık sırasına göre dağılımı [17]

2.1.2. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Etiyolojisi

Kanser gelişiminde öncül değişikliklerin bir dizi genetik mutasyonun neticesinde hücrelerin proliferasyonunu, diferansiasyonunu ya da ölümünü kontrol altında tutan intrasellüler ve/veya ekstrasellüler sinyallere karşı gerekli ve/veya yeterli yanıtları verememesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunlara örnek olarak tümör baskılayıcı genlerdeki (örn. RB1, p53 veya WT1) mutasyonlar ya da hücrel proto-onkogenlerin (örn. myc veya abl) aktivasyonları verilebilir. Gerekli genetik değişikliklerin miktarları ise malignitenin tipine göre sadece birkaç değişiklikten kompleks bir kaskada varacak boyutlara kadar değişebilir.

Bir çocuğa kanser tanısı konduğu anda ebeveynlerin ilk aklına gelen soru çocuklarında bu hastalığın neden meydana geldiği ve acaba genetik bir geçişin mi buna neden olduğudur. Tablo 2’de özetlenmiş olan bazı iyi bilinen predispozan genetik sendromların dışında net olarak kalıtsal bir komponent içeren pediatrik kanserler çok nadirdir. Benzer şekilde, bu konuda kapsamlı epidemiyolojik çalışmaların yapıyor olmasına rağmen sadece az sayıda çevresel etkenin çocukluk çağı kanserleri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Tablo2. Artmış çocukluk çağı kanseri riski ile ilişkili kalıtsal/genetik sendromlar(*Anazado, O’Brien, 2012*)

Kanser	İlişkili sendrom
Lösemi	Trizomi 21, Bloom sendromu, Fanconi anemisi, Ataksi telenjektazi, Nörofibromatozis, Kostmann sendromu, Klinefelter sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Diamond-Blackfan anemisi, Noonan sendromu
SSS tümörleri	Nörofibromatozis, Tüberözkleroz, Li-Fraumeni sendromu, von Hippel-Lindau sendromu
Lenfoma	İmmünyetmezlik bozuklukları
Wilm's tümörü	Denys-Drash sendromu, Beckwith-Weidemann sendromu, WAGR sendromu
Rabdomiyosarkom	Li-Fraumeni sendromu

WAGR: Wilm's tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler, mental retardasyon

2.1.3. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Tanısı

Çocukluk çağı kanserlerinin semptom ve belirtileri oldukça farklı ve non-spesifik olabilir. Bazen benign hastalıklarda izlenen semptomlarla ortaya çıkabilirler. Bu nedenle pediatri uzmanları benign bulgularla başvuran hastalarda dahi maligniteler yönünden dikkatli davranmalıdır. Klasik bulgulara ek olarak inatçı, açıklanamayan semptom ya da işaretler potansiyel olarak kanseröz veya prekanseröz

durumları gösterebileceği için mutlaka değerlendirilmelidir. Tanısal değerlendirmelerin bir parçası olarak pediatristler ve pediatrik onkologlar muhtemel tanıları aileler ile paylaşmalı ve bu konuda mümkün olduğunca bilgi verici ve hassas davranmalıdır.

Çocuklardaki farklı kanserler spesifik yaşlarda ortaya çıktığı için hekimler hastanın yaşına uygun tanısal işlemleri ve fizik muayeneleri yapmalıdırlar. Nöroblastom, Wilm's tümörü, retinoblastom, hepatoblastom ve rabdomyosarkom gibi tümörleri kapsayan embriyonal tümörler genellikle hayatın ilk iki yılı içinde görülmektedir. Bir ila dört yaşları arasında ALL insidansı pik yapar. Beyin tümörlerinin insidansı da hayatın ilk dekadı içinde pik yapmaktadır. HDL beş yaşından önce nadirdir, ancak sonrasında giderek artan oranda görülür. Adölesan dönemde ise kemik tümörleri, HL, gonadal ve yumuşak doku sarkomları dominansı alır. Bu nedenle infantlarda ve küçük çocuklarda embriyonal ve intraabdominal tümörlere dikkat edilmelidir. Okul öncesi ve erken okul döneminde uygun belirti ve semptomları gösteren çocuklarda lösemi açısından değerlendirme yapılmalıdır. Okul çağı çocukları lenfoma ya da SSS tümörleri ile başvurabilirler. Adölesanlar kemik ve yumuşak doku sarkomları ile gonadal maligniteler açısından, ayrıca da HL açısından değerlendirilmelidir.

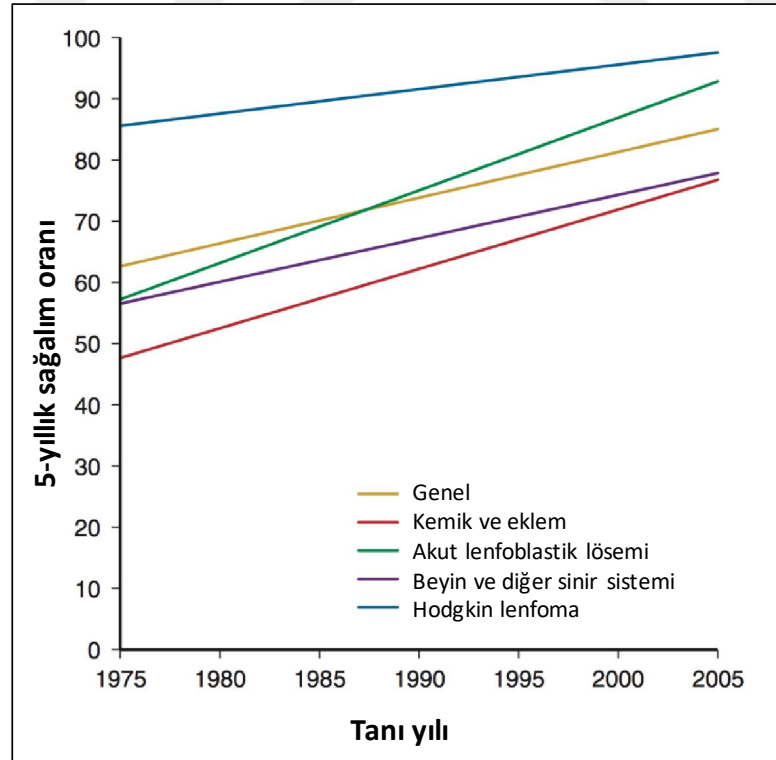
Kanserli çocukların yarısından fazlasında ilk belirti ağrıdır. İnfantlar ve küçük çocuklar ağrıyı tam olarak ifade ve lokalize edemeyebilir. Çocukluk çağında malign hastalıkların tanısında yön gösterici olarak kullanılacak ve en sık görülen belirti ve bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir. Çocukluk çağı kanserlerinin tanısı için fizik muayenedeki bulgular kanserin sistemik veya lokalize olmasına göre farklılıklar gösterir.

Tablo 3. Çocukluk çağı kanserlerinin sık görülen belirti ve bulguları (Nelson, 2016)

Belirti ve Bulgu	Potansiyel Etiyoloji	Olası Onkolojik Tam	
Yapısal/Sistemik	Ateş, inatçı veya tekrarlayan enfeksiyon, nötropeni Nedeni bilinmeyen ateş, kilo kaybı, gece terlemesi Ağrısız LAP Hipertansiyon Yumuşak doku kitlesi	Kemik iliği infiltrasyonu Lenfoma Lenfoma, metastatik solid tümör Renal veya adrenal tümör Lokal veya metastatik tümör	Lösemi, nöroblastom HL, HDL Lösemi, HL, HDL, Burkitt lenfoma, tiroid karsinomu Nöroblastom, feokromasitoma, Wilm's tümörü Ewing sarkomu, osteosarkom, nöroblastom, tiroid karsinomu, rabdomyosarkom, Langerhans hücreli histiyositoz Primer beyin tümörü, metastaz
Nörolojik/Oftalmolojik	Baş ağrısı ve bulantı, görme şikayeti, ataksi, papilödem, kraniyal sinir palsisi Lökore (beyaz pupil) Periorbital ekimoz Miyozis, pitozis, heterokromi Opsoklonus myoklonus, ataksi Eksoftalmi, proptozis	Artmış intrakraniyal basınç Retinal kitle Metastaz Horner sendromu: servikal sempatik sinir basısı Nörotransmitterler, Otoimmünite Orbital tümör	Retinoblastom Nöroblastom Nöroblastom Nöroblastom Rabdomyosarkom, lenfoma, Langerhans hücreli histiyositoz Germ hücreli tümör, HDL, HL
Respiratuvar/Torasik	Öksürük, stridor, pnömoni trakeal-bronşial kompresyon; süperiyor vena kava sendromu Vertebra veya sinir kökü basısı, disfaji	Anterior mediastinal kitle Posterior mediastinal kitle	Nöroblastom, nöroenterik kist
Gastrointestinal	Abdominal kitle Diare	Adrenal, renal veya lenfoid tümör Vazoaktif intestinal polipeptid	Nöroblastom, Wilm's tümörü, lenfoma Nöroblastom, ganglionörom
Hematolojik	Palor, anemi Peteşi, trombositopeni	Kemik iliği infiltrasyonu Kemik iliği infiltrasyonu	Lösemi, nöroblastom Lösemi, nöroblastom
Kas-iskelet	Kemik ağrısı, topallama, artralji	Primer kemik tümörü, kemik metastazı	Osteosarkom, Ewing sarkomu, lösemi, nöroblastom
Endokrin	Diabetes insipidus, galaktore, büyüme geriliği	Hipotalamus veya hipofizin nöroendokrin turulumu	Adenom, kraniyofaringiom, prolaktinoma, Langerhans hücreli histiyositoz

2.1.4. Çocukluk Çağı Kanser Tedavileri: Tarihçe, Yöntemler

1950'lerden önce kansere yakalanan çocuk ve adölesanlar nadiren bu hastalığı atlatabiliyorlardı. Kanseri atlatan hastaların ilk örnekleri HL, sarkom ve Wilms tümörü olan hastalardı ve bu hastalar cerrahi ve yüksek doz geniş alan radyoterapisi ile tedavi edilmiş olan hastalardı [19-22]. Çoklu ajanlı kemoterapi (KT) rejimlerinin 1970'lerin başından itibaren klinik kullanıma girmesi ile en sık görülen çocukluk çağı kanserleri olan akut lösemilerde ve takiben diğer pediatrik kanserlerde dramatik sağkalım avantajları elde edilmeye başlanılmıştır [22]. Bunlar dışında kalan tanı ve klinik takip yöntemlerinde, yoğun bakım müdahalelerinde, kan bankacılığı uygulamalarında, enfeksiyon kontrolünde ve akut toksisite yönetiminde sağlanan ilerlemelerle sağkalım sonuçlarındaki iyileşmeler daha da artış gösterdi. Günümüze gelindiğinde çocukluk çağı kanserlerinde beş yıllık sağkalım oranları %80'in üzerine çıkmış, hatta bazı kanser türlerinde bu oranlar %95'in üzerindedir [23]. (Şekil 2) Günümüzde ABD' de çocukluk çağı kanserlerinden kurtulmuş 300,000'den fazla kişinin bulunduğu ve bu sayının her yıl 10,000 yükseldiği tahmin edilmektedir [24]



Şekil 2. Farklı kanser türlerinde 5-yıllık sağkalım sürelerindeki gelişmeler [2]

Günümüzde çocukluk çağı kanserlerinde uygulanan tedavi seçenekleri ve süreleri bireysel bazda fark göstermekle birlikte, çocuk ve adölesanların tanı yaşına, kanser tipine, evresine ve tümörün spesifik biyolojik farklılıklarına göre değişiklik göstermektedir. Şüpheli malignitesi olan tüm çocuk ve adölesanların en kısa sürede bir pediatrik onkoloji merkezine tanısız işlemler için yönlendirilmeleri oldukça kritiktir. Bu hastalarda uygulanacak tedavi genellikle dört farklı tedavi seçeneğinin kombinasyonu şeklindedir, ancak hala sağkalımı uzatacak yeni tedavi yöntem ve modalitelerinin geliştirilme çalışmaları devam etmektedir. Bu tedavi seçenekleri özetlenecek olursa;

Kemoterapi: Tüm hızlı bölünen kanser hücrelerini öldürmeyi hedefler. Ancak maalesef bu ilaçlar kemik iliği ya da kıl folikülleri gibi normal hücrelerde de yan etkiler oluşturabilmektedir. KT ajanına bağlı olarak ilaçlar intravenöz, oral, intramuskuler ya da intratekal olarak uygulanabilir.

Cerrahi: Bazı tümörler tanı anında çıkarılabilirler. Diğer bazıları ise KT ile çıkarılacak hacim azaltıldıktan sonra cerrahi olarak eksize edilebilirler.

Radyoterapi (RT): Bu yöntemde iyonizan radyasyon kanserli hücreleri kontrol etmek amacıyla tıbbi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bazı tümörler oldukça radyosensitif iken (örn. lenfomalar), osteosarkom gibi diğer bazı tümörler radyosensitif değildir. Nörotoksisite ve geç dönemde nörokognitif bozukluklar, endokrinopatiler, sekonder malignite ve artmış mortalite sıklığı gibi komplikasyonlar nedeniyle RT birçok tedavi protokolünden çıkarılmaya başlanmıştır [26].

Kemik iliği transplantasyonu: Bu tedavi yönteminde KT ve/veya RT kombinasyonu ile birlikte hastalıklı kemik iliği ablasyonu sağlanarak kemik iliği, periferik kan ya da kordon kanından elde edilen kök hücrelerin infüzyonu gerçekleştirilir.

2.2. Çocukluk Çağı Lösemileri

Lösemi normal miyeloid veya lenfoid hematopoezin spesifik bir safhasındaki duraklama ve klonal çoğalma sonucu neoplastik hücrelerin kemik iliği ve diğer dokuları istila etmesi ve periferik kanda birikmesiyle karakterize, etiyojisi tam olarak bilinmeyen ve tedavi edilmediğinde ölümlü sonuçlanan bir hastalık grubudur. İlk kez 1845 yılında İskoçya'dan Bennett ve Almanya'dan Virchow tarafından bildirilmiştir. Farber'in folik asit antagonisti aminopterin kullanmasıyla 1948'de başlayan KT çağından önce sadece destekleyici tedavi ile ALL'de yaşam süresi ortalama 2-4 ay idi. Çocukluk çağında ALL, KT ile tam şifa bulan ilk yaygın kanser şekli olmuştur. Literatürde bildirilen kür sağlanmış ilk lösemi olgusu 1930'da arsenik oksit, RT ve iki kardeşten transfüzyonlarla sağlanan bir yetişkin hastadır [25].

2.2.1. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı kanserleri içinde tüm yeni vakaların %30'unu lösemiler oluşturmaktadır. Akut lösemi çocuklarda en sık görülen malignitedir. ABD'de her yıl 3500 yeni lösemi hastası saptanmaktadır [26]. Türkiye'de beş pediatri merkezinde incelenen toplam 10548 pediatrik malignite vakası arasında lösemiler ilk sırada yer almıştır [27]. ALL ve AML insidansı tüm toplum ele alındığında yaklaşık olarak eşittir. Fakat ALL çocukluk döneminde 5 kat daha sık görülmekteyken, AML erişkin dönemde daha siktir [28-30]. 0-14 yaş arası ALL yıllık insidansı 3-4/100.000, >15 yaşında 1/100.000 bildirilmiştir [29]. Kronik miyeloid lösemi (KML) ve juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) kapsayan kronik lösemiler ise nadirdir ve olguların %5'inden daha azında izlenir.

ALL 3-4 yaşlarda pik yapar [32]. AML'de bir pik dönemi saptanmamış olup, doğumdan on yaşa kadar aynı sıklıkla rastlanılabilmektedir. ALL insidansı farklı ırklar arasında yaklaşık on kat değişkenlik gösterebilir. En düşük oranlar siyah ırkta tespit edilmiştir [29]. Çocukluk çağı ALL olgularında kız erkek oranı 1/1.2 olarak saptanmıştır [33]. Cinsiyet dağılımındaki fark puberte döneminde daha da belirginleşir. AML beş yaşın altında daha çok kızlarda, 5-15 yaşlar arası iki sekste de eşit, daha ileri yaşlarda ise erkeklerde daha sık olarak görülür. Ülkemizde yılda ortalama 250 olgunun kayıt edildiği Türk BFM Çalışma Grubu protokolü TR ALL-2000'de ortalama yaş 5 ve erkek/kız oranı 1,2 olarak tespit edilmiştir [30].

2.2.2. Etiyoloji - Risk faktörleri

Lösemilerin nedeni tıp alanındaki gelişmelere rağmen tam olarak bilinmemektedir. Ancak etiyojisine yönelik yapılan çalışmalarda radyasyon, kimyasal maddeler, alkilleyici ajanlar, genetik faktörler gibi çeşitli faktörler öne çıkmaktadır. Çevresel faktör olarak sadece iyonize radyasyon ALL ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunmuşken diğer çevresel risk faktörleri (elektromanyetik alanlar, sigara içimi) ile çocukluk çağı lösemileri arasındaki ilişki zayıftır.

Radyasyonun DNA’da kırılmalar yaparak yada onkojen virüs replikasyonunu artırarak lösemi gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir [33]. 1945’de Hiroşima ve Nagazaki’ye atılan atom bombalarından sonra hayatta kalanlarda lösemi insidansı artmıştır. Risk artışının maruz kalınan radyasyon dozu ile orantılı olduğu saptanmıştır [28]. Birçok çalışmada benign hastalıklarda (timus hiperplazisi, ankilozan spondilit ve saçkıran) kullanılan radyoterapiyi takiben çocukluk çağı lösemi oranı artmış bulunmuştur [34]. Kimyasallardan çocukluk çağı lösemileri ile en fazla ilişkili bulunan hidrokarbonlar ve böcek zehirleridir. Erişkinlerde ise en çok suçlanan ajan benzendir ve daha çok AML riskini artırdığı gösterilmiştir [28]. Sigara kullanımıyla lösemi riskinde artış olduğunu bildiren yayınlar vardır [35]. Alkilleyici ajanlar başta olmak üzere kanser tedavisinde kullanılan bazı sitotoksik ilaçlara uzun süre maruziyet AML riskini artırmaktadır [36].

Genetik köken çocukluklarda erişkinlerden daha belirgindir. Bazı genetik hastalıklar ve kromozom anomalilerde (Down sendromu, Bloom Sendromu, Ataksi-telanjektazi, Fanconi sendromu) ALL insidansının arttığı bilinmektedir [37]. Lösemi gelişimine neden olan ve bugün için kesin olarak bilmediğimiz olay her ne ise ilk adımı fetusun gelişmesi sırasında harekete geçmektedir. Bu olasılığı bize düşündüren en önemli bulgu tek yumurta ikizlerinde akut lösemi gelişme olasılığının artmış olmasıdır. Çocukluk çağındaki lösemide en sık rastlanan genetik bozukluk 12. kromozomda bulunan TEL ve 21. kromozomda bulunan AML1 isimli iki genin birleşmesi şeklinde görülür. ALL’li çocuğun kardeşlerinde ve çift yumurta ikizlerinde genel nüfusa oranla ALL gelişim riski iki-dört kat artmıştır. Tek yumurta ikizlerinde ise bir kardeşte ALL varsa diğerinde beş yıl içinde ALL gelişme riski %20’dir [38].

İstatistiksel olarak ALL'nin mevsim farkı göstermesi, pik insidans yaşının iki-beş arasında olması ve bazı erişkin kanserlerinde virüslerin ilişkili bulunması; lösemnin etiolojisinde enfeksiyöz ajanların da rol oynadığını düşündürmektedir. Memeli hayvanlarda retro virüslerin lösemi yaptığı saptanmıştır. Daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda insanda lösemi etiolojisinde rol oynayan HTLV-1 virüsü bazı T hücreli lenfoblastik lösemili ve T hücreli lenfomalı hastalarda izole edilmiş ve hastaların serumlarında bu virüse karşı antikorlar gösterilmiştir [39].

2.2.3. Klinik - Laboratuvar

Lösemilerin klinik prezentasyonu hastalar arasında oldukça farklılık göstermektedir. Lösemi hastalarının büyük kısmında hastalığın başlangıcı, öncesinde herhangi bir prodromal belirti olmadan birdenbire ağır bir klinik tablo şeklinde oluşmaktadır [40]. Bazı hastalarda ise klinik sessiz ilerler; anemi ve diğer sitopeniler ya da monositoz gibi anormal kan bulguları ile bunlara ilişkin şikayetler, klasik lösemi tablosunun ortaya çıkmasından aylar hatta yıllar öncesinden beri var olabilir [36]. Tümör yükü ve kemik iliğinin baskılanma derecesiyle ilişkili olarak semptom ve bulguların ortaya çıkış şekli değişkenlik gösterir. ALL hastalarında en sık görülen klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 4'de özetlenmiştir. Anemiye bağlı halsizlik, çabuk yorulma, çarpıntı, efor dispnesi, solukluk, letarji ve kemik-eklem ağrısı, trombositopeniye bağlı kanamalar sık görülen şikayetlerdir. Lösemiyle ilişkili veya nötropeniye bağlı gelişen enfeksiyona sekonder ortaya çıkan ateş, hastaların yaklaşık %55-60'ında vardır ve en sık bulgudur. Tanı sırasında %5'den daha az olguda saptanan lösemik menenjit lösemik hücrelerin araknoid trabeküllerinden BOS'a sızmaları neticesinde oluşmaktadır. BOS'ta yüksek lösemik hücre sayısı daha agresif bir lösemi yada ilerlemiş hastalığın göstergesidir. Tanı anında SSS tutulumu olan çocuklarda yaygın veya fokal nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Artmış intrakraniyal basınç bulguları, halsizlik, baş ağrısı, sabah kusmaları, papilla ödemi görülebilir, genellikle ense sertliği eşlik etmez [41]. Prekürsör T-hücre lösemili hastalar sıklıkla respiratuvar sıkıntıya veya süperior vena kava sendromuna yol açabilen mediastinal kitle ile prezente olurlar. Lenf nodları, karaciğer, dalak ve meninks yaygın rastlanan ekstrapreduller tutulum bölgeleridir.

Anemi, trombositopeni, nötropeni, lökopeni veya lökositoz en sık görülen laboratuvar bozukluklarıdır. Serum ürik asit yüksekliği ve laktik dehidrogenaz (LDH)

yüksekliği diğer görülen laboratuvar bozukluklarıdır [42]. Kemik iliğinde genellikle %80-100 oranında blast vardır. Blast oranı %5'ten fazla ise lösemi mutlaka düşünülmelidir. Tanı için kemik iliğinde %25'ten yüksek blast oranı gereklidir.

Tablo 4. ALL hastalarında sık görülen klinik ve laboratuvar bulgular [33]

Klinik Bulgular	Hasta Yüzdesi (%)
Ateş	61
Halsizlik	50
Solukluk	19
Kanama	48
Kemik ağrısı	23
Lenfadenomegali	50
Dalak büyüklüğü	
• 1-4 cm	29
• >5 cm	32
Karaciğer büyüklüğü	
• 1-4 cm	39
• >5 cm	32
Mediastinal kitle	5-10
SSS tutulumu	5
Testis tutulumu	2
Laboratuvar bulguları	Hasta Yüzdesi (%)
Lökosit sayısı (mm ³)	
• <10.000	53
• 10.000-50.000	30
• >50.000	17
Hemoglobin (g/dl)	
• <7.0	43
• 7.0-11.0	45
• >11.0	12
Trombosit sayısı (mm ³)	
• <20.000	28
• 20.000-100.000	47
• >100.000	25

2.2.4.Tanı ve Sınıflandırma

Lösemi tanısı fizik muayene, kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği ve BOS'un sitolojik incelemesi ile konur. Periferik yayma lösemi şüphesini uyandırıyorsa kesin tanı için hemen kemik iliği incelenmesi yapılmalıdır. Kemik iliğindeki %25 veya daha yüksek oranda lenfoblast görüldüğünde ALL tanısı kesinlik kazanır. Kemik iliğinde fibröz veya çok yoğun lösemik infiltrasyon aspirasyona engel olabilir. Bu hastalarda biyopsi gereklidir. Biyopsi yapılan dokunun imprint ile hazırlanan preparatları morfolojik tanı için boyanabilir. Nadiren kemik iliği nekrozu olan olgularda canlı doku alabilmek için aspirasyon işleminin defalarca tekrarlanması gerekebilir. Lenfoblastların mikroskopik morfolojik değerlendirilmesi, flow sitometri yöntemiyle hücre orijinin immünofenotipik değerlendirilmesi ve gelişim basamağının belirlenmesi tanı için gerekli temel parametrelerdir [44].

Lösemiler akut ve kronik olarak sınıflandırılırlar (Tablo 5). Yetişkinlerden farklı olarak çocukluk çağı lösemilerinin %97'sini akut lösemiler oluşturmaktadır. En sık görülen tipi olan akut lenfoblastik (lenfositik veya lenfoid olarak da tanımlanır) lösemi (ALL) çocukluk çağı lösemilerin %75-80'ini oluşturur. Akut miyeloblastik (miyelositik, miyelojenik veya non-lenfositik olarak da tanımlanır) lösemi (AML) %20 oranında görülür. Akut indifferansiye lösemi çok nadirdir (<%0,5). Kronik lösemiler ise çocukluk çağı lösemilerin %3'ünü oluşturur; Philadelphia kromozomu pozitif miyeloid lösemi ve juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) olmak üzere 2 grupta toplanmıştır.

Tablo 5. Çocukluk Çağı Lösemilerinde Sınıflama

Akut Lösemiler (%97)

- Akut Lenfoblastik Lösemi % 75-80
- Akut Miyeloid Lösemi % 15-20
- Akut indifferansiye lösemi < % 0.5
- Akut karışık hücreli lösemi

Kronik lösemiler (%3)

- Philadelphia kromozomu pozitif miyeloid lösemi
 - Juvenil miyelomonositik lösemi
-

Lösemi sınıflamaları normal hematopoezin neresinde klonal ekspansiyon olduğunu anlamaya yöneliktir. Blastların morfolojik, immüfenotipik, sitogenetik, biyokimyasal ve moleküler genetik özelliklerine dayanarak çeşitli sınıflamalar yapılmış olup son yıllarda bunların kombinasyonları (MIC sınıflaması; morfoloji, immüfenotip, sitogenetik) ile lösemilerin alt grupları belirlenmektedir

Morfolojik sınıflama: 1976 yılında 200 ALL olgusunun periferik yayma ve kemik iliği aspirasyon yaymalarının Fransız, Amerikan ve İngiliz (FAB) hematologlarından oluşan bir grup tarafından morfolojik olarak incelenmesiyle oluşan FAB klasifikasyonu, hücrelerin büyüklüğü, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmalarının bazofili derecesi esas alınarak oluşturulmuştur. Bu sınıflama 1981 yılında güncellenmiştir. (Tablo 6) Bu sınıflamaya göre çocukluk çağı ALL'lerinin %85'i L1, %14'ü L2 ve %1'i L3 morfolojisine uymaktadır. Geniş seri çalışmaları ALL'de FAB morfolojisinin remisyon indüksiyonu, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süresi açısından belirgin bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. ALL-L1 alt tipi daha yüksek remisyon ve daha uzun süreli hastalıksız sağkalıma sahipken L3 varyasyonu gösteren hastalar ise en kötü prognoza sahiptir [45,46].

Tablo 6. Lösemide French-American-British (FAB) sınıflaması [45]

Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

L1	Çocukluk tipi Akut Lenfoblastik Lösemi
L2	Erişkin tipi Akut Lenfoblastik Lösemi
L3	Burkitt tipi Akut Lenfoblastik Lösemi

Akut Miyeoblastik Lösemi (AML)

M0	Minimal farklılaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M1	Olgunlaşma göstermeyen akut miyeloblastik lösemi
M2	Granülositik olgunlaşma gösteren akut miyeloblastik lösemi
M3	Akut promiyelositer lösemi
M3V	Akut varyant promiyelositer lösemi (mikrogranüler)
M4	Akut miyelomonositer lösemi
M4Eo	Akut eozinofilik miyelomonositer lösemi
M5a	Akut monoblastik lösemi
M5b	Akut monositer lösemi
M6	Akut eritrolösemi
M7	Akut megakaryoblastik lösemi

Sitokimyasal boyama: Blastların bazı boyaları alıp almama veya az ya da çok almaları lösemi tipini belirlemek için faydalı bir özelliktir. ALL vakalarının %80'i periyodik-asit-schiff(PAS) ile boyanır. ALL'nin AML'den ayırımı için miyeloid spesifik belirteçler olan miyeloperoksidaz, sudan siyahı boyası ve esterazdan yararlanılır. ALL'de negatif saptanırken miyeloid hücrelerin %75'i miyeloperoksidaz pozitifdir. Terminal deoksinükleotidil transferaz T ve B hücreli lenfoblastların çekirdeklerini gösterir fakat miyeloid lösemi olgularında nadiren rastlanır [33].

Tablo 7. Akut lösemilerde sitokimyasal boyanma özellikleri [47]

Boyama	ALL	AML
Non-enzimatik		
Periyodik-asit-schiff	Pozitif	Negatif ya da diffüz pozitif
Sudan siyahı	Negatif	Pozitif
Enzimatik		
Miyeloperoksidaz	Negatif	Pozitif
Alkalin fosfataz	Normal	Düşük
Esteraz		
Naftol AS-D kloroasetat	Negatif	Pozitif
Naftol AS-D asetat	Negatif ya da zayıf pozitif	Pozitif
Alfa naftil asetat	Negatif	Negatif
Asit fosfataz	T-ALL'de pozitif	Negatif

MIC sınıflaması: Morfoloji, immünofenotip ve sitogenetik sınıflamaların kombinasyonları ile oluşmuş olup lösemilerin alt gruplarını belirlemektedir [42].

Tablo 8. MIC sınıflaması

Akut Löseminin Morfolojik, İmmünojenetik ve Sitogenetik (MIC) Sınıflaması										
MIC grubu	FAB	İmmünojenetik belirteçler								Karyotip
		CD2	CD7	CD10	CD19	TdT	cIg	cIg		
Akut lenfoblastik lösemi (ALL)										
Erken B-prekürsör ALL	L1, L2		-	+	+	+	-	-		t(4:11); t(9:22)
Common ALL	L1, L2		-	+	+	+	-	-		6q-; near-haploid; del(12p), veya t(9:22)
Pre-B ALL	L1		-	+	+	+	+	-		t(1:19), t(9:22)
B-hücreli ALL	L3		-	+/-	+	-	-	-		t(8:14); t(2:8); t(8:22)
Erken T-prekürsör ALL	L1, L2	+	+		-	+				t/del(9p)
T-hücreli ALL	L1, L2	+	+		-	+				6q-
MIC Grubu	FAB	İmmünojenetik belirteçler								Karyotip
		CD7	CD19	CD13	CD33	GPA	CD41			
Akut myeloid lösemi (AML)										
M2/t(8:21)	M2	-	-	+	+	-	-			t(8:21)(q22;q22)
M3/t(15:17)	M3, M3v	-	-	+	+	-	-			t(15:17)(q22;q12)
M5a/del(11q23)	M5a (M5b, M4)	-	-	+	+	-	-			t/del(11)(q23)
M4Eo/inv(16)	M4Eo	-	-	+	+	-	-			del/inv(16)(q23)
M1/t(9:22)	M1 M2)	-	-	+	+	-	-			t(9:22)(q34;q11)
M2/t(6:9)	M2 veya M4 ve bazofili	-	-	+	+	-	-			t(6:9)(p21-22;q34)
M1/inv(3)	M1 (M2, M4, M7) ve trombositoz	-	-	+	+	-	-			inv(3)(q21;q26)
M5b/t(8:16)	M5b ve fagositoz	-	-	+	+	-	-			t(8:16)(p11;p13)
M2 Baso/t(12p)	M2 ve bazofili	-	-	+	+	-	-			t/del(12)(p11-13)
M4/+4	M4 (M2)	-	-	+	+	-	-			+4

+: pozitif; -: negatif; işaret yok: MIC çalışmasında belirtilmemiş.

Kısaltmalar: FAB: Fransız-Amerikan-Britanya Sınıflaması; TdT: terminal deoksinükleotidil transferaz; GPA: glikoforin A.

2.2.5.Prognostik Faktörler

ALL’de bazı klinik ve laboratuvar parametreler hastanın taşıdığı riski belirlemede öneme sahiptir. Belirlenen risk gruplarına göre tedavi protokolleri geliştirilmiştir.Risk grupları Tablo 9’da belirtilmiştir [33].

Tablo 9. ALL’de Risk Sınıflama Sistemi ve 5 yıllık olaysız sağkalm oranları

Risk Grubu	Özellikleri	5 yıllık olaysız sağkalm oranı
Düşük (Standart risk grubu gibi tedavi edilir)	<ul style="list-style-type: none">>1 ve<10 yaşBK (Beyaz küre) <50 000/mm³tel-AML ya da trizomi 4, 10, 17hiperdiploidi	95%
Standart	<ul style="list-style-type: none">>1 ve<10 yaşBK<50000/mm³tel-AML ya da trizomi 4, 10, 17 olmaması>10 yaş	%90-95
Yüksek risk	<ul style="list-style-type: none">BK≥ 50 000/mm³SSS ya da testiküler8 tutulumMLL translokasyonuPhiladelphia kromozomu t(9;22)	%88-90
Çok yüksek risk	<ul style="list-style-type: none">Hipodiploidiİndüksiyon ile remisyon olmaması	<%80

AML için günümüzde kullanılan risk sınıflama kriterleri Tablo 10’da verilmiştir.Tedavi yanıtının erken dönemde sağlanması (15. gün veya 1.kür sonu) birçok çalışma grubu tarafından olumlu bir prognostik kriter olarak saptanmıştır. Bazı kromozomal anomaliler iyi prognoz göstergesi kabul edilmektedir; t(15;17) (q22;q12), inv(16)(p13q22) ve t(8;21)(q22;q22). Tüm gruplar M3’ün çok iyi risk grubuna dahil olduğunu göstermiştir.Bu alt grupta t(15;17) tipik translokasyondur.

Tablo 10. Çocuklarda AML’de prognostik kriterler

Düşük risk	Standart risk	Yüksek risk
<ul style="list-style-type: none">• inv(16) veya t(16;16)• t(8;21)• t(15;17)• Down sendromu	<ul style="list-style-type: none">• Düşük risk özelliklerinin olmaması• Yüksek risk özelliklerinin olmaması	<ul style="list-style-type: none">• FLT3-internal tandem duplikasyonu• M6 ve M7• t(6;9)• Monosomi 7• del5q• Tedaviye-bağlı AML• MDS/AML• RAEB-T• Primer indüksiyon başarısızlığı

2.2.6. Akut Lösemilerde Tedavi

Lösemi tedavisinde amaç lösemik blastların oluşumunu durdurmak / yok etmek ve aynı zamanda normal kemik iliği hücrelerinin çoğalıp görev yapmalarını sağlamaktır. KT, prognozu iyi olan vakalarda ilaç toksik etkileri en az görülecek şekilde, prognozu kötü olan vakalarda ise yaşam süresini uzatabilmek için en yoğun biçimde uygulanır. İlaçların kombine olarak verilmesi daha etkilidir. ALL tedavisi 2,5 yılı bulan; indüksiyon, SSS tedavisi, konsolidasyon ve idame fazından oluşur [44]. Yüksek risk grubunda olma, tedaviye erken yanıtın iyi olmaması, indüksiyonun ilk iki haftasından sonra persistan minimal rezidüel hastalık olması durumunda daha yoğun KT programları uygulanır ve allojenik kök hücre nakli düşünülür.

AML tedavisi de indüksiyon, SSS tedavisi, post-indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinden oluşmaktadır. ARA-C, etoposid, antrasiklin mitoksantron, L-asparaginaz gibi ilaçlardan oluşan kısa süreli ancak çok yoğun KT protokolleri, kök hücre nakli (KHN) ile birlikte ya da KHN olmaksızın kullanılmakta; bazı merkezlerde yüksek doz steroid tedavisi de verilmektedir. Çocukluk çağı AML’inde genel olarak kabul edilen en iyi tedavi yöntemi, KT ile remisyon sağlandıktan sonra doku grubu uygun kardeş varsa allojenik KHN yapılmasıdır.

a. Destek Tedavisi

Destek tedavisi; enfeksiyonlara karşı profilaksi ve tedavi, febril nötropeni ile mücadele, hematolojik replasman, tümör lizis sendromuna uygun medikal yaklaşım, DİK (disemine intravasküler koagülasyon) gibi acil durumlara müdahale, ağrı, kusma gibi semptomların giderilmesi, hasta ve ailesine psikososyal destek, gerektiğinde total parenteral nutrisyon, yan etkilerin engellenmesi veya azaltılması şeklinde sağlanır [33].

b. İndüksiyon Tedavisi

Amaç remisyonun (kemik iliğinde blast sayısını %5'in altına inmesi) ve normal hematopoezin sağlanmasıdır. Dört-altı hafta süreyle en az üç sistemik kemoterapötik (glukokortikoidler, vinkristin, asparaginaz bazen ek olarak antrasiklin) ve intratekal tedavi (metotreksat ve sitarabin) uygulanmaktadır [33]. Yüksek riskli hastalar indüksiyon fazında ≥ 4 kemoterapötik ajan alırlar[26].

c. Konsolidasyon Tedavisi

Normal hematopoez ve vücut fonksiyonunu kazanmayla birlikte konsolidasyon tedavisi genellikle ilaç dirençli rezidüel lösemi hücrelerini eradike etmek ve böylelikle relaps riskini azaltmak için kullanılır. Yüksek doz methotreksat ve merkaptopürin sıklıkla uygulanan tedavilerdir. Vinkristin-glukortikoid pulse tedavileri, 20-30. haftalarda uygulanan asparaginaz tedavisi ve remisyon-indüksiyon fazında kullanılan 4-6 haftalık tedavinin tekrarı (reindüksiyon) konsolidasyon tedavisinde uygulanan diğer uygulamalardır [26]. İndüksiyondaki ilaçlarla çapraz direnç oluşturmeyen ilaçlar kullanılır. Genellikle bu dönemde SSS tutulumuna yönelik profilaktik veya tedavi amaçlı RT uygulanır [49].

d. SSS Profilaksi ve Tedavisi

Sistemik tedavi ile ilaçlar standart dozlarda SSS'ne geçmediğinden, lösemik blastlar SSS'de sekestre olmakta ve daha sonra sistemik relapsa yol açmaktadır. Bu nedenle başlangıçta SSS tutulumu yok ise profilaktik, var ise terapötik amaçla tedavi uygulanır. Profilaktik amaçla yüksek doz metotreksat ve/veya Ara-C (sitarabin) veya intratekal metotreksat ve KRT uygulanır. Terapötik amaçla üçlü intratekal tedaviye (metotreksat, Ara-C, hidrokortizon) ek olarak kraniyal ve/veya spinal RT verilir [49].

Farmakolojik tedavi yanında hem SSS tutulumu olanlar hemde profilaksi amacı ile ALL'li çocuk hastaların büyük bir çoğunluğuna geçmişte oldukça yüksek dozlarda (1800-2400 Gy) kranial RT (KRT) uygulanmıştır. Ancak kranio-spinal RT'nin geç yan etkilerinin saptanması tedavi protokollerinin gözden geçirilmesini gerektirmiş, yapılan çalışmalar sonucunda son zamanlarda düşük risk grubunda RT tedavi protokolünden çıkarılmıştır. Son olarak RT dozu profilaksi olarak 1200 Gy, SSS tutulumu olanlarda ise 1800 Gy'e çekilmiştir.

e. İdame Tedavisi

İdame tedavisinde genel prensip, risk gruplarına uygun olacak şekilde relapsı önlemek için tedaviye devam etmektir. Her ne kadar çocukluk çağı vakalarının 2/3'si başarılı bir şekilde tedavinin yalnızca on iki ayı ile kür elde edebilirken, bu süre prospektif olarak kesin bir biçimde tanımlanamamıştır [50]. Bundan dolayı tüm hastalar 2,5-3 yıl tedavi alırlar. Günlük merkaptopürin ve haftalık metotreksat, idame rejimlerinin bel kemiğini oluşturur. Bazı protokollerde idame tedaviye glukokortikoid, vinkristin ve intratekal tedavi eklenmiştir [49].

f. Kök Hücre Transplantasyonu

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli çok yüksek riskli hastalarda ve hastalığın persistan seyrettiği durumlarda uygulanan bir tedavi seçeneğidir. ALL'de yüksek riskli grupta ilk remisyonda, diğer hastalarda ikinci remisyonda;AML'de ilk remisyonda önerilmektedir [33].

2.3. Çocukluk Çağı Lenfomaları

Lenfomalar lenfositlerin gelişim evrelerinin belli noktalarında olgunlaşma duraklaması ve malign transformasyonu sonucu oluşan lenfoid kökenli neoplazilerdir ve tipik olarak lenfadenopatiler oluştururlar. Çocuklarda görülen tüm malign hastalıkların %10'unu oluşturur ve üçüncü sıradadır. Çocukluk çağı lenfomaları Hodgkin Lenfoma ve Hodgkin Dışı Lenfoma olarak ikiye ayrılır. HDL %60'ını, HL %40 kadarını oluşturur.

2.3.1. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin hastalığı, ilk kez 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından, lenf bezleri ve dalağın büyümesiyle karakterize bir hastalık olarak tanımlanmış ve 1865 yılında Sir Samuel Wilks tarafından isimlendirilmiştir. 1898 yılında Sternberg ve 1902 yılında da Reed tarafından hastalığa özgü binükleer veyamultinükleer dev hücreler tanımlanmıştır [51]. Çoğu vakada malign hücreler B lenfosit kaynaklıdır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Hematolojik ve Lenfoid Doku Tümör Sınıflaması hastalığın adını Hodgkin Lenfoma (HL) olarak değiştirmiştir [52]. HL, bölgesel lenf bezlerinin genellikle tek taraflı, ağrısız, ilerleyici büyümesi ile ortaya çıkan ve komşuluk yoluyla diğer lenf bezlerine yayılan malign bir hastalıktır.

2.3.1.1. Histopatoloji ve Sınıflama

HL'nin klinik ve biyolojik özellik olarak Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL) ve Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL) olmak üzere 2 farklı hastalıktan oluştuğu gösterilmiştir [52]. (Tablo 11)

Tablo 11. WHO sınıflaması

1. Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL)

- a) Lenfosit zengin (Lymphocyte Rich-LR)
- b) Nodüler sklerozan (Nodular Sclerosis-NS)
- c) Karışık hücreli (Mixed Cellularity-MC)
- d) Lenfosit fakir (Lymphocyte Depleted-LD)

2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (NLPHL)

2.3.1.1.1. Klasik Hodgkin Lenfoma (KHL)

KHL, küçük lenfositler, eozinofiller, nötrofiller, histiyositler, plazma hücreleri, fibroblastlar ve kollajen fibrillerinden oluşan karışık bir zeminde mononükleer Hodgkin hücreleri ile multinükleer Reed Sternberg (RS) hücrelerini içeren bir monoklonal lenfoid neoplazidir. RS hücreleri; büyük, bazofilik sitoplazmalı, en az iki nükleer lobdan oluşan ve eozinofilik nükleolus içeren hücrelerdir. Mononükleer varyantları Hodgkin hücreleri olarak tanımlanır ve daha büyük bazofilik sitoplazma içerir. Olguların %98'inden fazlasında RS hücreleri B hücreleridir [53]. KHL'de RS hücreleri değişen oranlarda B hücre antijenlerinden olan CD20 ve CD79a antijenlerini taşıırken, vakaların %90'unda B hücre spesifik aktivatör proteini (BSAP, PAX5 gen ürünü) eksprese edilir [52]. RS hücreleri hemen her zaman CD30 antijeni pozitifdir ve genellikle CD15 antijenini eksprese ederler [53]. (Tablo 12)

Reaktif infiltrasyon yapan hücrelerin özellikleri ve RS hücresinin morfolojisi temel alınarak KHL, WHO'ya göre 4 alt gruba ayrılır [52].

a) Lenfositten Zengin Tip: Tüm olguların yaklaşık %6'sını oluşturur. Diffüz bazen nodüler, matür lenfosit ve değişken sayıda benign histiyosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Bu tipte RS Hücrelerini bulmak son derece güçtür. Hastaların çoğu 35 yaşın altında ve erkektir. Prognozu çok iyidir.

b) Lenfositten Yoksun Tip: Az görülen bir tiptir. Lenfositler az sayıdadır. RS hücreleri ve RS hücrelerinin pleomorfik varyantları göreceli olarak çoktur. Diffüz fibrozis ve retiküler varyantlar olmak üzere iki morfolojik formu vardır. EBV ve HIV pozitif hastalarda daha sık görülür. Olguların çoğu ileri yaş erkeklerdir ve sistemik bulgularla birlikte yaygın hastalık vardır. HL'nın agresif formudur.

c) Karışık Hücreli Tip: Lenfositten zengin tipile lenfositten yoksun tip arasında olan intermediyer tiptir. Tipik RS hücreleri çok sayıdadır ama lenfositler LR tipe göre daha azdır. Lenf nodu çoğu kez diffüz tutulmuştur. Erkeklerde fazladır, bütün klinik evrelerle birlikte görülebilirse de, hastalık olguların çoğunda yaygındır ve sık olarak sistemik bulgularla birlikte dir.

d) Nodüler Sklerozan Tip: Gelişmiş ülkelerde en fazla görülen tiptir. Klinik ve histolojik olarak diğer üç formdan farklıdır. Morfolojik olarak iki özellikle karakterizedir. Birincisi, RS hücrelerinin özel bir varyantı olan laküner

hücrelerin bulunması; ikincisi dokuyu nodüllere bölen kollojen bantların saptanmasıdır. Kadınlarda en sık görülen tiptir. Aşağı servikal, supraklaviküler ve mediastinal lenf nodlarının tutulması belirgin özelliklerindedir. Olguların çoğu adolesan veya genç erişkindir.

2.3.1.1.2.Nodüler Lenfositten Zengin Hodgkin Lenfoma (NLZHL)

NLZHL, monoklonal B hücreli neoplazisidir [53]. Tüm HL'lerin %10'unu oluşturur. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte çocuklara oranla erişkinlerde ve erkeklerde daha sıktır. Hastalar lokalize, persistan lenf nodu büyümesi ile başvururlar. Diğer tiplere kıyasla oldukça iyi bir prognoza sahiptir ve geç relapslara daha sık rastlanır. Bu olgularda B hücreli lenfomaya dönüşüm veya B hücreli lenfoma ile birliktelik dikkat çekicidir. Neoplastik hücreler lenfosit predominant ya da popcorn hücreleri olarak adlandırılan B lenfosit kökenli hücrelerdir. Klasik RS hücreleri yoktur. Neoplastik hücreler immünofenotipik olarak CD19, CD45, CD20, CD22, CD79 pozitif olup CD30, CD15 negatiftir (Tablo 12). B lenfosit fenotipindeki atipik LP hücreleri çevresinde rozet oluşturacak şekilde Pan-T antijenleri (CD3, CD43, CD45RO) ve daha az oranda CD 57(+) reaktif T lenfositlerin bulunuşu tipiktir.

Tablo12.HL'da immünohistokimyasal bulgular

Marker	KHL	NLPHL
CD30	+	-
CD15	±	-
CD45	-	+
CD20	±	+
CD79a	±	+
BSAP	±	+
EBV	±	-

*BSAP; B hücre spesifik aktivatör proteini
EBV; Epstein-Barr virüs*

2.3.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyolojik Faktörler

HL insidansı; coğrafi, etnik ve sosyoekonomik koşullar için farklılık gösterir. Gelişmiş ülkelerde 15-34 yaş arası ve 60 yaş sonrası olmak üzere bimodal dağılım gösterirken gelişmekte olan ülkelerde insidans daha küçük yaşlara kaymıştır ve yaşla birlikte artış gösterir [54]. Beş yaş altında HL'nın çok nadir olduğu bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda daha sık görülmesi kötü sosyoekonomik şartların HL' yı arttırdığını düşündürmektedir. 0-14 yaş arası çocuklarda en yüksek insidans 1.46/100.000/yıl ile Doğu Avrupa' ya aittir. HL'nin erkek/kız oranı 10 yaş altında 3:1 iken, daha ileri yaşlarda 1:1'e iner [55].

Epidemiyolojik verilerle hodgkin hastalığının üç tipi vardır [33].

Tip I Hodgkin Hastalığı veya Çocuk Form: 14 yaşın altında görülür. Erkek çocuklarda fazladır, karışık hücreli tip egemendir.

Tip II Hodgkin Hastalığı veya Genç erişkin Form: 15-34 yaşlar arasında, Nodüler Sklerozan tip egemendir.

Tip III Hodgkin Hastalığı veya Erişkin Form: 55-74 yaşlarda görülür.

Etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik etmenler, EBV enfeksiyonu, SLE ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklar, ataksi-telanjektazi gibi nörodejeneratif hastalıklar ve düşük sosyoekonomik koşullar yer alır [54]. Primer immün yetmezliği olan hastalarda, immünoşüpresif tedavi verilen böbrek ve kalp transplantlı hastalarda veya AIDS dahil çeşitli kazanılmış immünite bozukluğu olan bireylerde lenfomalar artmış oranlarda saptanmaktadır. HL'nın hastaların ikiz teklerinde ve birinci derece akrabalarında insidansının artmış olduğunun saptanması genetik bir yatkınlık olduğunu düşündürmüştür. Birden fazla çocuğunda HL saptanan ailelerde İnsan Lökosit Antijen (HLA) grubundan A1, B5, B8 ve B18 tiplerinin sık görüldüğü bildirilmiştir [56].

2.3.1.3. Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

HL hastalarının yaklaşık %90'ında görülen ilk bulgu yüzeysel lenf bezlerinin büyümesidir [57]. Tutulan lenf nodu lastik kıvamında elastik ve ağrısızdır. Lenfadenopatilerin en sık görüldüğü yer %80 oranında servikal bölgedir ve tutulum

tek veya iki taraflı olabilir. İlk gelişte mediastinal bölgenin de tutulumu %60 oranında eşlik edebilir. Ayrıca aksiller, inguinal ve retroperitoneal bölgeler de tutulabilir. Mediastinal tutulumu olan hastalar, klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi nonproduktif öksürük, trakea veya bronş basısına bağlı bulgular veya superior vena kava sendromu gibi bulgularla da karşımıza çıkabilir [33]. Hastaların yaklaşık %30'unda prognostik önemi olan B semptomları (son altı ayda tekrarlayan sebebi bilinmeyen ateş, kilo kaybı ve gece terlemeleri) vardır [58]. Dalağın büyük olarak ele gelmesi dalak tutulumunun bir göstergesi değildir. Laparotomi sırasında rezeke edilen vakaların %26'sında tutulum görülmüştür. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) dalak tutulumunu ayırt etmede %92 duyarlıdır. Dalak tutulumun sıklığı histolojik tip ile ilişkilidir. Karışık hücreli tipte %59, nodüler sklerozan tipte %35, lenfositten zengin tipte %16, lenfositten fakir tipte %83 dalak tutulumu görülür [33]. Hematolojik olarak miyelosupresyon, pozitif Coombs testi, immün trompositopeni, trombotik trombositopenik purpura, mikroanjiopatik hemolitik anemi, otoimmün nötrojeni, eosinofili görülebilir. Biyokimyasal olarak da özellikle hastalığın prognozunda önemli olan serum bakır, serum ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, haptoglobulin, serum alkalen fosfataz, serum soluble interleukin-2 reseptör, β 2-makroglobulin seviyeleri artar.

Nörolojik bulgular (İntrakranial basınç artışı, hemiparezi, fokal nöbet vb.) genellikle geç dönemde ortaya çıkar. Hastalık SSS'ne paravertebral lenf nodları aracılığıyla ya da hematojen yayılımla ulaşır. Beyin sapı tutulumlarında kranial sinir paralizileri görülebilir [33]. Kemik tutulumu vakaların %2'sini oluşturur ve tipik olarak kemik ağrısı ile klinik bulgu verir. Kemik tutulumunun olması kötü prognoz göstergesidir. Kemik iliği tutulumu vakaların %5'inde vardır. Kemik iliğini fokal tuttuğu için çoğul kemik iliği biyopsilerine ihtiyaç vardır. Karaciğer tüm vakaların %2'sinde tutulur. Karaciğer tutulumunu göstermek için tek metod biopsisidir [33].

2.3.1.4. Tanı ve Evrelendirilme

Tanı için lenf nodundan yapılan eksizyonel biyopsinin histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi gerekir. Klinik değerlendirme, iyi bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayene ile başlar. Mutlaka ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, kaşıntı ve kardiyopulmoner şikayetleri de içeren iyi bir hikaye alınmalıdır. Waldeyer halkasını da içine alan bütün açık alan lenf nodları palpe edilmeli ve ölçülmelidir. Biyokimyasal çalışmalarda karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, çinko,

bakır, ferritin, haptoglobulin ve fibrinojen, hematolojik testlerde de tam kan sayımı ve sedimantasyon istenmelidir. Toraks görüntülenmesi için ilk planda akciğer grafisi istenmelidir. Pulmoner parankim, göğüs duvarı, plevra ve perikard Hodgkin hastalığının en çok tutulan ektranodal bölgesidir. Bu bölgelerin daha ayrıntılı değerlendirilmesi için toraks tomografisi çekilmesi gerekir. PET taraması başlangıç evrelemede ve tedavi sonrası değerlendirmede oldukça duyarlı bir yöntemdir.

HL'nin evrelendirmesinde Ann Arbor sınıflaması her yaş grubu için lenf nodlarının anatomik lokalizasyonlarını kullanarak 1970'den beri kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya Costwold toplantısında alt gruplar eklenmiştir [57]. (Tablo 13)

Tablo 13. HL' da Ann Arbor sınıflamasında Costwold Modifikasyonu

Evre	Açıklama
I	Tek lenf nodu bölgesi veya lenfoid yapı (örn: dalak, timus, Waldayer halkası) (I) veya tek bir ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IE)
II	Diyaframın aynı tarafında iki ve daha fazla lenf nodu bölgesinin tutulması (II) veya sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu ve diyaframın aynı tarafında bir veya birden fazla lenf nodu bölgesi tutulumu (IIE)
III	Diyaframın her iki tarafında da lenf nodu bölgelerinin tutulumu (III) ve buna dalak tutulumunun eşlik etmesi (IIIS) veya sınırlı ekstralenfatik organ veya bölge tutulumu (IIIE) veya her ikisi de (IIISE)
III1	Splenik hiler, çölyak veya portal nodları içeren veya içermeyen tutulum
III2	Paraaortik, iliak veya mezenterik nodların tutulumu
IV	Ekstralenfatik organlardan veya dokulardan birinin lenf nodu tutulumlu ya da tutulumsuz yaygın veya ilerlemiş hastalık
A	Semptom yok
B	Altı ayda açıklanamayan %10'dan fazla kilo kaybı Açıklanamayan 38°C üzerinde ateş Gece terlemesi
X	Bulky hastalık: Nodal kitlenin ≥ 10 cm olması, Mediastinal kitlenin en geniş transvers çapının toraksın T5 –T6 daki transvers çapına oranının 0.33 den büyük olması (Bu grup hastalarda hastalığın tekrarı daha sık görülür.)
E	Sınırlı ekstralenfatik organ tutulumu

2.3.1.5. Tedavi ve Prognostik Faktörler

KT ve düşük doz alan RT' sinden oluşan kombine tedavi benimsenmiştir. Standart kemoterapi; MOPP (ya da MOPP türevleri) ve ABVD'nin (ya da ABVD türevleri) tek başına, alterne veya hibrid olarak kullanıldığı iki-altı kürden oluşmaktadır. Belirli hasta gruplarında KT tek başına kullanılabilir. Tek başına KT radyasyona bağlı büyüme komplikasyonlarını, tiroid ve kardiyopulmoner fonksiyon bozukluklarını ve ikincil kanser gelişim riskini azaltır. MOPP (Mekloreタミン, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon) rejimi, ilk etkili sistemik tedaviyi sağlayan prototip alkilleyici kombinasyondur. Mekloreタミン, sekonder AML ve infertiliteye yol açtığından günümüzde protokolden uzaklaştırılmış ve MOPP deriverleri (COPP) geliştirilmiştir. Siklofosfamid, Vinkristin, Prokarbazin ve Prednizon' dan oluşan COPP protokolü, 28 günde bir uygulanmaktadır. ABVD (Doksorubisin, Bleomisin, Vinkristin, Dakarbazin) kombine KT'sinin geliştirilmesi ile MOPP protokolüne göre daha iyi bir hastalısız yaşam sürelerine ulaşılması sağlanmış ve aynı zamanda sekonder lösemi ve infertile riskinde artış görülmemiştir. Fakat bleomisin, akciğer komplikasyonları riskini artırır, bu nedenle ileri akciğer hasarını önlemek için tedavi sırasında akciğer fonksiyonlarının takibi önemlidir. Birçok ABVD derivesi, kardiyopulmoner toksisite riskini azaltmak için geliştirilmiştir. Primer dirençli, çok sayıda relaps yapan veya yanıtız hastalarda kurtarma kürlerini takiben otolog kemik iliği veya periferik kök hücre nakli denenebilir .

Kombine KT ve RT ile HL'de şifa %90'lara ulaşmaktadır. İleri evre hastaların %10-20 kadarında tedaviden sonra relaps gelişebilir. Lenfositten fakir HL en kötü, lenfositten zengin HL ise en iyi prognoza sahip histopatolojik alt tiptir. Küçük çocuklarda sağkalım ileri yaş hastalara göre daha iyidir [59,60].Prognoza etki eden faktörler;

- 1.Yaş/Cinsiyet: Çocuklarda erişkinlere, kızlarda erkeklere göre prognoz iyidir
3. Sistemik semptomlar: B semptomları kötü prognostik bulgulardır.
4. Evre: İleri evre, özellikle evre IV en kötü prognoza sahiptir.
5. Bulky hastalık: Bulunması kötü prognostik faktördür.
6. Tam remisyon: Tam remisyondaki hastaların daha iyi prognozu vardır.
7. Histopatoloji: Lenfosit baskın > nodüler sklerozan > karışık hücreli > lenfositten fakir. (Lenfositten fakir Hodgkin lenfoma en agresif tipidir.)

2.3.2. Hodgkin Dışı Lenfoma

Hodgkin dışı lenfomalar (HDL, non-hodgkin lenfoma) lenfoma olgularının %60'ını oluşturur. İmmün sistem ve lenfoid dokudan köken alan, HL olarak sınıflandırılmayan malign tümörlerdir. HDL, lenfoid hücreleri içerdiğinden, kökeni, yayılımı açısından çocukluk çağı lösemilerini andırır. Tümör hücreleri immün sistemin hücre gelişiminin farklı aşamalarında malign dönüşüm sonucu ortaya çıktıkları için çocukluk çağı HDL'leri de farklı morfolojik, immunolojik ve klinik tablolar gösterirler [61].Histopatoloji, immünoloji, sitogenetik ve moleküler biyolojideki gelişmeler, hastalığı daha iyi anlamamızı sağlamıştır. 1970'li yıllarda HDL'li çocukların ancak %20'sinde sağkalım sağlanıp,çoğu vaka tanıdan sonra iki yıl içinde kaybediliyorken günümüzde modern tedaviyle hastaların çoğu iyileşmektedir.

2.3.2.1.Epidemiyoloji ve EtiyolojikFaktörler

Hodgkin dışı lenfomaların insidansı yaşa ve coğrafik bölgeye göre değişmektedir. ABD ve gelişmiş ülkelerde malign lenfomalar lösemi ve beyin tümörlerinden sonra 3. en sık görülen gruptur ve tüm çocukluk çağı malignitelerinin %6-7'sini oluşturur. İnsidansı 10.5/1.000.000'dur.Ancak BL'nin endemik olduğu Orta Doğu, Nijerya, Uganda gibi ülkelerde insidans 150/1.000.000'dur. 10 yaş altındaki çocuklarda HDL, HL'ya göre daha fazla görülürken, 15-19 yaş arasında HL insidansı HDL'den iki kat fazladır. Tüm yaş gruplarında erkek/kız oranı 2,5:1 iken 5-14 yaş arasında bu oran 3:1'dir.

Pediyatrik HDL'leri hem klinik prezentasyon ve tedaviye cevapta hem de lenfomanın alt türlerinin dağılımında yetişkin lenfomalarından farklılık göstermektedir. Prekürsör (lenfoblastik) lenfomalar çocuklarda siktir, pediyatrik HDL'lerin % 30'unu oluştururlar. Çocuklarda yetişkinlere kıyasla ektranodal hastalık ve ileri evre hastalık (evre III veya IV) genelde daha yaygındır. Çocukluk çağında HDL'lerin dört ana tipi daha sık görülmektedir. Bunlar prekürsör B ve T hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemiler, Burkitt lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve anaplastik büyük hücreli lenfomadır (ABHL). Folliküler lenfoma gibi erişkinde sık görülen düşük dereceli lenfomalar pediyatrik yaş grubunda oldukça azdır.

HDL'nin etiopatogenezi tam olarak bilinmemekte ve değişik faktörlerin rolü olduğu düşünölmektedir;

- Edinsel veya konjenital immün yetmezlikler
- Organ vekök hücre transplantasyonları sonrası immün süpresyon
- Viral enfeksiyonlar (EBV ve HIV)
- Radyasyon
- Kimyasal maddeler, petrol ürünleri, solventler, asbestozis, metal tozları
- Pestisid ve insektisid
- Fenitoin kullanımı
- Tümör tedavisi :HDL, HL tedavisinin bir komplikasyonu olarak görölebilir.
- Hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve apoptozisi etkileyen genetik sapmalar etiopatogeneizde rol almaktadır.

2.3.2.2.Histopatoloji ve Sınıflama

HDL' de, prognoz veya hücre kökeni açısından farklı türlere ayırabilen, tedaviye yön verebilen birçok değişik patolojik sınıflama yapılmıştır.Ulusal Kanser Enstitüsü 1982 yılında, klinik, prognoz ve uygulanacak tedavi planı açısından en uygun sınıflamanın nasıl olacağını araştırmış ve sonuçta bugün en yaygın kullanılan Working Formulation (Uluslararası sınıflandırma) adı verilen yeni bir sınıflandırma oluşturmuştur [62]. (Tablo.14) Bu sınıflamada lenfomalar, klinik ve prognostik özelliklerine göre düşük, orta ve yüksek dereceli olmak üzere gruplara ayrılır.

Tablo 14. Hodgkin Dışı Lenfomada Working Formulation

Düşük Dereceli (Low Grade)

- Küçük lenfositik, plazmasitoid diferansiyasyonlu veya diferansiyasyonsuz
- Foliküler, küçük çentikli
- Foliküler, mikst küçük çentikli ve büyük hücreli

Orta dereceli (Intermediate Grade)

- Foliküler,büyük hücreli
- Diffüz,küçük çentikli
- Diffüz,mikst, küçük ve büyük hücreli
- Diffüz büyük hücreli

Yüksek dereceli (High Grade)

- Büyük hücreli,immunoblastik
- Lenfoblastik (kıvrımlı veya kıvrımsız)
- Küçük çentiksiz hücreli

Diğerleri

- Hairy cell, kutanöz T-hücreli, histiyositik neoplazi vb
-

Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu hematopatologları tarafından 1994 yılında yapılan ve yüksek oranda kabul gören REAL (Revised European-American Lenfoma) sınıflamasında lenfomalar; belirli kalıplar içinde ayrılıp listelenmekte, B ve T hücre kökenlerine göre sunulmaktadır [52]. Daha sonra bu sınıflama WHO sınıflaması olarak adlandırılmıştır . (Tablo 15)

Tablo 15. Hodgkin Dışı Lenfomada WHO/REAL Sınıflandırılması

Prekürsör B hücre neoplazileri

- Prekürsör B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma

Olgun (Periferal) B hücre neoplazileri

- Kronik lenfositik lösemi/ B hücreli küçük lenfositik lenfoma
- B hücreli prolenfositik lösemi
- Lenfoplazmositik lenfoma
- Splenik marjinal zon B hücreli lenfoma
- Hairy cell lenfoma
- Diffüz büyük B hücreli lenfoma
- Burkitt'in lenfoma/lösemisi

Prekürsör T hücre neoplazileri

- Prekürsör T lenfoblastik lösemi/lenfoma (Pre. T akut lenfoblastik lösemi)

Olgun (Periferal) T hücre neoplazileri

- T hücreli prolenfositik lösemi
- T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi
- Agresif NK hücreli lösemi
- Erişkin T-hücreli lenfoma/lösemi (HTLV-1+)
- Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip
- Enteropati Tip T hücreli lenfoma
- Subkutan pannikülit benzeri T hücreli lenfoma
- Mycosis fungoides/Sezary sendromu
- Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma
- Sınıflanamayan periferik T hücreli lenfoma
- Anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma
- Primer sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma
- Hepatosplenik gamma/delta T hücreli lenfoma

2.3.2.3.Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

HDL'nin farklı histolojik alt gruplarında farklı klinik özellikler görülmektedir.

Prekürsör T ve B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemiler: Prekürsör B ve T hücre neoplazileri iki farklı klinik model ile karşımıza çıkar; ALL ya da lenfoblastik lenfoma (LBL). Morfolojik ve immünofenotipik özellikleri ile iki hastalık da birbirinden ayırt edilemez. Kabaca ayırım kemik iliği tutulum derecesine göre yapılır; eğer kemik iliği %25' den fazla lenfoblast içeriyorsa ALL; %25' den az lenfoblast içeriyor ve ekstremiteler bulgular eşlik ediyorsa LBL tanısı almaktadır. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa' da çocukluk çağı HDL'nin %25'ini LBL'ler oluşturur ve bunların çoğu da prekürsör T hücrelidir [63]. Klinik olarak genellikle hızlı büyüyen servikal ve mediastinal lenfadenopati ile kendini gösterir. Tipik klinik örneği ise adolesan bir erkekte, ön mediastinal kitleden dolayı ortaya çıkan solunum sıkıntısıdır. Hastaların yakınmaları arasında öksürük, hırıltı, ortopne, süperior vena kava tıkanıklığına bağlı olarak boyun, yüz ve üst ekstremitelerde şişlik yer alır. Genellikle hepatosplenomegali, böbrek tutulumu ve retroperitoneal lenf nodu tutulumu eşlik eder. Prekürsör B hücreli LL' de, prekürsör T hücreli LL' nin aksine; cilt, kemik ve periferik lenfnodu ile sınırlı hastalık görülür[61].

Burkitt lenfoma (BL): Pediatrik HDL'nin yaklaşık %30-50' sini oluşturmaktadır. Denis Burkitt, 1958 yılında Afrikalı çocuklarda lokalizasyonu, histopatolojisi ve coğrafi dağılımı açısından bazı farklılıkları olan bu lenfoma türünü tariflemiştir. EBV varlığı ilk kez 1964' de BL' nin etiolojisine yönelik araştırmalar esnasında ortaya konulmuştur [64]. WHO sınıflamasına göre klinik prezentasyonu ve biyolojisi farklı ancak morfolojik olarak aynı olan 3 alt tipi belirlenmiştir; [52]

- *Endemik BL:* Afrika, Papua Yeni Gine ve Güney Afrika'nın ekvatorial bölgelerinde görülür. Vakaların %95'i EBV ile ilişkilidir. Çene en sık tutulan bölgedir. Maksiler hastalık olsun ya da olmasın, orbital tümör eşlik edebilir. Vakaların 1/3'ünde SSS tutulumu vardır.
- *Sporadik BL:* Dünyanın herhangi bir bölgesinde görülür. Gelişmiş ülkelerde HDL' nin ve matür B hücre neoplazilerinin en sık görülen formudur. EBV ile ilişkisi %10-15' dir. Karın ve kemik iliği en sık tutulan bölgelerdir. 5-10 yaş arası erkeklerde sık görülür. Karın ağrısı karında

şişkinlik, bulantı-kusma, gastrointestinal kanama, nadiren perforasyon ile karşımıza çıkar. Baş-boyun bölgesi, ikinci en sık tutulan bölgedir. Endemik BL'nin aksine, çene tutulumu %10'dan az hastada görülür. Bu hastalar tümör lizis sendromu açısından yüksek riskli hastalardır.

- *İmmün yetmezlik ilişkili BL*: Özellikle HIV ile enfekte hastalarda görülür. %70 hastada EBV ile ilişkilidir.

Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL): Pediatrik HDL'lerin yaklaşık %10-20'ini oluşturmaktadır. Lenf nodları, deri (en sık), yumuşak doku ve kemik gibi ektranodal dokuları tutar. Çocuklarda klinik özellikleri değişkendir. Genellikle B semptomları görülür.

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL): Pediatrik HDL'lerin ortalama %20'ini oluşturmaktadır ve büyük çocuklarda daha sıktır. Oldukça heterojen klinik bulgular gösterir. Mediasten tutulumu BL'ye göre sıktır. Tümör; perikard, plevra gibi organlara lokal invazyon gösterir, genellikle süperior vena kava sendromuna neden olur [61].

2.3.2.4. Tanı ve Evrelendirilme

İyi bir sitolojik ve histolojik örnek, kesin tanı ve doğru sınıflama için gereklidir. Seçilmiş vakalarda sitogenetik, FISH, gen analizi yapılabilir.

Evrelendirmede amaç, hastaları farklı prognostik risk gruplarına ayırmak ve tedavilerini ona göre düzenlemektir. Çocukluk çağı HDL için çeşitli evrelendirme sistemleri kullanılmıştır. Murphy tarafından 1978'de önerilen, Hodgkin hastalığı için kullanılan Ann Arbor evreleme sisteminin bir modifikasyonu olan, St. Jude Research Hospital evreleme sistemi pediatrik olgularda tüm histopatolojik alt gruplar için büyük kabul görmüştür. (Tablo 16)

Tablo 16. St. Jude evreleme sistemi

EVRE I

- Tek lenf nodu tutulumu ya da tek ektranodal organ tutulumu (mediasten ve abdomen hariç)

EVRE II

- Tek ektranodal organ ve birlikte bölgesel lenf nodu tutulumu
- Diyaframın aynı tarafında 2 ya da daha fazla lenf nodu tutulumu
- Diyaframın aynı tarafında lenf nodu tutulumu eşlik eden veya etmeyen 2 ektranodal tutulum
- Mezenterik lenf nodunun eşlik ettiği veya etmediği tamamı çıkarılmış primer karın içi kitlesi

EVRE III

- Diyaframın iki tarafında iki ektranodal tutulumu
- Diyaframın iki tarafında 2 veya daha fazla lenf nodu tutulumu
- Herhangi bir intratorasik tümör (mediastinal, timik, plevral)
- Yaygın primer karın içi kitle
- Başka taraf tutulumu olsun olmasın parasipinal yada epidural tümör

EVRE IV

- Yukardakilerden herhangi birine eşlik eden SSS veya kemik iliği tutulumu (kemik iliğinde blast oranı %25'in altında ise tutulum olarak değerlendirilir.)

2.3.2.5. Tedavi ve Prognostik Faktörler

Lenfoblastların çoğalması hızlı olduğundan (ikiye katlanma zamanı <24 saat), HDL' de başarılı bir tedavi, hücrelerin yeniden çoğalmasına fırsat vermeyecek kısa sürede ve yoğun olmalıdır. Bölünmüş dozlarda siklofosamid ve infüzyon şeklinde doksorubisin veya sitozin arabinozidin kortikosteroidlerle birlikte kullanılması, başarılı bir HDL tedavisinin unsurlarını oluşturur [33]. Tedavi yoğunluğu hastalığın evresine göre değişir. Tedavi erken evrelerde 2. ayda, ileri evrelerde 6. ayda sonlanır. Yanıtsız, nükseden vakalarda otolog kemik iliği transplantasyonu düşünülebilir.

Tedavide genellikle radyoterapinin yeri yoktur. Akut hayatı tehdit edici komplikasyonlarda (örn; süperior vena kava sendromu), başlangıç kemoterapiye dirençli durumda endikedir. HDL tedavisinde cerrahinin rolü sınırlıdır.

Günümüzde kemoterapiye yanıt çok iyi olduğundan abdominal acil durum olmadıkça cerrahi önerilmemektedir. Tam rezeksiyonun yapılabileceği hastalarda uygulanabilir (örneğin; lokalize barsak hastalığı). Yaygın hastalığı olanlar, cerrahi rezeksiyon için uygun değildir [33].

HDL'de hayatı tehdit edici 2 komplikasyon vardır; mediastinal tümöre bağlı süperior vena kava sendromu veya kritik hava yolu tıkanıklığı ve kemoterapiye bağlı metabolik komplikasyonların neden olduğu tümör lizis sendromudur.

HDL'de prognostik faktörler Tablo 17'de özetlenmiştir [60].

Tablo 17. HDL'de prognostik faktörler

Olumlu prognostik faktörler

- Primer tutulum yeri
- Evre I ve II: baş ve boyun (parameningeal olmayan)
- Periferik lenf nodu tutulumu
- Abdominal tutulum: %80 veya daha fazla 2 yıllık yaşam

Olumsuz prognostik faktörler

- Evre III ve IV (SSS tutulumlu evre IV hastalar en kötü prognoz)
 - Tutulum yeri: parameningeal evre II, ektranodal her evre, baş ve boyunda lenfatik dışı tutulum (sinüs, çene, orbita), evre III küçük çentiksiz hücreli lenfomada plevral efüzyon
 - İlk 2 ayda remisyon sağlanmaması
 - Çözünmüş IL-2R seviyesi >1000 U/mL
 - LDH seviyesi >1000 U/L
 - Ürik asit seviyesi >7.1 mg/dL
-

2.4. Çocukluk Çağı Lösemi-Lenfoma Tedavisinin Geç Etkileri

Kanser tanı ve tedavisinde kaydedilen önemli gelişmeler sonucunda, çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranı 50 yıl önce %10' larda iken, günümüzde özellikle bazı kanser türleri için gelişmiş ülkelerde %80' lerin üstündedir. Uygulanan modern tedaviler neticesinde bu hastaların sağkalımlarında sağlanan avantajlara paralel olarak tedavilerinin uzun dönemli komplikasyonları ya da “geç etkileri” de farkedilmeye başlanmıştır. Bu geç etkiler, çocukluk çağı kanserlerinden kurtulan kişilerin kanser tedavilerinin bir sonucu olarak sağkalımlarını azaltan ya da sağkaldıkları süre içinde yaşam kalitelerini düşüren sağlık sonuçları olarak tanımlanabilirler. Bu geç etkilerden bazıları yaşamı tehdit edici olabilmekte ve çocukluk çağı kanserini atlatmasının üzerinden uzun süre geçmiş olan hastalardaki erken mortalitenin nedeni olabilmektedirler. Çocukluk çağı kanseri sağkalanı hastaların %60 gibi büyük bir kısmı yaşamlarının ilerleyen süreçlerinde obezite, MetS, kalp yetmezliği, akademik ve sosyal başarılarını etkileyen nörokognitif bozukluklar, inme, periferik nöropati gibi nörolojik, puberte prekoks, büyüme hormonu eksikliği gibi nöroendokrin, osteonekroz, azalmış kemik mineral dansitesi ve artmış kırık insidansı gibi kemik toksisitesi, kardiyomiyopati, perikardit, valvuler kalp hastalığı, koroner arter hastalığı gibi kardiyotoksik yan etkiler, AML, miyelodisplastik sendrom, solid tümörler gibi sekonder malignansi gelişimi ve infertilite gibi geç etkilere maruz kalmaktadır [5]. Çocukluk çağı lösemi ve lenfomalarında sağkalımın yüksek, beklenen yaşam süresinin uzun olması nedeniyle hastalığa ve tedaviye bağlı sekellerin en düşük düzeyde tutulması hedeflenir.

Çocukluk çağı kanserlerinden kurtulan kişilerde ilk tanımlanan geç etkiler arasında sekonder kanserler, kardiyopulmoner hastalıklar ve infertilite yer almıştır. Bu tespitler 1960' larda çocukluk çağı kanserlerinden kurtulan ve primer olarak cerrahi ve RT ile tedavi edilen ilk hastalardaki klinik gözlemlere dayanmıştır [65,66]. Bu erken klinik gözlemler geç etkiler hakkında farkındalık sağlanmasına neden olmuş ve sayıları gittikçe artan kanser sağkalanlarında daha ileri çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur. İlk zamanlardaki bu tanımlayıcı çalışmaların ardından kanseri atlatmış olan daha geniş hasta gruplarını kapsayan kayıt çalışmalarına hız verilmiş ve spesifik geç etkilerin ortaya çıkarılmasına çalışılmıştır. Bu amaçla gerçekleştirilen araştırmalardan; Ulusal Kanser Enstitüsü' nün “Beş

Merkez Çalışması” (National Cancer Institute-Five Center Study) 1945 ila 1975 yılları arasında 20 yaşın altında iken tanı almış ve reproduktif durumlarının, sekonder kanser gelişiminin ve mortalite durumunun tespiti için prospektif olarak takip edilmiş olan 2490 erişkin hastanın kayıtlarının tutulduğu kanser kayıtçılığı temelli bir kohort çalışmasıdır [67]. Diğer bir çalışma “Geç Etkiler Çalışma Grubu” çalışması olup çok merkezli bir kohort tasarımı altında 1936 ila 1979 yılları arasında tanı alan ve kanser tedavisi sonrasında 2 yıllık sağkalımı olan 9170 hastada sekonder kanser gelişimini değerlendiren bir çalışmadır [68]. Geç etkilerin değerlendirildiği çalışmaların diğer ilk örnekleri ise Birleşik Krallık’ta [69], Hollanda’da [70] ve İskandinav ülkelerinde (Danimarka, Finlandiya, İzlanda, Norveç, İsveç) [71] gerçekleştirilmiş olan kayıt tabanlı çalışmalardır.

Bahsedilen bu epidemiyolojik çalışmalarda spesifik tedaviler ve ilgilenilen sağlık sonuçları arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Çalışmalarda kanser sağkalanları ile kontrol amacıyla seçilmiş olan popülasyonlar arasında ilgilenilen sonuçlar bakımından rölatif riskler hesaplanmıştır. Bu araştırmalar bir bütün olarak çocukluk çağı kanser tedavilerinin geç dönem sonuçları hakkında önemli bilgiler edinilmesini sağlamıştır. Her ne kadar bu çalışmaların kendi içinde bazı kısıtlılıkları olsa da, hatta çalışmalarda bildirilen bazı geç etkiler artık terk edilmiş ve güncel yöntemlere yerini bırakmış tedaviler ile ilişkili olsalar da günümüzde kabul edilmekte olan kanser tedavisi ile erken mortalite, RT ile sekonder kanserler ve alkilleyici ajanlar ile gonadal disfonksiyon arasındaki ilişkilerin tespit edilmeleri bakımından oldukça kilit rol oynamışlardır [67, 72-75].

Bu konuda yapılmış olan bu öncü çalışmalardaki kısıtlılıkları belirlemek ve prospektif olarak takip edilecek “sağkalan” kohortlarının geliştirilmesi amacıyla Kuzey Amerika ve Avrupalı araştırmacılar tarafından bazı girişimlerde bulunulmuştur. Kuzey Amerika’daki araştırmacılar çok merkezli bir takip çalışması olan ve çocukluk çağı kanserini atlatmış 14,000’den fazla hastanın yer aldığı CCSS Çalışmasını (the Childhood Cancer Survivor Study) hayata geçirmiş ve 1970 ila 1986 yılları arasında 21 yaş altında iken tanı almış ve en az 5 yıllık sağkalımları olan hastaları çalışmaya almışlardır [74]. Bu çalışmada yapılan bir güncelleme ile 1986 ila 1999 arasında tedavi edilmiş olan hastalar da dahil edilmiş, böylece modern tedavi yöntemlerinin etkileri ile ırksal olarak daha geniş çerçeveli bir popülasyonun sonuçları da değerlendirilebilir hale gelmiştir [75]. Britanya, Fransa, Hollanda ve İskandinav

lkelerindeki ocukluk ağı kanserlerinden sağkalanlar hakkındaki geniş kayıt tabanlı kohort çalışmaları ise devam etmekte ve oldukça önemli bilgiler sunmaktadır.

Çocukluk ağı kanserinden kurtulan bir hastada geç etkilerin gelişimi bakımından var olan risk esas olarak önceden almış olduğu tedavinin özelliklerine ve tedaviyi aldığı yaş, cinsiyet, tedavi sonrasında geçen süre gibi kişisel özelliklerine yakından bağlıdır. Öncelikle, hastanın almış olduğu tedavinin dozu ve yoğunluğu geç etkilerin gelişim riski ile sıklıkla korelasyon gösterir. Genelde sağkalan hastalardan daha yüksek doza maruz kalanlardaki sonuçlar daha kötüdür. Örneğin, gonadotoksik KT ile ilişkili olan erkek infertilitesi doğrudan doz ile ilişkilidir ve daha yüksek kümülatif dozlara maruz kalan erkeklerde gelecekteki infertilite riski daha yüksektir [76,78]. Ayrıca, kanserden sağkalan bir hastanın geç etki yaşama riski toksisite ile ilişkili birden fazla tedavi modalitesine maruz kalma durumlarında daha da yükselmektedir. Örneğin mediastinal RT ve kardiyotoksik KT ile tedavi edilen hastalar geç dönem kardiyak etki yaşama riski bakımından bu tedavilerden sadece birini gören hastalara nazaran daha büyük risk altındadır [77,79]. Tek bir tedavi maruziyeti ile ilişkili organ toksisitesi klinik değerlendirmenin yapıldığı zaman dilimine göre farklılıklar gösterebilir. Örneğin, postmenarşal bir adölesan gonadotoksik bir KT ile tedavi edildiğinde, tedavi süresi boyunca reversible amenore yaşayabilir. Bu hasta yıllar sonra prematür menopoza sekonder infertilite ve kronik östrojen eksikliğine bağlı osteoporoz yaşayabilir. SSS tedavileri sonrasında izlenen nörokognitif bozulmalar da geç etkiler bakımından geçen zamanın önemini gösteren diğer bir örnektir. SSS tedavisi gören çocuklar okul hayatı, mesleki sorumluluklar veya daha kompleks kognitif fonksiyonları gerektiren sosyal etkileşimler yaşayana kadar herhangi bir sorun yaşamayabilirler.

Bu hastalarda takip süreleri de potansiyel geç etkilerin tespit edilebilmesi için önemlidir. RT ile ilişkili bazı geç etkiler, özellikle de sekonder maligniteler, zaman içerisinde kümülatif artışlar gösteren uzun latens periyotlarına sahiptir. Buna karşın diğer tedavi ilişkili toksisiteler akut olup geçmekte veya geç ortaya çıkabilmekte ve progresif seyredebilmektedir. Kanser tedavisi ile ilişkili geç etkiler Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18.Kanser tedavisi ile ilişkiligeç etkiler

Tedavi	Geç Etkiler
Alkilleyici ajanlar (busulfan, karmustin, lomustin, mekloretamin, prokarbazin, siklofosfamid, ifosfamid, dakarbazin, melfalan)	Sekonder lösemi/miyelodisplazi Prematür menopoz Erkek infertilitesi
Antrasiklinler (daunorubisin, doksorubisin, mitoksantron, idarubisin)	Klinik kalp yetmezliği
Bleomisin, karmustin, busulfan (pulmoner toksik kemoterapiler)	Pulmoner fibrozis
Platin bileşikleri (sisplatin, karboplatin)	İşitme kaybı
Topoizomerez II inhibitörleri	Sekonder lösemi
Herhangi bir irradiasyon	Sekonder sarkom Nonmelanomatöz cilt kanseri Melanoma
Kraniyal ve baş-boyun irradiasyonu (TVI dahil)	BH eksikliği Obesite Hipotiroidizm Tiroid kanseri Beyin kanserleri Baş-boyun karsinomu İnme Diş anomolileri
Göğüs irradiasyonu (göğüs, akciğer, mediasten, TVI)	Koroner arter hastalığı Kardiyak kapak hastalığı Meme kanseri Akciğer fibrozisi Akciğer kanseri Tiroid kanseri Hipotiroidizm
Abdominal irradiasyon (abdominal, periaortik, flank)	Gastrointestinal kanser
Pelvik irradiasyon	Genitoüriner kanser Prematür menapoz Erkek hipogonadizm

a) Büyüme Geriliği

Çocukluk çağında kanser tedavisi gören hastaların ileri yaştaki boylarının kısa kalması geç yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır. KT ve RT' nin boy uzamasını etkilediği, tedaviden hemen sonra büyüme hızının arttığı gözlenmiştir [80]. KT ve RT' e erken yaşta (beş yaşın altında) maruz kalındığında büyümenin daha fazla etkilendiği, kızlarda bu etkinin daha belirgin olduğu, özellikle KRT alanlarda BH eksikliği gelişebildiği belirtilmiştir [81,82]. Bu durum yaşamın erken

döneminde büyümenin daha hızlı olmasından ve KRT' nin BH salınımı üzerine olumsuz etkili olmasından kaynaklanmaktadır [83]. Dahası SSS'ni korumaya yönelik tedavisi sadece intratekal kemoterapötiklerden ve yüksek doz metotreksattan oluşan çocuklarda bile BH eksikliği ortaya çıkmaktadır [84]. KRT almayan çocukların tedavi bitiminden sonraki yıllarda büyüme hızlarında artış olmakta ve bu çocukların çoğunluğu normal erişkin boyuna ulaşabilmektedirler [85,86]. ALL tedavisi sonrası iyileşen hastaların kontrolleri sırasında düzenli olarak boy ve kilo ölçümleri yapılmalı, boyu 3. persantilin altında kalan veya yıllık büyüme hızı 4-5 cm/yıldan az olanlarda endokrinolojik değerlendirme planlanmalıdır [87].

b) Nörolojik ve Bilişsel Bozukluklar

Sağkalım gösteren lösemi olguların önemli bir kısmında tedaviye bağlı olarak kognitif fonksiyonlar olumsuz yönde etkilenmektedir. Tanı anında yaşın küçük olması, yüksek doz KRT alma, sistemik ve intratekal tedavi ve kız cinsiyet nörolojik ve bilişsel bozukluk gelişmesi açısından risk faktörlerini oluştururlar [88]. KRT'nin nörokognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi erken dönemde çıkabileceği gibi, tedaviden yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Dikkat, hafıza gibi kognitif fonksiyonlar KRT'den etkilenirken sözel ve lisan ile ilgili yetiler genellikle korunur [89]. KRT alanlarda akademik başarının daha düşük olduğu gösterilmiştir [90,91]. KT ile SSS profilaksisi de orta derecede, ölçülebilen kognitif etkilenme ile ilişkilidir [92,93]. Sağkalım gösteren olgularda aynı zamanda tedavi sırasında görülebilen inme ve periferik nöropatiye bağlı nörolojik sekeller gelişebilir [94,95]. Tedaviden sonra hastaların bir kısmında motor disfonksiyonu kalıcı olabilmektedir. Kalıcı motor disfonksiyon vinkristine bağlı periferik nöropati dışında kas güçsüzlüğü ve görsel motor entegrasyonu etkileyen SSS hasarına bağlı olarak gelişebilir [96,97]. Yüksek doz sitarabin akut nörotoksisite, özellikle de serebellar disfonksiyona neden olabilir. Bu nedenlerden dolayı lösemi-lenfoma tedavisi alan hastaların özellikle tanı anındaki nörolojik muayenelerinin bilinmesi ve tedavi sonrası takip döneminde düzenli aralıklarla nörolojik muayenelerinin yapılması gerekmektedir.

c) Görme Bozuklukları

Lösemi-lenfoma tedavisine bağlı katarakt gelişimi için risk faktörleri arasında en başta yüksek doz ve uzun süreli steroid kullanımı, beyin ve göze RT verilmesi

gelmektedir [87]. Sistemik steroid kullanımı artmış glokom ve üveit gelişimi için de risk taşımaktadır. KRT sonrasında kuru göz gelişebilmektedir. Özellikle KHN öncesi tüm vücut ışınlaması (TVI) yapılan hastalarda katarakt sorunu çok daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır [99]. Yüksek doz steroid tedavisi alan, TVI yapılan ve görme bozukluğu yakınması olan tüm hastalar en az yılda bir kez göz-görme muayenesi olmalı ve gelişen olumsuzluklar için erken dönemde önlem alınmalıdır.

d) İkincil Kanserler

İkincil kanserler tedavi ile ilişkili en ciddi geç etkidir. Kanser tedavisi olup, remisyonu sağlanan hastalarda sekonder malignite riski normal popülasyondan on kat fazladır ve sağkalım arttıkça bu oran solid tümörlerde daha da belirgin olmak üzere artmaktadır [100]. Sekonder malignite gelişiminde retinoblastom, nörofibromatozis, Li-Fraumeni Sendromu gibi genetik nedenler, RT-KT gibi tedaviler, dişi cinsiyet varlığı, relaps eden ALL varlığı, önceden bilinen immün yetmezlik olması bağımsız risk faktörü olarak ortaya konulmuştur [87,100,102-104]. İkincil neoplaziler en sık olarak SSS'de ortaya çıkmaktadır [9]. Sekonder SSS tümörleri olarak en sık yüksek dereceli gliomlar görülür. Tiroid kanserleri, lenfoma, AML (ALL nedeniyle tedavi gören hastalarda), parotis bezi tm, yumuşak doku tümörleri bildirilen diğer ikincil kanserlerdir. Sağkalım gösteren olguların, kanserden korunmak için önerilen genel sağlık uyarılarına uyması yanında (güneş kremi kullanma, sigara içmeme, egzersiz yapma, dengeli ve sağlıklı beslenme gibi) özellikle RT almış olan olguların yıllık olarak RT alan bölgenin dikkatle incelendiği bir fizik muayene ile değerlendirilmesi, erişkin dönemde görülen meme, kolon kanseri gibi kanserler açısından taramalarının yapılması gereklidir [104].

e) Pubertal Bozukluklar ve İnfertilite

Sağkalan kanser hastalarında, uygulanan KT ve RT sonrası üreme hücrelerinde azalma ve üreme fonksiyonlarında bozulma görülmektedir [105]. Akut lösemi en sık üç ile beş yaşları arasında görüldüğünden olgular tedavi aldıklarında genellikle prepubertal dönemdedirler. Sistemik ve intratekal tedavinin hipotalamus hipofiz aksını nasıl etkilediği tam olarak açıklanamamış ancak KRT' nin özellikle kızlarda erken puberteye neden olabileceği bildirilmiştir [106]. Yüksek dozda alkilleyici ajan ile tedavi alan, KHN ve TVI yapılan olgularda hipogonadizm gelişme

riski daha fazladır [107]. Sağkalım gösteren tüm lösemi olgularının puberte boyunca Tanner evrelemesi takip edilmesi, pubertal gelişim ile ilgili bir sorun saptandığında laboratuvar tetkiklerinin yapılması önerilmektedir.

f) Glikoz Metabolizması Bozuklukları, Obezite ve Metabolik Sendrom

Çocukluk çağı kanseri tedavisi görmüş hastalarda insülin direnci ve diabetes mellitus (DM) gelişme riski artmaktadır. Çocukluk çağı ALL sağkalanlarında yapılan kesitsel bir çalışmada KRT gören ve görmeyen hastalarda insülin direncinin aynı toplumda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulunmuştur [108]. CCSS çalışmasından yapılan bir raporda, DM prevalansı çocukluk çağı kanserlerini atlatan olgularda kardeşleri ile kıyaslandığında neredeyse iki kat daha yüksek bulunmuş; TVI, abdominal RT ve daha düşük yaşta olan hastalarda belirgin bir risk artışı saptanmıştır. Bu popülasyonda abdominal RT ile ilişkili DM riskinin VKİ' den bağımsız olduğu bulunmuştur. ALL atlatan ve KRT gören hastaların kardeşlerine göre 1,6 kat yüksek oranda DM geçirdikleri bildirilmiştir [109]. TVI veya abdominal RT gören hastalarında DM riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir [110]. Fransa ve İngiltere'de kanseri atlatan 2520 kişide yapılan bir değerlendirmede pankreas beta hücrelerinin birikim gösterdiği kuyruk kısmına radyasyon alımı durumunda DM riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir [111]. Bu konuda yapılacak ileri değerlendirmelerde DM gelişim mekanizmaları ve tedavi ile ilişkili modifiye edilebilir risk faktörleri arasındaki etkileşimler daha net bir şekilde ortaya konabilecektir. Kanserden sağkalan kişilerde DM açısından gerekli taramaların yapılması ve risk azaltıcı klinik müdahalelerin agresif şekilde uygulanması endikedir.

Obezite kanser tedavisinin bilinen, önemli bir geç etkisidir. Meacham ve ark. uzun dönem sağkalım gösteren 1665 ALL olgusu ile yaptıkları çalışmada kadınlarda %18.5, erkeklerde %16.5 oranında obezite bildirmişlerdir [112]. RT ile indüklenen hipotalamik hasarın kanserden kurtulan kişilerde obezite patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir ve sonuçta büyüme bozuklukları, düşük metabolik hız, bozulmuş vücut kompozisyonu ve yeme alışkanlıklarında disregülasyonlar izlenir [113,114]. Nitekim KRT ALL'den kurtulan hastalarda obezite açısından bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır [115]. Bu konuda yapılan bir değerlendirmede CCSS çalışmasındaki 1765 akut ALL sağkalanı incelenmiş ve obezite açısından risk faktörlerinin kız cinsiyet (RR kızlarda 2,6; erkeklerde 1,9), tanı yaşının kızlarda küçük olması (< 4

yaş) ve tedavi esnasında alınan radyasyon dozunun 20 Gy'in üzerinde olması olarak tanımlanmıştır [116]. Düşük doz RT yada KT tedavisinin tek başına obezite gelişimi açısından bir risk faktörü olmadığı da bildirilmiştir. CCSS çalışmasında ALL'den kurtulan erişkinlerin obezite ve VKİ açısından takip sonuçlarına göre KRT gören hastaların kardeş kohortu ile karşılaştırıldığında VKİ artışı yönünden daha büyük risk taşıdıkları belirlenmiştir. Bu artış hızı tek başına KT gören hastalarda izlenmemiştir [115]. Buna karşın, ALL ve HL olan 422 çocuğun tedavi öncesinde, esnasında ve sonrasında takip edildikleri prospektif bir çalışmada RT alan ve almayan çocuklar arasında VKİ artışı yönünden herhangi bir fark izlenmemiş ve bu malignitelerde tanı anındaki yüksek VKİ'nin erişkin dönemde gelişebilecek obezite açısından en önemli prediktör olduğu sonucuna varılmıştır [117].

Egzersiz toleransını kısıtlayan kardiyopulmoner hastalık, koordinasyon ve katılımı kısıtlayan nörokognitif bozukluklar, kronik ağrı, genetik faktörler ve sosyal etkenler gibi tedavi ile ilişkili morbiditelerin bir sonucu olarak ortaya çıkan fiziksel aktivite yokluğu kanserden kurtulan kişilerde obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu konuda yapılan ve CCSS çalışmasındaki 9284 katılımcının obezite gelişimi açısından risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmada; bozulmuş fiziksel fonksiyonların, hipotalamik/pitüiter irradiasyonun ve kanser tanısının erken yaşlarda konmasının her birinin obezite gelişimi bakımından bağımsız risk faktörleri oldukları saptanmış, buna karşı fiziksel aktivite için CDC korunma kılavuzlarına uymanın ve orta derecede anskiyete bildirimiminin obezite riskinde bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada spesifik antidepresanlar ve kötü fiziksel aktivitenin obezite ile olası ilişkililerinden bahsedilmiş, ayrıca obezite, farmakolojik etkilenimler, fiziksel aktivite ve diğer modifiye edilebilir risk faktörleri arasındaki olası etkileşimlerin daha derinlemesine incelenmesi gerektiği bildirilmiştir [118]

Çocukluk çağı kanserinden kurtulan hastalarda MetS ve/veya bazı bileşenlerinin riskinde bir artış meydana geldiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Çocukluk çağı kanserini atlatan kişilerde MetS gelişimi ile ilgili olarak tanımlanmış tedavi ilişkili risk faktörleri KRT ve TVI içermektedir [119,120]. Bunların dışında ise tanı yaşının ileri olması ve sedanter yaşam tarzı bildirilmiş olan diğer risk faktörleridir [121]. MetS genel popülasyonda KVH ve DM gelişimi açısından iyi bilinen bir risk faktörü olduğu için kanseri atlatan kişilerde modifiye edilebilir risk faktörleri ile agresif şekilde mücadele edilmesi gerekmektedir.

g) Diğer geç yan etkiler

- Avasküler Nekroz
- Kemik sağlığı üzerine olumsuz etkiler
- Osteoradyonekroz
- Kronik ağrı
- Eğitim ile ilgili problemler
- Psikososyal sorunlar
- Gastrointestinal problemler ve hepatit
- Hiperprolaktinoma
- Hipopituitarizm
- Ekstremitte kaybı(amputasyon)
- Raynaud fenomeni
- Skolyoz ve kyfoz
- Diş sağlığı ile ilgili problemler
- Cilt problemleri
- Tiroid problemleri

2.5.Obezite

Obezite vücutta aşırı yağ depolanması ile ortaya çıkan, fiziksel ve ruhsal sorunlara neden olan bir enerji metabolizması bozukluğu olup günümüzde tüm dünyada çocuk ve adölesanlar için giderek daha yaygın ve önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. ABD’de çocuklarda obezite insidansı 1970’de %5 iken 2006’da %16.3 saptanmıştır [122]. Obezitenin Türkiye için de önemli ve büyüyen bir sağlık sorunu olduğu çalışmalarda vurgulanmıştır [123-125]. Latince’de obezite “obesiteus” sözcüğünden türemiş olup, “yemekten dolayı” anlamındadır. Çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklardan biri olan obezitenin yetişkinlik obezitesine de yol açtığı ve pek çok kronik hastalık için zemin oluşturduğu kabul edilmektedir.

2.5.1. Sınıflandırma

Özelliklerine göre obezite birkaç farklı şekilde sınıflandırılır [126].

1) Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre:

a. Hipersellüler obezite: Yağ hücre sayısında artış olmasıdır ve çocukluk çağında görülen obezite tipidir. Nadir olarak da erişkin dönemde ortaya çıkabilir.

b. Hipertrofik obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve içeriğinde artış olmasıdır. Erişkin dönemde ve gebelikte görülen obezite bu tiptedir.

c. Yağ dağılımına göre obezite:

- Jeneralize obezite: Yağ dokusunun tüm vücutta yaygın dağılımıdır.
- Android obezite: Yağ dokusunun gövdenin üst kısmında lokalizasyonudur.
- Gynoid obezite: Yağ dokusunun pelvik ve gluteofemoral lokalizasyonudur.
- Visseral obezite: Yağ dokusunun karın bölgesinde lokalizasyonudur.

2) Başlama yaşına göre:

- Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite
- Erişkin dönemde başlayan obezite olarak değerlendirilebilir.

3) Etiyolojiye göre:

a. Primer Obezite (Basit ya da Eksojen Obezite): Obezitenin büyük çoğunluğunu oluşturur. Altta yatan başka bir hastalığın olmadığı, artmış kalori alımı ile ilgili obezite olarak tanımlanır.

b. Sekonder Obezite (Metabolik ve hormonal bozukluklara bağlı olarak gelişen): Obez hastaların küçük bir grubunu oluşturur.

- Hipotalamik bozukluklar (Fröhlich Sendrom, travma, kraniyofarenjiyoma ve diğer beyin tümörleri, post-enfeksiyöz)
- Cushing hastalığı ve Sendromu
- Hipotiroidizm
- BH eksikliği
- Pseudohipoparatiroidi
- İnsulinoma, Hiperinsulinizm
- Polikistik over sendromu
- İlaçlar (Glukokortikoidler, trisiklik antidepresanlar, siproheptadin)

c. Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite

- Prader-Willi Sendromu
- Bardet-Biedl Sendromu
- Cohen Sendromu
- Carpenter Sendromu
- Turner Sendromu
- Alström Sendromu

2.5.2. Epidemiyoloji

Literatürde sağlıklı çocuklarda; farklı bölgelerden yapılan obezite prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir ki bu obezitenin genetik, davranışsal, çevresel ve kültürel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalık olması nedeniyle beklenen bir durumdur. Obezitenin başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artmaktadır. Avrupa Çocukluk Çağı Obezitesi Sürveyans Girişimi (European Childhood Obesity Surveillance Initiative), 17 Avrupa ülkesinde ilkökul çocuklarını oksolojik olarak rutin takip etmekte ve 6-9 yaş arası çocuklarda fazla kiloluluk veya obezite oranını %24 olarak bildirmektedir. ABD'de beslenme ve sağlık taramalarına (NHANES) göre 2003-2006 yıllarında 2-19 yaş grubu çocuklar ve adolesanların %16,3' ünün obez olduğu bildirilmiştir [221]. Sağlık Bakanlığı obezite ile mücadele programı verilerine göre ülkemizde obezite sıklığı %1.6-18.7 arasında değişmektedir. Bu oranın gelecek yıllarda katlanarak artması beklenmektedir. 2013 yılında Türkiye'de 7-8 yaş grubu çocukları kapsayan Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık Araştırmasına (COSI-TUR) göre kızlarda fazla kiloluluk prevalansı %15, obezite prevelansı ise %6,6; erkeklerde fazla kiloluluk prevalansı %10, obezite prevelansı ise %13,3 bulunmuştur [197]. Kayseri'de 6-10 yaş grubunda 1032, 11-17 yaş grubunda 2671 olmak üzere toplam 3703 çocukta yürütülen bir

çalışmada çocukların %10,6 'sının fazla kilolu ve %1.6 'sının obez olduğu belirtilmiştir [195]. İstanbul, Ankara ve İzmir illerinde 12-13 yaş grubunda 1044 adolesan üzerinde yapılan çalışmada çocukların %12 'si fazla kilolu ve %2 'si obez olarak saptanmıştır [196]. Samsun' da toplam 4120 ortaokul ve lise öğrencisi taranarak yapılan bir çalışmada obezite prevalansı kızlarda %7,3, erkeklerde %4 olmak üzere toplamda %5,5 saptanmıştır [128].

2.5.3. Etiyopatogenez

Obezite gelişiminde başlıca genetik, çevresel, beslenme ve psikolojik faktörler olmak üzere birçok etken mevcuttur. Sosyokültürel ve ekonomik düzey, gebelikte annenin sigara içmesi, düşük ya da iri doğum ağırlığı, anne sütü alma süresinin az oluşu, hızlı yeme, fast food tarzı beslenme, kalori yoğunluğu yüksek içecekler kullanımı, çocuğun aktivasyon derecesi, televizyon seyredilmesine ayrılan süre ve aile içi olumsuz ilişkiler bu etkenler içinde yer alan önemli nedenlerdendir. Obeziteye neden olan tek gen defektleri bilinmekle birlikte obezite büyük çoğunlukla pek çok genin ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktöryel kalıtım gösteren bir hastalıktır. Obezite ve genetik etmenler üzerinde yapılan araştırmalarda birinci derece akrabalarından biri obez olduğu zaman obez olma riski iki-üç kat daha yüksektir [129]. İkizlerden biri obez ise diğesinde obezite görülme riski monozigotlarda dizigotlara göre daha fazladır. Çocuğun obez olma riski; her iki ebeveyn obez ise %80, sadece biri obez ise %40, her ikisinde obez değilse %14"dür [130]. Tek gen mutasyonlarında, Prader-Willi sendromu, Alstrom sendromu, Carpenter sendromu, Beckwith-Wiedemann, leptin ve leptin reseptör mutasyonları, melanokortin-4 reseptör mutasyonları , proopiomelanokortin reseptör mutasyonları , prohormon konvertaz gen defektleri genetik bozukluklar sonucu oluşan obezite nedenlerine örnek teşkil etmektedir [131].

İntrauterin dönemdeki maternal faktörlerin, postnatal obezitede etkili olduğu bilinmektedir. Düşük doğum tartısının erişkin yaşlarda abdominal yağlanmaya neden olduğu da gösterilmiştir. Diyabetik anne çocuklarında sekiz yaşında obezite oranı yüksek bulunmuştur [132]. Çocukta obezitede artış gösteren dönemler yaşamın ilk yılı, 4-6 yaş arası ve puberte dönemindedir. Yaşamın ilk yılında yağ hücrelerinin büyüklüğü yaklaşık iki kat artar. Obez bebeklerin, normal ağırlıktaki bebeklere göre 5 yaşında obez olma olasılığı 2,5 kat fazladır [131]. Ancak bebeklik döneminde

başlayan obezitenin ilerleyen dönemlerde düzelmesi mümkünken çocukluk ve adölesan dönemde başlayan obezitenin erişkin dönemde sürme riski yüksektir [133].

Her iki cinste de obezite görülmeyle birlikte kızlarda oran daha fazladır. Çalışmalardan bir kısmı yüksek, bir kısmı ise düşük sosyoekonomik düzeyde obezite sıklığının arttığını göstermektedir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ailelerin çocuklarında şişmanlama aşırı beslenmeye bağlıken, sosyoekonomik düzeyi düşük ve kalabalık ailelerin çocuklarındaki şişmanlık dengesiz beslenmeye bağlıdır. Bebeklik dönemindeki beslenme şekli çocuğun ileri yıllardaki beslenme alışkanlığını belirler. Anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunu önleyici etkisi iyi bilinmektedir. Süt çocukluğu döneminde mama ile beslenme, zamanından önce ek gıdalara ve yapay beslenmeye geçilmesi obeziteyi kolaylaştırır. Hızlı yeme ve az çiğneme de obezite oluşumunda kolaylaştırıcı faktörlerdir. Beslenme alışkanlığında kalori ve yağ yoğunluğunun fazla oluşu (fast food tarzı beslenme ve kalori yoğunluğu yüksek içecekler) obezite sıklığının artışı bir risk faktörüdür. Obezite oluşmasında enerjinin harcanması da önemlidir, sedanter yaşam riski arttırmaktadır. Evlerde işleri kolaylaştıran aletlerin çoğalması, araba kullanımı-ulaşım kolaylıkları, televizyon izlemenin ve telefon, tablet, bilgisayar gibi teknolojik aletlerin kullanımının artması; enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır. Televizyon izlemek aktiviteyi azalttığı gibi yeme ile ilgili çeşitli mesaj ve gıda ürünlerinin duyurulmasında da etkilidir. Bazı çocuklarda psikolojik sorunlara tepki fazla yeme şeklinde ortaya çıkabilir. Aile içi olumsuz ilişkiler çocuğun ruhsal yapısını etkileyerek az ya da aşırı yeme davranışını doğurmaktadır. Puberte döneminde ortaya çıkan; arkadaş edinememe, okulda başarısızlık, ebeveyn ile çocuk arasındaki olumsuz ilişki gibi sorunlar obeziteyi artırmaktadır. Kimi zaman da sıkıntı ve güvensizlik duygularını bastırmak için fazla yeme görülebilir. Aşırı yeme depresyon ve anksiyete ile baş etme tepkisi olarak görülebilmektedir. [104,132].

2.5.4. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

Obezitenin değerlendirilmesinde; direkt laboratuvar ölçümleri ve indirekt antropometrik ölçümler kullanılarak vücuttaki yağ doku ile yağsız dokunun oranları belirlenmekte ve bunlarla obezite tanımlanmaktadır. Obezite değerlendirmesindeki yöntemin; ekonomik, güvenli, kolay ve tekrar edilebilir olması gerekmektedir.

Obezitenin direkt ölçüm yöntemleri bu özellikleri karşılamadığı gibi bir çoğunun çocukluk yaş grubunda kullanımını uygun değildir.

Vücuttaki yağın direkt ölçümünü sağlayan metotlar şunlardır;

- Kimyasal analiz (kadavra)
- Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi
- Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması
- Toplam vücut nitrojeni
- Vücut dansitesinin ölçülmesi: Su altında tartım, letismografi
- Ultrasonografi ile yağ kalınlığının ölçülmesi
- Toplam vücut elektriksel geçirgenliği
- Biyoelektriksel impedans analizi
- Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans

Vücuttaki yağın indirekt ölçümünde ise kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için antropometrik ölçümler değerlendirilir. Antropometrik ölçümlerde kullanılan araçların periyodik kontrollerinin yapılması, ölçüm yapan yardımcı sağlık personelinin eğitimi, referans değerlerinin belirlenmiş olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. En sık kullanılan yöntemler, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, çevre ölçümleri, deri kıvrım kalınlıkları (DKK) ve VKİ'dir.

Boy-kilo ölçümleri yapıldıktan sonra yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve kilo değerlerini içeren tablolardan yararlanarak çocuğun boy yaşına (boyunun 50. persentilde olduğu yaş) göre olması gereken ağırlık (ideal ağırlık) bulunur. Rölatif ağırlık; hastanın ağırlığı x 100 / ideal ağırlık formülüyle hesaplanır. Rölatif ağırlık %110-120 arasında ise fazla kilolu (overweight), %120'nin üstünde ise obezite olarak kabul edilir [126,132].

Kilo ve boy ölçümleri kullanılarak elde edilen Vücut Kitle İndeksi (VKİ, Body Mass Index), vücut bileşimini en iyi yansıtan indeks olarak kabul edilir. VKİ 1988'de Garrow tarafından tanımlanmıştır. Kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle bulunur. VKİ toplam vücut yağı ile iyi korelasyon gösterir. DSÖ yetişkinleri VKİ 'ne göre 25 ila 30 arası 'aşırı kilolu' olarak sınıflandırırken, obezite aşamalarına göre sınıflandırılır; 1.Derece: VKİ 30 -34.9,

2.Derece: VKI 35-39.9 ve 3.Derece VKI \geq 40. 3. derece obezite daha önce morbid obezite olarak biliniyordu. Çocuklarda VKİ'nin yaşa bağımlı referans değerleri olup birçok ülke kendi popülasyonu için persantil eğrileri oluşturmuştur. VKİ persantil çizelgesinin %85-95 aralığı kilolu, %95 ve üzeri ise obez olarak tanımlanmaktadır .

Obezitede fazla yağın büyük bir kısmı deri altında toplandığından deri kıvrım kalınlığı ölçümü iyi bir tanı metotudur ve triceps, biceps, supscapular, suprailiak bölgelerden kaliper adı verilen bir alet ile ölçülür. Cinsiyet ve yaşa göre geliştirilmiş tablolara göre 85. persentil üzeri ise obezite olarak tanımlanır [135].

Çevre ölçümleri; vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, adipoz doku kitlesi, total vücut protein kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır. Bel, kalça ölçümleri ve BKO özellikle obezite tiplendirilmesinde kullanılmaktadır. BKO' nun artması (0,8'in üstünde olması), bireyde abdominal obezite olduğunu düşündürür. Abdominal obezite ise, KVH ve tip 2 DM için risk oluşturmaktadır. VKİ sabit kalsa bile, BKO' daki olumlu bir değişiklik riskin azalmasını sağlayabilir. BKO ülkelere, yaşam stiline ve kültürel özelliklere göre farklılık gösterir [137]. Bu nedenle her topluma özgü eğrilerinin kullanılması gerekmektedir. Ülkemiz için Hatipoğlu ve ark. tarafından okul çağı çocuklarında BKO eğrileri geliştirilmiştir [136].

2.5.5. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite, mortalite ve morbidite gelişiminde başlıbaşına bir risk faktörüdür [138]. Her yıl yaklaşık 300.000 insanın obezitenin hazırladığı kronik hastalıklar nedeniyle öldüğü rapor edilmektedir [139]. Vücutta tüm sistemler değişik oranlarda bu hastalıktan etkilenir. (Tablo 19) Obezitenin süresi uzadıkça ve ağırlığı arttıkça komplikasyonları daha erken ve daha sık görülmektedir. Bu da çocukluk çağı obezitesinin önemini arttırmaktadır.

Tablo 19.Obezite komplikasyonları [201]

Kardiyovasküler	<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Dislipidemi<ul style="list-style-type: none">○ Hiperkolesterolemi○ Hipertrigliseridemi○ Artmış LDL○ Artmış VLDL○ Azalmış HDL• Ateroskleroz
Endokrinolojik	<ul style="list-style-type: none">• Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı• Tip 2 Diyabetes Mellitus• Kadınlarda<ul style="list-style-type: none">○ Fertilitede azalma○ Erken menarş○ Erken menopoz○ Menstrüel bozukluklar○ Polikistik over hastalığı• Erkeklerde<ul style="list-style-type: none">○ Azalmış testosteron , Oligospermi○ Artmış östradiol ve östron
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none">• Kolelitiazis, Hepatik steatozis• Siroz, Karaciğer fibrozisi• Gastroözofagial reflü
İmmünolojik	<ul style="list-style-type: none">• Hüresel immunitede azalma
Kas iskelet sistemi	<ul style="list-style-type: none">• Blount hastalığı• Gut• Osteoartritis• Femur başı epifiz kayması
Dermatolojik	<ul style="list-style-type: none">• Akantozis nigrikans• Fragilis kutis inguinalis
Neoplastik	<ul style="list-style-type: none">• Kadınlarda: Meme, serviks, endometrium, safra kesesi, over• Erkeklerde: Kolon, rektum, prostat
Nörolojik	<ul style="list-style-type: none">• Psödötümör serebri
Pulmoner	<ul style="list-style-type: none">• Pick-Wick Sendromu• Obstrüktif uyku apnesi• Primer alveoler hipoventilasyon• Pulmoner fonksiyon bozuklukları
Artmış mortalite	<ul style="list-style-type: none">• Kanser• Serebrovasküler hastalık• Koroner kalp hastalığı• Diyabetes mellitus• Sindirim sistemi hastalığı
Psikiyatrik	<ul style="list-style-type: none">• Depresyon, Anksiyete

2.5.6. Obeziteden Korunma

Obezitenin önlenmesi için çocukluk yaş dönemlerine göre yapılabilecek müdahaleler Tablo 20’de özetlenmiştir.

Tablo 20.Çocukluk Yaşam Dönemlerine Göre Obeziteden Korumaya Yönelik Girişimler ve Öneriler[198,199]

Perinatal dönemi

- Gebenin yeterli ve dengeli beslenmesini sağlama
- Gebenin düzenli sağlık bakımını sürdürme, kilo artışını izleme
- Gebede diabetes mellitus kontrolünü sağlama
- Postpartum dönemde kilo vermede annelere yardım etme, beslenme eğitimi verme

Bebeklik dönemi

- İlk 6 ay sadece anne sütü alımını ve iki yaşına kadar da ek gıdalarla birlikte anne sütü alımını sürdürmeyi destekleme
- Yaşamın 4-6. ayından sonra ek besinler hakkında bilgi vermek
- Yeterli ve dengeli beslenmeyi sağlama
- Kilo artışını izleme

Okul öncesi dönem

- Sağlıklı besin tercihinin oluşmasını sağlama
- Ebeveynlerin beslenme alışkanlıklarını gözden geçirme, hatalı uygulamaları düzeltme
- Çocuğa ve ebeveyne beslenme eğitimi verme
- Kilo artışını izleme

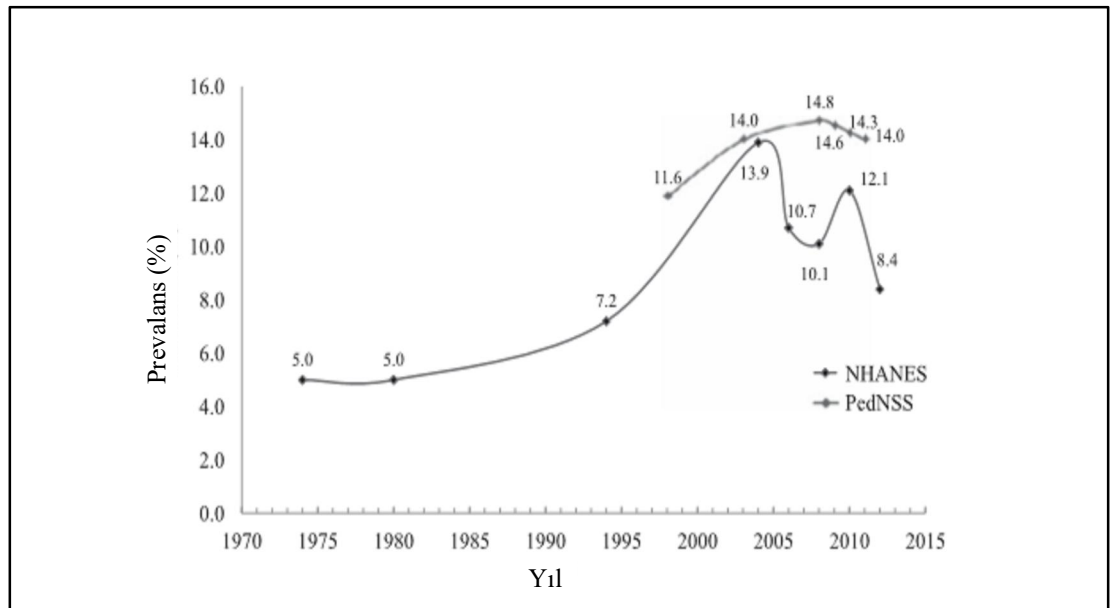
Okul dönemi

- Prepubertal adipoz dokunun aşırı gelişmesi önlenmeli
- Beslenme eğitimi verilmeli
- Kilo artışı izlenmeli
- Günlük fiziksel egzersizi desteklenmeli
- Günlük olarak en az 60 dakika süre ile orta şiddette fiziksel aktivite yapması desteklenmeli, 60 dakikanın üzerine çıkan fiziksel aktivite miktarının sağlığa ek yararlar sağladığı açıklanmalı
- Günlük yapılan aktivitelerin çoğunluğunun aerobik olması sağlanmalı
- Kas ve kemikleri güçlendiren hareketlere haftada en az üç kez yer verilmeli

Ergenlik dönemi

- Ergeni, gelişme atağında sonra oluşabilecek aşırı kilo alımından koruma
- Günlük fiziksel aktivitenin devamlılığını sağlama
- Kilo artışını izleme
- Günlük olarak en az 60 dakika süre ile orta şiddette fiziksel aktivite yapması desteklenmeli, 60 dakikanın üzerine çıkan fiziksel aktivite miktarının sağlığa ek yararlar sağladığı açıklanmalı
- Günlük yapılan aktivitelerin çoğunluğunun aerobik olması sağlanmalı
- Kas ve kemikleri güçlendiren hareketlere haftada en az üç kez yer verilmeli, aşırı kilolu ergenleri obezite sonucu oluşabilecek hastalıklardan (hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, T2DM) koruma

Amerika'nın iki büyük çalışma grubu incelendiğinde önlem ve tedavi girişimlerinin obezite ve komplikasyonlarının prevalansını azaltmada ne kadar önemli olduğunu görülmektedir. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), uzun yıllardır; her yıl yeni hasta popülasyonunun eklenmesiyle gerçekleştirilmekte ve ABD nüfusunun temsili bir örneğini sunmaktadır. 2011-2012 döneminde NHANES'e toplam 3300 2-19 yaş arası çocuk ve ergen örneği dahil edilmiştir. En yeni NHANES raporu, 2003-2004 ve 2011-2012 yılları arasındaki 2-5 yaş grubunda obezite prevalansında istatistiksel açıdan önemli bir mutlak düşüş olduğunu belirtti. Yaygınlık oranlarının zaman içindeki incelenmesi, 1980 sonrası başlayan tutarlı bir artışın ardından 2-5 yaşlarındaki çocuklarda obezitenin yaygınlığının 2003 ile 2004 yılları arasında belirginleştiğini göstermektedir (Şekil 3). 2003-2004 ve 2009-2010 yılları arasındaki veriler, çocukluk çağındaki obezite oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermezken, 2-5 yaşındaki çocuklarda 2009-2010 ve 2011-2012 yılları arasında % 3.7'lik bir düşüş meydana geldi. NHANES'deki küçük çocuklarda görülen prevalans değişiklikleri, 2-4 yaş arası, düşük gelirli çocukların yıllık devlet tabanlı anketi olan PedNSS'deki (Pediatric Nutrition Surveillance System) birçok eyalet ve toplulukta bildirilen yaygınlığın azalmasıyla desteklenmektedir bu gözlemler aynı zamanda çocuklukta obeziteyi azaltmada ilerleme kaydedildiğini göstermektedir [200].



Şekil 3. 2-5 yaş arası ABD'li çocuklarda zaman içindeki çocukluk çağı obezite trendleri.

2.6. Metabolik Sendrom

MetS; tüm dünyada giderek yaygınlaşan kardiyometabolik komplikasyonları ile yüksek morbidite ve mortaliteye sahip, insülin direncinin neden olduğu hastalıkların; obezite (özellikle santral obezite), HT, dislipidemi, T2D veya glukoz intoleransının iç içe geçtiği ölümcül bir endokrinopatidir. Günümüzde kullanıldığı içerikle MetS; ilk kez 1988'de Reaven tarafından şişmanlık, diyabet, HT, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının tesadüften öte bir sıklıkta aynı hastada bulunmalarını gözlemlemesi ve bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmesiyle tıp literatürüne girmiştir [140]. Buradan yola çıkılarak insülin direnci, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu, hiperürisemi, fibrinolitik bozukluklar, HT ve koroner hastalıktan oluşan MetS tarif edilmiştir [141-143]. Sonraki yıllarda “sendrom X”, “insülin direnci sendromu”, “metabolik kardiyovasküler sendrom”, “plurimetabolik sendrom”, “dismetabolik sendrom”, “Reaven sendromu” ve “Deadly Quartet (öldüren dördü)” gibi değişik adlandırmalar kullanılmıştır [143,144]. İlk tanımlandığında hiperglisemi, HT, dislipidemi gibi birkaç risk faktörünü içerdiği düşünülen bu hastalığın artmış KVH riski taşıdığı ve temelde yatan problemin insülin direnci olduğu ve birçok metabolik değişikliğe yol açtığı da anlaşılmasıyla “Metabolik Sendrom” tanımı kullanılmaya başlanmıştır [144].

2.6.1. Epidemiyoloji

Dünyada ve ülkemizde son 20 yılda çok hızlı artan ve çağın salgını olarak bilinen MetS daha çok erişkinlerde gözlenirken son yıllarda çocukluk, özellikle de adolesan döneminde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır [145]. Çocuklarda MetS sıklığındaki artış obezite sıklığındaki artışa paraleldir. Dünya genelinde, sıklığı yaş ile artmakta olup etnik yapı ve ırksal özelliklere göre değişmektedir. Çocukluk çağında MetS sıklığı araştırmalarında farklı tanımlar kullanıldığından karşılaştırma yapmak mümkün olmasa da genel sıklık %3-4 civarında olup erişkinlere göre düşüktür. ABD'deki erişkinlerde ATP III kriterlerine göre MetS sıklığı %23.7, 20-29 yaş grubunda ise %6.7 bulunmuştur [146]. Çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma “Bogalusa Hearth Study” kapsamında yapılmış, bu çalışmada VKİ, HT, trigliserid/HDL ve açlık insülinin kendi gruplarına göre 75. persentilin üzerinde olması MetS tanımı için kullanılmış ve MetS sıklığı beyaz

çocuklarda %4, siyahlarda %3 bulunmuştur [147]. ABD'de 1988-1994 dönemini kapsayan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nda 2430 adolesandan elde edilen veriler ATP III ölçütlerine göre değerlendirilmiş ve MetS sıklığı %4.2 (erkeklerde %6.1, kızlarda %2.1) bulunmuştur [148]. 2004 yılında yapılan bir çalışmada obez adolesanlarda MetS sıklığının tanı kriterlerine göre değiştiği, NCEP/ATPIII' e göre %19.5 iken, WHO kriterlerine göre %38.9 olduğu bildirilmiştir [149]. Bu çalışma çocukluk çağında hiperinsülinizm yerine açlık glukozu kriter alındığında MetS sıklığının düşük bulunduğunu göstermektedir.

Ülkemizde çocuklarda MetS sıklığıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Ülkemizde okul çocukları arasında MetS sıklığı %2.3 bulunmuştur. Şişman çocuklar arasında MetS sıklığını belirlemek için yapılan çalışmalarda Samsun'da %30.1 (kızlarda %26.1, erkeklerde 34.7) [144], ve Ankara'da % 41.5 bulunmuştur [151]. Hatun ve ark.'nın yaşları 2-18 yıl arasında değişen 131 obez vakada WHO kriterlerine göre yaptığı değerlendirmede MetS prevalansı %20 bulunmuştur [142]. Atabek ve ark. (2006), Kayseri'de 196 obez çocuk ve adolesanda MetS sıklığını %27,2 olarak saptamışlardır. Prepuberte ve puberte dönemlerinde sırasıyla insülin direnci %29 ve %56,5; glukoz intoleransı %19 ve %27.5; T2DM %2 ve %4.3, HT sıklığı ise %15 ve %31,8 bulunmuştur [152]. Ağırbaşlı ve ark. (2006), Ankara'da çocuklarda %4,9 şişmanlık sorunu saptamıştır. Bu çocukların %29,2'sinin ya HDL kolesterolleri düşük ya da trigliserit düzeyleri yüksek, %15,7'sinin ise sistolik veya diyastolik kan basınçları yüksek bulunmuştur. % 2,2 olguda üç veya daha fazla risk etmeni ile MetS belirlenmiş, şişman ve hafif şişman olanlarda MetS %21 sıklıkta bulunmuştur [153]. Keser ve ark. (2008), 308 çocukta yaptığı çalışmada obezite prevalansını erkeklerde %5,9 , kızlarda %8,7 ; MetS sıklığı ise erkeklerde %1,7 kızlarda %1,5 olarak saptanmıştır.

2.6.2. Metabolik Sendromun Bileşenleri:

Obezite: Obezitenin metabolik komplikasyonlara ve aterosklerotik kalp hastalıklarına neden olduğu bilinmektedir. Visseral obezitede yağ dokusu omentumda toplanır. Buradaki yağ hücreleri hipertrofik karakterdedir ve metabolik olarak aktiftir. Aktif olan bu yağ dokusundan SYA açığa çıkar, portal sistem ile karaciğere ulaşır. Karaciğerde yüksek SYA varlığı insülin rezistansına ve hiperinsülinemiye yol açmaktadır. Gluteal bölgede ki yağ hücreleri hiperplastik

karakterlidir. Metabolik olarak aktif değildir. Bu yüzden obezitenin değerlendirilmesinde bel çevresi, bel/kalça oranı giderek önem kazanmaktadır [149].

İnsülin Direnci ve/veya Glikoz İntoleransı: MetS vakalarında insülin direnci obeziteden bağımsız olarak temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır [141,154,155]. Çalışmalar insülin direnci derecesi ile MetS sıklığı arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. Periferik dokularda insülin duyarlı glikoz alımının büyük bir kısmı iskelet kası tarafından gerçekleştirilir. İnsülin direnci iskelet kasının yanı sıra; yağ doku, karaciğer ve endotel hücrelerinde de gelişebilmektedir. Hücre içinde serbest yağ asitlerinin artması glikoz transferini azaltmaktadır. Visseral yağ dokusunun artması ile birlikte lipoliz oranı artmakta, dolayısıyla artan serbest yağ asitlerinin kas ve karaciğerde oksidasyonu artmaktadır. Kaslarda serbest yağ asitlerinin alternatif enerji kaynağı olarak kullanılması ile glikoz kullanımı ve oksidasyonu azalmakta, hepatik lipogenez artmaktadır. Yağ dokuda insülinin antilipolitik etkisine direnç sonucunda serbest yağ asitleri ve gliserolün aşırı salınımı hiperglisemi ve bozulmuş glikoz toleransına yol açar.

İnsülin direnci olan kişi ancak fazla miktarda insülin ile normal karbonhidrat metabolizmasını idame ettirebilmektedir. Sürekli insülin üretimini yüksek düzeyde tutmak zorunda kalan pankreas beta hücresi zaman içinde insülin sentez ve sekresyon kapasitesini yitirmekte daha fazla yükselen kan şekeri de beta-hücre desensitizasyonu yapmakta ve azalmış karbonhidrat toleransı ve tip 2 DM gelişebilmektedir [156].

Dislipidemi: MetS'lu olgularda hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyi mevcuttur. MetS'da görülen dislipidemi, artmış viseral yağ hücrelerinin lipolizi ve bunun sonucunda üretilen serbest yağ asitlerinin artışı ile açıklanmaktadır. Bu durumun obezitede görülen bir diğer değişiklik olan periferik insülin direnci ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Visseral obezitede visseral yağ dokusundan karaciğere fazla miktarda SYA akımı olur. Bu SYA'larından karaciğerde endojen trigliserid sentezi yapılır ve VLDL kolesterol olarak dolaşıma katılır. Normalde insülin hem karaciğerde endojen trigliserid sentezini baskılar hem de VLDL metabolizmasını hızlandırır. Bu nedenle insülin direnci olduğunda VLDL sentezi ve dolaşıma geçişi artar. Bilindiği gibi hem şilomikron hem de VLDL'nin taşıdığı TG'ler yağ, kas hücresi kapillerindeki lipoprotein lipaz enziminin aktivitesi sonunda katabolize

olurlar. İnsülin direnci olduğunda ise lipoprotein lipaz aktivitesi düşük olduğu için TG katabolizması yavaşlamıştır. Kanda şilomikronlar ve özellikle VLDL artmıştır. HDL, VLDL yıkım ürünlerinden yapılıdır. VLDL yıkımı az olduğu için HDL düzeyi düşüktür. LDL molekülü VLDL'den lipoprotein lipaz etkisi ile oluşur. Sirkülasyonda fazla miktarda VLDL bulunduğu için düşük LPL aktivitesine rağmen normal veya hafif artmış düzeyde LDL vardır. Fakat LDL kompozisyonu değişmiştir, daha aterojenik olan B tipi LDL orantısal olarak artmıştır. Ateroskleroz, çocukluk çağında başlar ve MetS'lu bireylerde giderek artan bir süreç gösterir.

Hipertansiyon: MetS'lu hastaların üçte birinde HT görülür. İnsülin direncinin HT ve diğer KVH'ların gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Bu ilişki birçok mekanizmaya dayandırılmaktadır (Bunlar; sempatik sinir sisteminin artması, proksimal tübüllerden sodyum ve su reabsorbsiyonunun artması, düz kas hipertrofisi, membran iyon transport anormallikleri, PGI2 ve PGE2 sentezinin inhibisyonu olarak sıralanmaktadır) [163]. İnsülin normal kilodaki bir kişiye verildiği zaman vazodilatasyon oluşturur. Fakat insülin direnci durumunda bu etkisini kaybeder. Esansiyel hipertansiyonu olan, karbonhidrat metabolizması normal kişilerde hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile insülin direnci olduğu gösterilmiştir.

2.6.3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Çocukluk çağında MetS araştırmalarının artarak devam etmesiyle birlikte çocukluk çağında MetS tanımlanması ve MetS tanımı için kullanılacak kriterlerin belirlenmesindeki tartışmalar sürmektedir. Literatürde sıkça kullanılan üç ana organizasyonun yayınladığı MetS klinik kriterlerinin yanında ülkelerin dernekleri tarafından yayınlanan klinik kriterler de mevcuttur. DSÖ ve NCEP ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III) kriterleri yetişkinlere yönelik MetS tanı kriterleridir. IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) 2004 yılında çocuk ve adolesanlar için MetS kriterlerini ortaya koymuştur.

NCEP/ATP III kriterleri

2001 yılında oluşturulan ve 2005 yılında revize edilen NCEP/ATP III kriterleri MetS tanımlamasını obezitenin getirdiği metabolik komplikasyonlar kümesiyle açıklamaktadır. Tanı için insülin direnci gerekli değildir ancak belirtilen

klirik kriterler insülin direnci ile ilişkilidir. Hasta beş kriterden üçünün varlığında MetS tanısı almaktadır [157].(Tablo 21)

Tablo 21. Metabolik sendromNCEP ATP III tanı kriterleri

Kriterler	Tanımlayıcı Düzey
1) Abdominal obezite	
Erkek	≥102cm
Kadın	≥88cm
2) Artmış Triglisericid düzeyi	≥1.7mmol/L (150mg/dL)
3) Düşük HDL kolesterol düzeyi	
Erkek	<1.04 mmol/L (40mg/dL)
Kadın	<1.30 mmol/L (50mg/dL)
4) Artmış kan basıncı	≥130/85 mmHg
5) Artmış açlık glukozu	>5.6 mmol/L

Modifiye NCEP-ATP III kriterlerinde bel çevresi yerine, VKİ ≥30.0 kg/m² kabul edilmiştir [146].

Dünya Sağlık Örgütü Kriterleri (WHO Kriterleri)

ATPIII kriterlerinden farklı olarak WHO kriterleri insülin direnci varlığını primer risk faktörü kabul eder. İnsülin direncine ek olarak iki risk faktörünün varlığı ile MetS tanısı konabilir. (Tablo 22)

Tablo 22.WHO metabolik sendrom kriterleri

1) İnsülin direnci varlığı (aşağıdakilerden biri ile belirlenen)
a. Tip 2 diabetes
b. Bozulmuş açlık glukozu (Açlık kan glikozu 100-125mg/dl)
c. Bozulmuş glukoz toleransı(OGTT' de 2. saat glikoz 140-199 mg/dl)
<i>1.maddeye ek olarak aşağıdakilerden en az 2 tanesinin varlığı</i>
2) Hipertansiyon
a. Antihipertansif tedavi alıyor olmak ve/veya
b. Kan basıncı yüksekliği (sistolik> 140mmHg , diatolik >90mmHg)
3) Dislipidemi
a. Triglisericid düzeyi> 1.7mmol/L (150mg/dL) ve/veya
b. HDL kolesterol düzeyi
i. erkekte < 1.03mmol/L (<40mg/dL)
ii. kadında <1.29mmol/L (<50mg/dL)
4) Obezite
a. VKİ>30kg/m ² ve/veya
b. Bel/kalça oranı
i. erkekte>0.90
ii. kadında >0,85
5) Mikroalbuminemi
a. Üriner albümin atılım hızı >20mg/dk veya
b. Albümin/kreatinin oranı >0.34mg/mmol

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) Kriterleri

Çocukluk çağında MetS'un tanımı Nisan 2007'de Barselona'da yapılan 2.Prediyabet ve MetS kongresinde Internationala Diabetes Federation(IDF) tarafından yaş gruplarına göre yapılmıştır [144]. Buna göre tanımlamada 6- < 10, 10 - < 16 ve 16 yaş üzeri olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur. Bu kriterlerdeki ana özellik tüm yaş grupları için santral obezitenin temel alınmasıdır. 6 ile 10 yaş arasında bel çevresinin 90. Persentilin üzerinde olmasının yanında diğer biyokimyasal özellikler aranmaz; aile öyküsü (MetS, T2D, HT, KVH, dislipidemi ve obezite açısından) aranır. 10 yaştan büyükler için ise obeziteye ek olarak dört kriterden ikisi aranmalıdır. Kriterler tablo 23'de belirtilmiştir

T ablo 23. IDF MetS tanı kriterleri

	Obezite/Bel Çevresi	Trigliserid (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Kan Basıncı (mmHg)	Glukoz (mg/dl)
6-10 yaş	≥ 90.p			Aile öyküsü var ise araştır	
10-16 yaş	≥90.p veya erişkin cut-off	≥ 150	< 40	> 130/ 85	AKŞ > 100 veya T2D
>16 yaş-Erişkin	E ≥ 94 cmK ≥ 80 cm	≥ 150	E < 40 K < 50	> 130/ 85	AKŞ > 100 veya T2D

Bel çevresi (santral obezite) + diğer 4 faktörden 2'si

2.6.4. Metabolik Sendrom Etiyopatogenezi

MetS etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz bulunmamıştır. Araştırmalar neticesinde MetS'un insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalık olduğu düşünülmüştür. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromunun seyrini hızlandırmaktadır [141]. Çocukluk çağında MetS epidemiyolojisi ile ilgili yapılmış en geniş çalışma olan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında (NHANES III), obez çocukların %70'inde MetS saptanamamıştır. Yapılan diğer bir çalışmada obezite etkisi düzeltilerek analizler yapılmış ve MetS olan ergenlerde insülin duyarlılığının %62 daha düşük olduğu gösterilmiştir [159,160]. Bu veriler MetS'un obezitenin basit bir sonucu olarak değerlendirilemeyeceğini ve insülin direnci olduğunda ortaya çıkan patolojik bir durum olduğunu göstermektedir. Tüm obez hastalarda insülin direnci olmadığı veya

insülin direnci olanlarda da MetS prezentasyonunun değişik fenotiplerde olabildiği görülünce, genetik faktörlerin araştırılması gerekliliği düşünülmüştür. Gerçekten de farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar bunu doğrular niteliktedir. Örneğin; obezite ve insülin direncinin sık görüldüğü Pima yerlilerinde Tip 2 DM sıklığı artmışken, hiperlipidemi ya da HT prevalansı yüksek değildir [161,162]. Bütün bu veriler, insülin direncinden başlayıp MetS'a giden yolda; henüz hepsinin anlamını bilmesek de başka yolların da olduğu düşüncesini desteklemektedir.

İnsülin Direnci: İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insüline biyolojik yanıtın azalması olarak tanımlanabilir. İnsülin direnci farklı bir ifadeyle, normal serum insülin düzeylerinde periferik glukoz kullanımının, hepatik glukoz yapımının bozulması ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) çıkışının baskılanamaması olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direnci ve buna bağlı artmış insülin salgılanması birçok doku ve organda kronik değişikliklere neden olmaktadır. Bunlar santral obezite, deri çatlakları ve akantozis nigrikans gibi deri bulguları, akne, hirsutizm, frontal saç dökülmesi, astım gibi alerjik sorunlar, HT, aterosjenik dislipidemi (VLDL ve trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü), erken ateroskleroz, fokal segmental glomeruloskleroz, hepatik yağlanma, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, over-adrenal bezlerde aşırı androjen salgılanması ve tip 2 diyabettir [164,165].

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için, pankreas beta hücrelerinden sekrete edilmesi, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyuma geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan spesifik reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsülin reseptörü ile birleşen insülin bir seri postreseptör olayı tetikleyerek etkisini ortaya koyar. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama insülin direnci ile sonuçlanır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilmeye çalışılır. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyinde de normale göre 1,5-2 kat yüksek bir seviye oluşur [165]. Pankreas insülin direncini kompanse edebildiği sürece kan glikoz konsantrasyonları normal seyreder, fakat bazı hastalarda β hücrelerinin kapasitesi zamanla azalır ve β hücrelerinde yetersizlik hiperglisemiye yol açar ve tip 2 DM gelişimini kolaylaştırır [166]. İnsülin direnci bir seri fizyolojik

durumda (puberte, gebelik, yaşıllık), metabolik hastalıklarda (obezite, tip 2 DM, esansiyel HT, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (KVH), ovaryen disfonksiyon) ve ilaç alımında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilir.

Obezite varlığı doğrudan insülin direnci öncülü olarak karşımızda durmaktadır. İnsülin direnci ve MetS'un patogeneğinde yağ dokunun lokalizasyonu yağ dokusunun miktarından daha önemlidir. Özellikle visseral ve santral obezite daha fazla insülin direnci gelişimine yol açmaktadır [167,168]. Öyle ki normal VKİ' ne sahip ancak visseral yağ depolanması olanlarda bile MetS ve insülin direnci görülebilmektedir [169]. Bununla ilgili ilk olarak 1956 yılında Vague ve ark. tarafından yapılan ve obezitenin “android” ve “jinoid” tip olarak sınıflandırıldığı çalışmada, android obezitenin DM ve KVH ile jinoid tip obeziteye kıyasla daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır. İzleyen çalışmalar da bu bulguları desteklenmiştir. Obez kız çocuklarının alındığı bir çalışmada, bel çevresi ile plazma insülini ve insülin direnci arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır [170]. Visseral obezitenin insülin direnci ile olan bağlantısı omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde, visseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan bunun sonucu olarak portal sisteme daha çok SYA geçmesi ve karaciğerde artan trigliserid sentezi, insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir.

Visseral yağ dokusu artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra kas hücreleri içindeki yağ birikiminin insülin duyarlılığı değişikliklerinde önemli rolünün olduğu bilinmektedir [154]. Çocuklarda yapılan bir çalışmada nükleer manyetik rezonans ile iskelet kasındaki trigliserit içeriği ölçülmüş ve obezlerde kas hücresi lipid içeriğinin belirgin olarak fazla olduğu ve lipid birikimi ile OGTT' de ikinci saat kan glikozu değerleri arasında uyum olduğu saptanmıştır [155].

Intrauterin gelişme geriliği, ilerleyen dönemlerde yüksek MetS prevalansı ile ilişkilidir. IUGR'ın pankreası da içerecek şekilde organların gelişiminde ortaya çıkardığı kısıtlılığın ve genetik nedenli insülin direnci oluşturmasının bu durumun gelişiminde altta yatan mekanizma olduğu öne sürülmektedir. IUGR'de postnatal dönemde de yaşlılarını yakalayamamaları da insülin direnciyle ilişkilidir [181-183].

Metabolik Sendrom Etiyolojisinde İnflamasyon: İnsülin direnci obezite ilişkisini anlamakta; adipoz dokunun bir enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan aktif metabolik ve endokrin organ görevi gördüğünün öğrenilmesi önemlidir. Adipoz doku leptin, adiponektin, tümör nekrozis faktör- α , plazminojen aktivatör inhibitör-1, interlökin-6, anjiotensinojen ve peroksisom proliferatör-aktivatör reseptör- γ gibi çok sayıda sitokin ve peptid hormonun üretimiyle enerji üretiminin homeostazisinde kritik rol üstlenir [171,172]. Bunların arasında en önemlileri ise leptin ve adiponektindir. MetS ve tip 2 DM vakalarında interlökin-6, CRP ve TNF α gibi enflamasyon mediatörlerinin arttığı, özellikle visseral obezitenin bir tür kronik enflamasyon yaratarak insülin direncine neden olduğu üzerinde durulmaktadır [165,173]. VKİ 85 persentil üzerindeki çocuklarda CRP seviyeleri yüksek bulunmuştur [174]. Erişkinlerde yapılan çalışmalar CRP ve IL-6'nın lipid profili ve kan basıncı ile yüksek düzeyde korele olduğu ortaya çıkarmıştır [175]. Uzun zincirli yağ asitlerinin proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde baskılayıcı etkisi iyi bilinmektedir. Düşük uzun zincirli yağ asitleri plazma düzeylerinin saptandığı populasyonlarda MetS sıklığının yüksek olması ve omega-3 yağ asitlerini içeren diyetlerin bazı etnik gruplarda KVH açısından koruyucu etkilerinin olması düşük düzeydeki inflamasyon teorisini desteklemektedir [175].

Çeşitli çalışmalarda da yağ dokusundan salgılanan ve insülin duyarlılığını arttırdığı bilinen bir plazma proteini olan adiponektin düzeylerinin MetS vakalarında belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür [171-173]. Adiponektin, plazmadan glikozun, trigliseridlerin ve SYA'ların temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glikoz üretimini baskılar. Adiponektin, hasarlı damarların duvarında birikerek, aterogenez sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller [176]. Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkütan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır [177]. Bu da viseral adipozitenin MetS ve insülin direnci ile olan bağlantısı ile uyumlu bir mekanizmadır.

İnsülin direncini değerlendirmek amacıyla birçok test kullanılmıştır; bunlardan altın standart "Öglisemik hiperinsülinemik klemp" testi kabul edilir. Klemp teknikleri vakit alıcı, pahalı ve kompleks bir işlem olduğundan, pratikte pek tercih edilmeyerek yerine daha basit, güvenilir ve kolaylıkla tekrar edilebilir olması

nedeniyle 'Açlık glukoz ve insülin ölçümleri' veya 'OGTT sırasında saptanan insülin' değerleri kullanılarak insülin duyarlılığı değerlendirilebilir [178]. Bu amaçla insülin sensitivite indeksi ve Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR) kullanılmaktadır [179,180]. HOMA-IR; Açlık Plazma İnsulini ($\mu\text{U/ml}$) X Açlık Plazma Glukozu (mg/dl) / 405 formülü ile hesaplanır. Bu oran 2,5 üstünde ise insülin direnci lehine değerlendirilir.

2.6.5. Metabolik Sendromdan Korunma ve Tedavi

MetS tedavisinde genel yaklaşım insülin direncinin düzeltilmesine yöneliktir. İnsülin direncinin kesin tedavisi yoktur. Ancak sağlıklı beslenme ve düzenli egzersiz yapılması insülin direncinin azaltılması için ilk basamaktır. Obezite; tanısı en kolay konulan; yol açtığı çeşitli sağlık sorunları nedeniyle tedavi edilmesi zorunlu olan, ancak tedavisi en zor hastalıklardan biridir. Tedavi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Günümüzde bu tedavide yer alan ekip üyeleri; hekim, hemşire, diyetisyen, psikolog, fizyoterapist ve kişinin ailesidir. Obezitenin hangi yöntemlerle tedavi edilmesi gerektiği konusunda görüş ayrılıkları olmasına rağmen tedavide ana ilke; alınan enerji ile tüketilen enerjinin dengelenmesi ve bu dengenin o kişi için uygun vücut ağırlığını gösteren rakamlar çerçevesinde tutulmasıdır. Obezite tedavisinde değişik yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar diyet tedavisi, egzersiz tedavisi, davranış değişikliği tedavisi, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavidir. Bu yöntemlerden diyet, egzersiz ve davranış değişikliği tedavilerinin aynı anda kullanılması, başarı oranını artırmaktadır. Tüm tedavilerin amacı; uygun olan kiloya erişildikten sonra o kilonun uzun süre korunabilmesi ve kilo alımının önlenmesidir.

Obezite ve/veya MetS tanısı almış ve tedaviye alınacak olan bir hastada tedavinin temelini yaşam tarzı değişikliklerinin oluşturması nedeniyle başarılı olabilmek için öncelikle; hastanın mevcut hastalık ve tedavisiz bırakıldığında gelişebilecek ek hastalıklar yönünden bilgilendirilmesi sağlanmalıdır. Hastanın alışkanlıkları, yaşam biçimi, mesleği, sosyoekonomik durumu, kişilik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar, yaşı, fizyolojik özellikleri, zevk aldığı işler, yiyecekler gibi özgün bilgilerin yapılacak tedavi seçiminde yer alması hastanın katılımını ve başarıyı artırır.

Primer Koruma: En önemli faktör MetS oluşmadan önce risk altındakilerin belirlenmesidir. MetS açısından risk taşıyanlar; hastalık öyküsü olanlar (KVH, PCOS, HT, akontosiz nigrigans, kanser), aile öyküsü olanlar (tip 2 DM, KVH, HT), yüksek kalorili diyet ve sedanter yaşam tarzı olanlar, 40 yaş üstü olanlar, $VKİ > 25.0$ kg/m^2 olanlardır. MetS riski taşıyan kişiler belirlendikten sonra izlenmeli, düşük kalorili diyet, kilo kaybı ve fizik aktivitenin artırılması önerilmelidir [184].

Sekonder Koruma: MetS olan bireylere tanı konulmasını, Tip 2 DM ve KVH gelişimini önleyecek tedbirlerin alınmasını, kilo kaybı ve fizik aktivitenin artırılmasını, düşük kalorili diyet uygulanmasını ve farmakolojik tedavi ve cerrahi tedaviyi içerir.

a) Diyet tedavisi: Tedavinin en önemli ögesi olan diyet programlarının çoğu genel olarak kalori alımının stabilize edilmesi, yağ alımının azaltılması ve yeme alışkanlıklarının yeniden düzenlenmesini içerir. Obezitede diyet tedavisinde amaç; hastanın ideal kilosuna indirilmesi, sonra da sağlıklı beslenme alışkanlığını ile ideal veya ideale yakın kilosunun korunmasıdır. Zayıflama diyetinde birkaç saatlik aralarla az miktarlarda yemek yeme, seyrek olarak fazla miktarda yemek yemekten daha etkilidir. Diyet tedavisindeki obez hastalar ilk günler şiddetli açlık hisseder ve daha sonra beklenmedik bir iyilik hali gelişir. Bu sırada hafif ketonemi ve ketonüri olur, fakat metabolik asidoz gelişmez. Diyet tedavisi devam ederken ilk on gün hızlı bir kilo kaybı olur, daha sonra kilo kaybı azalır. Kilo kaybının düşüşü, metabolik hızın düşmesine ve vücut depolarının daha iyi korunmasına bağlıdır. Hastanın alması gereken ideal kalori miktarı boy yaşına göre düzenlenmiş kalori cetvellerinden hesaplanabilir. Obezite diyetinde normal beslenmesinde olması gereken oranlar bulunmalıdır. Bu oranların bozulmuş olduğu kısa vadede hızlı kilo verdiren diyetler sağlık açısından tehlikelidir ve uzun vadeli olmadıklarından yararsızdır. Düşük kalorili diyetler negatif nitrojen dengesine neden olurlar. Ağır diyet uygulanması yağsız vücut kitlesinde kayba ve fizyolojik olmayan sonuçlara neden olabilir [185]. Obezitenin tedavisinde belirli sürelerde uygulanacak diyet listeleri ile başarıya ulaşmak mümkün değildir. Kilo kaybının sağlanması ve kilo döngüsünün oluşmaması için sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılması, sağlıklı beslenme bilincinin oluşturulması gerekmektedir. Düzenli ve sık aralıklı ziyaretlerle obez bireyin beslenme alışkanlıklarındaki olumlu değişimler değerlendirilmeli, beslenme eğitiminin sürekliliği sağlanmalıdır [186].

b) Egzersiz: Obezler az hareket etme eğiliminde olan kimselerdir. Çok kısıtlı diyetlerle hızlı kilo verdirirken ağır egzersiz yaptırmak doğru değildir. Bu dönemde hastanın yaşına, yaşantısına, diğer hastalıklar ve fizik durumuna uygun egzersizler önerilmelidir. Egzersiz bir alışkanlık haline getirilirse hem hastanın kilo vermesinde, hem verilen kilonun korunmasında, hem de komplikasyon riskinin azalmasıda önemli fayda sağlar. Genellikle kapsamlı bir egzersiz programından ziyade aktif yaşam tarzının benimsetilmesi önerilmektedir. Çocuğun doğal aktivitesine izin verilmeli, aktiviteden çocuğun hoşlanması sağlanmalı, grup oyunlarına katılması teşvik edilmelidir. Diyet ve egzersizin istenen başarıya ulaşabilmesi için, çocuğun ve ailesinin kilo vermeye uygun yaşam tarzını benimsemesi gerekmektedir [187]. Egzersiz ile yağ kaybı artarken, yağsız doku kitlesi korunmaktadır. Böylece egzersiz uzun süreli kilo kontrolünde etkili olup, obezitenin relapsını azaltır [188,189].

c) İlaç Tedavisi: Erişkenlerde kullanılan ilaçlardan başlıcaları sibudramin, orlistat, efedrin ve kafeindir [190]. Sibudramin santral etkiyle besin alımını azaltır. Orlistat pankreatik lipazı bloke eder ve trigliserid sindirimini azaltır. Efedrin özellikle kafeinle birlikte kullanıldığında kilo verilmesini sağlayan termojenik bir ajandır. Özellikle insülin direnci olan obez çocuklarda metformin tedavisi ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Metformin karaciğer glukoz üretimini bloke eder ve dokuların insüline duyarlılığını artırır [191]. Hipertansif hastalarda ilk seçenek ilaçlar ACE inhibitörleridir. Antihipertansif etkilerinin yanında insülin duyarlılığını da artırır. İnsülin direncine yol açtığı bilinen beta bloker ve tiazid grubu diüretiklerin kullanımından kaçınılmalıdır. Genel kanı, çocukluk çağı obezitesinde ilaç tedavisinin uygun olmadığı, kullanılması gereken vakalarda da fayda zarar dengesinin iyi değerlendirilmesinin gerekli olduğudur.

d) Cerrahi Tedavi: Obezitenin tedavisinde kullanılan tüm yöntemlerin yetersiz kaldığı, morbid obez semptomlarının olduğu seçilmiş hastalarda son yöntem olarak cerrahi tedavi düşünülebilir. Ancak bu tedavi çocuk yaş grubu için önerilmemektedir [192].

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Tez çalışmamız kesitsel bir çalışma olarak Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Pediatik Onkoloji Bilim Dallarında lösemi ve lenfoma tanısı ile takipli hastalarda yapılmıştır. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır.

3.1. Hastaların Tanımlanması

Çalışmaya 2000-2012 yılları arasında hastanemizde tanı alan ve tüm tedavilerini tamamlamalarının üzerinden en az 2 yıl geçmiş lösemi-lenfoma hastaları alındı. Rutin kontrolleri için başvuran ve çalışma kriterlerini sağlayan altı yaş ve üzeri hastalara çalışmaya katılım teklif edildi ve ailelerine aydınlatılmış onam formu okutulurken, açıklama yapılarak gönüllü katılım sağlandı. Çalışma sonunda obezite, MetS, insülin direnci saptanan hastalar ve aileleri telefonla çağrılarak konu hakkında bilgilendirildi, gerekli uyarılar yapıldı, endokrinoloji ve diyetisyene yönlendirme gerçekleştirildi.

Hastaların medikal bilgilerine; arşiv dosyaları, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü'ne ait hasta dosyaları ayrı ayrı incelenerek ve nucleus bilgi sisteminden faydalanarak ulaşıldı.

Yaş, cinsiyet, hastaların tıbbi kayıtları (tanı, tanı yaşı, tedavi türü, tedavi süresi, tedavi sonrası geçen süre, ek hastalık, doğum ağırlığı) ile antropometrik ölçümler, laboratuvar tetkikleri (glukoz, Total, HDL ve LDL kolesterol, Trigliserid düzeyleri, insülin düzeyi), aile öyküsü (1. ve 2. derece akrabalarda DM, HT, obezite, KVS hastalığı, dislipidemi varlığı ve kardeşte obezite) ve eşlik eden durumları içeren klinik ve laboratuvar parametreleri gözden geçirildi. Obezite ve MetS'u olan ve olmayan hasta alt grupları bu parametreler açısından karşılaştırıldı. Hastaların dosya kayıtlarından tanı sırasındaki boy ve kiloları bulunarak çalışma esnasındaki ölçümlerle karşılaştırmak üzere VKİ' leri ve VKİ z-skorumları hesaplandı. Fizik aktiviteleri (Spor yapıyor mu? Bahçede, parkta oynuyor mu? Okula yürüyerek mi gidiyor?), uyku süresi, ekran (tv-telefon-bilgisayar) süresi, yerleşim yeri, aile yapısı ve ekonomik düzey sorgulandı.

3.2. Antropometrik Ölçümler

Çalışma gurubunun antropometrik ölçümleri (boy, kilo, bel çevresi) katılımcılar ayakkabısız ve mümkün olan en ince giysilerle yapıldı. Boy uzunluğu duvara sabit stadiometre ile 0,1 cm'lik hata payı ile topuklar, kalçalar ve baş duvara yaslanmış olarak ölçüldü. Ağırlık ölçümleri ise 0,1 kg'a duyarlı baskül ile yapıldı. Bel çevresi esnemeyen özellikte 150 cm uzunlukta mezür ile hasta anatomik pozisyonda iken iliak krest ve alt kostanın ortasından geçen hayali hat üzerinden santimetre cinsinden ölçülerek kaydedildi. Birey normal nefes alıp verirken mezura ne bol ne aşırı baskı uygulayacak şekilde en yakın milimetreden ölçüm yapıldı. VKİ ağırlık/boyun karesi: kg/m^2 cinsinden hesaplandı. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçümü ossilometrik sfingomanometre ile dominant olmayan koldan, kolun üst kısmının 2/3 ünü kaplayan manşet kullanılarak, 5 dakika dinlenme sonrası oturma pozisyonunda yapıldı. Ölçüm iki kez yapılarak ortalaması alındı.

Yapılan boy - ağırlık ölçümleri ve dosya kayıtlarından elde edilen ölçümlerle tanıda, tedavi sonunda ve çalışmadaki VKİ değerleri hesaplandı. VA, boy ve VKİ persentil değerleri; Neyzi ve ark.tarafından yayınlanan Türk çocuğu persentil çizelgesi ile değerlendirildi [193]. VA, boy ve VKİ için z skoru (SDS) değerleri hesaplandı. Tanı anındaki, tedavi sonrası ve son durumdaki, VKİ SDS değerleri arasındaki fark hesaplanarak VKİ'deki değişim ortaya konmaya çalışıldı. Bel çevresi persentil değerleri belirlenmesinde Hatipoğlu ve ark.'larının 7-17 yaşları arasında Türk çocuğu bel çevresi persentil değerleri çalışmasında bildirilen değerlerden yararlanıldı [136].

3.3. Laboratuvar Yöntemler

Serum glukoz, insulin, trigliserid, HDL düzeyleri 8-12 saat gece açlığı sonrası alınan kandan aynı gün çalışıldı. 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. Hormon laboratuvarında yapılan insulin düzeyi elektrokemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. Hastaların insulin direnci HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment of insülin resistance; Açlık insülin ($\mu\text{U/ml}$) x açlık kan şekeri (mg/dl) /405) ile değerlendirildi. HOMA indeksini hesaplamak için açlık kan şekeri ve açlık insülini

ölçüldü.HOMA indeksinin olgularda 2,5 ve üzerinde olması insülin direnci olarak değerlendirildi.

3.4. Obezite ve Metabolik Sendrom Tanımlanması

Obezite, çocuk ve adolesanlarda VKİ \geq 95.persantil, 18 yaş ve üzeri olanlarda VKİ \geq 30 olması şeklinde tanımlandı.VKİ 85-95.persantil arasında olanlar ise fazla kilolu olarak değerlendirildi.Bel çevresi Türk çocuklarının yaşa göre ölçümleri temel alınarak > 90 . persantil olanlar abdominal obez kabul edildi.

MetS tespitinde IDF'in 2005 yılında yayınladığı çocuk ve adolesanlar için oluşturulan MetS tanı kriterleri kullanıldı [144]. Buna göre hastalar 6- < 10, 10 - < 16 ve 16 yaş üzeri olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm yaş grupları için santral obezite temel alındı. 6 ile 10 yaş arasında bel çevresinin 90. Persentilin üzerinde olmasının yanında diğer biyokimyasal özellikler aranmadı; aile öyküsü (MetS, T2D, HT, KVH, dislipidemi ve obezite açısından) arandı. 10 yaştan büyükler için ise obeziteye ek olarak dört kriterden ikisi arandı. HT varlığı; antihipertansif ilaç kullanıyor olmak veya IDF 'in belirlemiş olduğu MetS kriterlerinde kabul ettiği 130/85 değerinden yüksek ölçümler olarak kabul edildi. 10 yaş altı çocuklar için HT; ölçümün Tümer ve ark. tarafından belirlenen Türk çocukluk çağı persentil değerlerine göre 95. persentilin üzerinde olması şeklinde tanımlandı [255] .

3.5. İstatistiksel Analiz

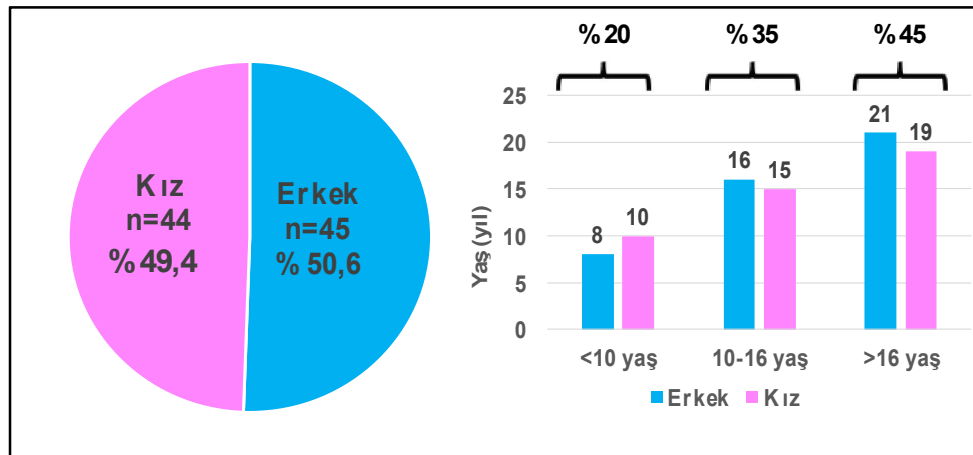
Çalışmanın tanımlayıcı istatistikleri kategorik yapıda veriler için sıklık dağılımları ve yüzde oranları ile, sayısal yapıdaki veriler için ise ortalama ve standart sapmalar ya da ortanca ve en küçük-en büyük değerler ile ifade edilmiştir. Analitik istatistiklerde çalışmanın bağımsız veri grupları arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare istatistiği, sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U istatistiği kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm analizler çift-yönlü hipotez testi esasına göre, %5 Tip-I hata ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmada toplam 89 hastaya ait veriler değerlendirildi. Yapılan analizlerde hasta grubunun ortanca 15,3 (7-22,3) {ortalama 14,7±4,3} yaşında olduğu, yaş dağılımına göre en yüksek grubu %44,9 ile 16 yaş ve üzeri hastaların oluşturduğu tespit edildi. Hastaların %50,6'sının erkek %49,4'ünün kız olduğu, doğum ağırlıkları bakımından %79,8'inin AGA olduğu saptanmıştır (Şekil 4). Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 24'de özetlenmiştir.

Tablo 24. Katılımcıların genel demografik özellikleri

Yaş (yıl), Ort±SS	14,7±4,3
Yaş (yıl), Ortanca (min-maks)	15,3(7-22,3)
Doğum ağırlığı, n (%)	
SGA	9 (10,1)
AGA	71 (79,8)
LGA	9 (10,1)
Ek hastalık, n (%)	
Yok	81 (91)
Astım	3 (3,4)
Kronik hepatit	2 (2,2)
Bipolar bozukluk	1 (1,1)
Dikkat eksikliği	1 (1,1)
Epilepsi	1 (1,1)

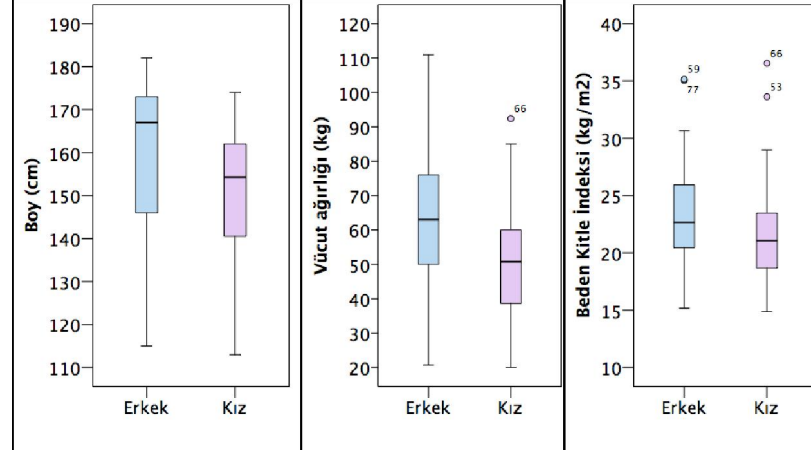


Şekil 4. Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı

Çalışma katılımcılarının antropometrik ölçümleri Şekil 5'te, tüm gruptaki ve cinsiyetlere göre dağılımları Tablo 25'de özetlenmiştir. Buna göre vücut ağırlığı SDS, boy SDS, vücut kitle indeksi SDS, bel çevresi persentil değerlerinde cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ancak sistolik kan basıncı (p=0,013) yüksekliği ve HT'nun erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. VKİ kategorileri obez+fazla kilolu ve normal+az kilolu olarak cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0,411).

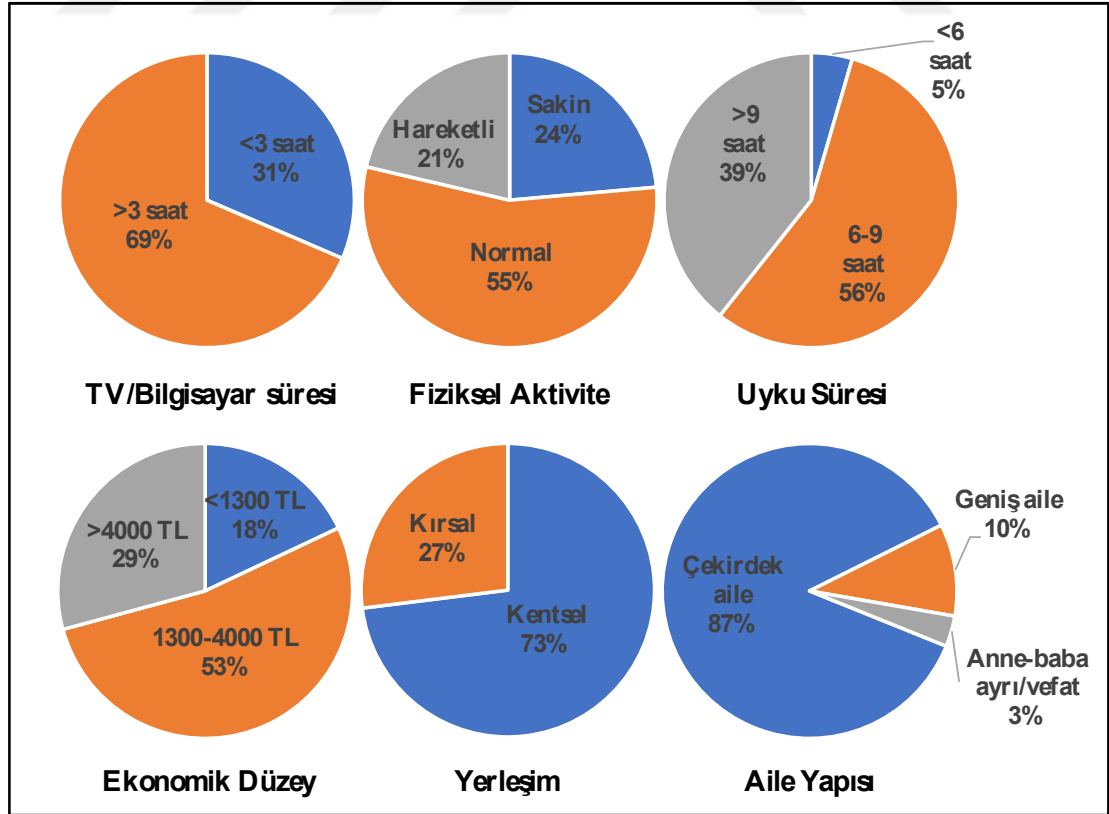
Tablo 25. Katılımcıların antropometrik ölçümleri

	Tüm Grup (n=89)	Erkek (n=45)	Kız (n=44)	P
Vücut ağırlığı				
<i>Kilogram, Ort±SS</i>	56±19,1	61,5±19,9	50,3±16,6	
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	62 (1-100)	64 (3-100)	59 (1-100)	0,525
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	0,4 (-2,2-4)	0,4 (-1,8-3,3)	0,4 (-2,2-4)	0,608
Boy				
<i>Santimetre, Ort±SS</i>	155,4±16,9	160±18	150,7±14,5	
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	50 (1-97)	46 (2-97)	52 (1-84)	0,977
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	0 (-2,6-2)	-0,1 (-2,1-2)	0,1 (-2,6-1,2)	0,938
Vücut Kitle İndeksi				
<i>kg/m², Ort±SS</i>	22,4±4,6	23,4±4,5	21,5±4,5	
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	67 (3-100)	66 (4-100)	69 (3-100)	0,329
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	0,4 (-1,9-3,4)	0,4 (-1,8-2,9)	0,5 (-1,9-3,4)	0,337
VKİ sınıflama, n (%)				0,814
<i>Obez</i>	18 (20,2)	11 (24,4)	7 (15,9)	
<i>Fazla kilolu</i>	12 (13,5)	6 (13,3)	6 (13,6)	
<i>Normal</i>	57 (64)	27 (60)	30 (68,2)	
<i>Düşük kilolu</i>	2 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,3)	
Bel çevresi, Ort±SS				
<i>Santimetre, Ort±SS</i>	74,2±12,5	78,7±12	69,6±11,5	
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	74,9 (60-94)	81,1 (60-94)	73,7 (60,1-81,1)	<0,001
Bel çevresi sınıflama, n (%)				0,213
<i>Normal</i>	57 (64)	26 (57,8)	31 (70,5)	
<i>Obez</i>	32 (36)	19 (42,2)	13 (29,5)	
Kan basıncı, Ort±SS				
<i>Sistolik</i>	111,4±15,4	115,4±15,4	107,2±14,4	0,013
<i>Diastolik</i>	68,9±10	70,7±10,6	67,1±9	0,150
Tansiyon sınıflaması, n (%)				0,022
<i>Normotansif</i>	75 (84,3)	34 (75,6)	41 (93,2)	
<i>Hipertansif</i>	14 (15,7)	11 (24,4)	3 (6,8)	



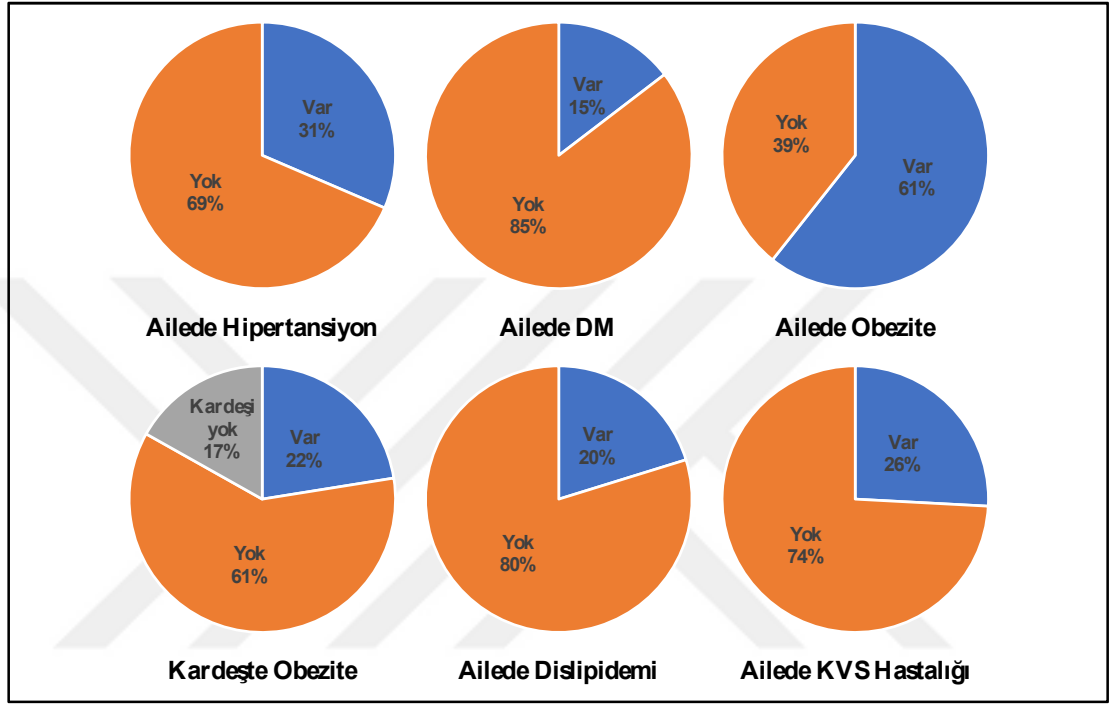
Şekil 5. Katılımcıların temel antropometrik ölçümleri

Katılımcıların yaşam tarzı ve sosyal özellikleri değerlendirildiğinde %68,5'inin 3 saat üzerinde ekran başında kaldıkları, %55,1'inin normal sınırlarda fiziksel aktivitesinin bulunduğu, %56,2'sinin 6-9 saat arasında uyuduğu, %86,5'inin çekirdek aile yapısında oldukları, %52,8'inin gelir seviyesinin 1300-4000 TL arasında olduğu ve %73'ünün kentsel kesimde yaşadığı görülmüştür. Katılımcıların yaşam tarzı ve sosyal özellikleri Şekil 6'te görsel olarak sunulmuştur.



Şekil 6. Yaşam tarzı ve sosyal özelliklerin dağılımları

Katılımcıların aile öyküleri değerlendirildiğinde %31,5'inin ailesinde HT öyküsünün, %14,6'sının ailesinde DM öyküsünün, %60,7'sinin ailesinde ve %22,5'inin kardeşinde obezitenin, %20,2'sinin ailesinde dislipideminin ve %25,8'inin ailesinde de KVS hastalığının bulunduğu görülmüştür (Şekil 7).

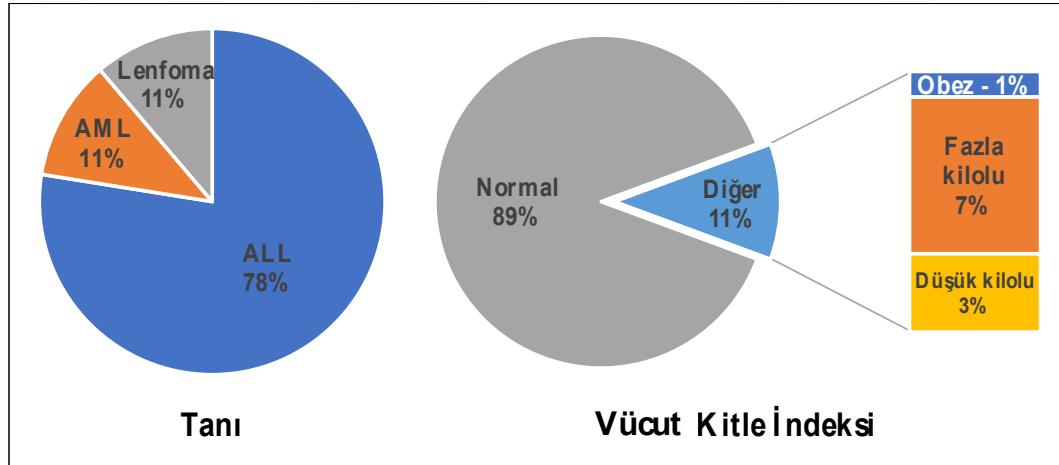


Şekil 7. Aile öyküsü özelliklerinin dağılımları

Çalışma katılımcılarının tanısal özellikleri incelendiğinde (Tablo 26), %77,5'inin ALL, %11,2'sinin AML ve %11,2'sinin lenfomal olduğu, ortalama tanı yaşının $7,4 \pm 4,3$ yıl, tanı VKİ'nin $17 \pm 2,4$ kg/m² olduğu ve bu VKİ değerleri ile %88,8'inin normal kilo olarak sınıflandığı görülmüştür. (Şekil 8)

Tablo 26. Tanı özellikleri

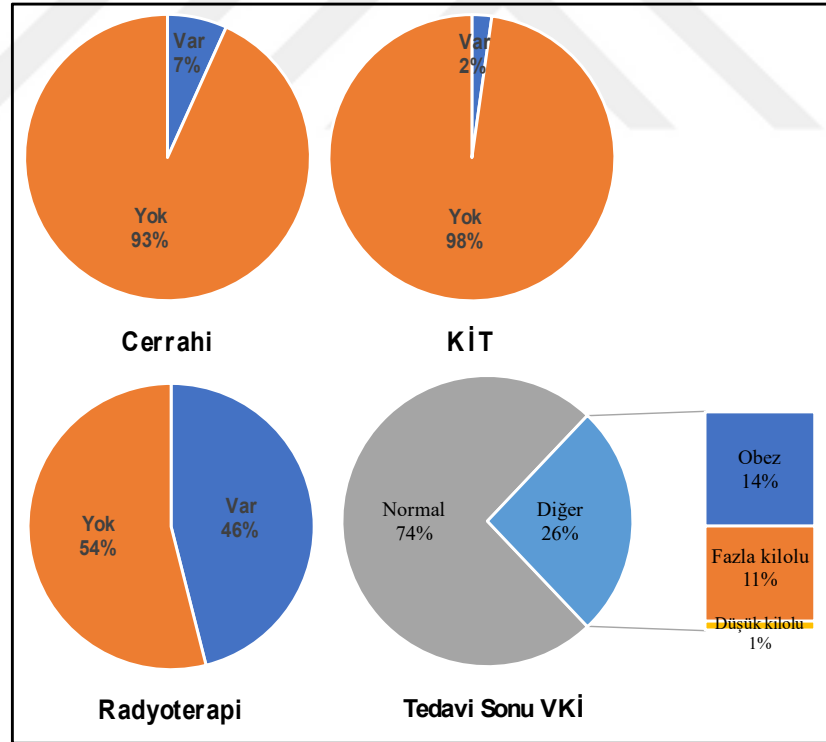
Tanı, n (%)	
<i>ALL</i>	69 (77,5)
<i>AML</i>	10 (11,2)
<i>Lenfoma</i>	10 (11,2)
Tanı yaşı, Ort±SS	7,4±4,3
Tanı kilosu	
<i>Kilogram, Ort±SS</i>	27,3±14,8
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	48 (1-95)
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	-0,1 (-2,4-1,6)
Tanı boyu	
<i>Boy, Ort±SS</i>	121,6±24,6
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	42 (2-99)
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	-0,2 (-2-2,3)
Tanı VKİ	
<i>VKİ, Ort±SS</i>	17±2,4
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	48 (1-96)
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	0,1 (-52-35)
Tanı VKİ sınıflama, n (%)	
<i>Obez</i>	1 (1,1)
<i>Fazla kilolu</i>	6 (6,7)
<i>Normal</i>	79 (88,8)
<i>Düşük kilolu</i>	3 (3,4)

**Şekil 8.** Tanı ve VKİ dağılımı

Tedavi özellikleri ve tedavi sonu ölçümleri incelendiğinde (Tablo 27) katılımcıların %46,1'inin RT aldığı, %6,7'sinin cerrahi prosedür geçirdiği ve %2,2'sinin KİT olduğu görülmüştür (Şekil 9). Hastaların ortalama tedavi sürelerinin 2,4±0,8 yıl, tedavi sonu VKİ'lerinin 18,6±3,1 kg/m² olduğu ve bu VKİ değerleri ile %13,5'inin obez, %11,2'sinin fazla kilolu olarak sınıflandığı ve tedaviden sonra geçen sürelerinin 4,9±2,9 yıl olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 27. Tedavi özellikleri ve tedavi sonu ölçümler

Radyoterapi, n (%)	
Var	41 (46,1)
Yok	48 (53,9)
Cerrahi, n (%)	
Var	6 (6,7)
Yok	83 (93,3)
KİT, n (%)	
Var	2 (2,2)
Yok	87 (97,8)
Tedavi sonrası geçen süre, Ort±SS	4,9±2,9
Tedavi sonu kilosu, Ort±SS	34,9±16,1
Tedavi sonu boyu, Ort±SS	133±22,1
Tedavi sonu VKİ, Ort±SS	18,6±3,1
Tedavi sonu VKİ sınıflama, n (%)	
Obez	12 (13,5)
Fazla kilolu	10 (11,2)
Normal	66 (74,2)
Düşük kilolu	1 (1,1)

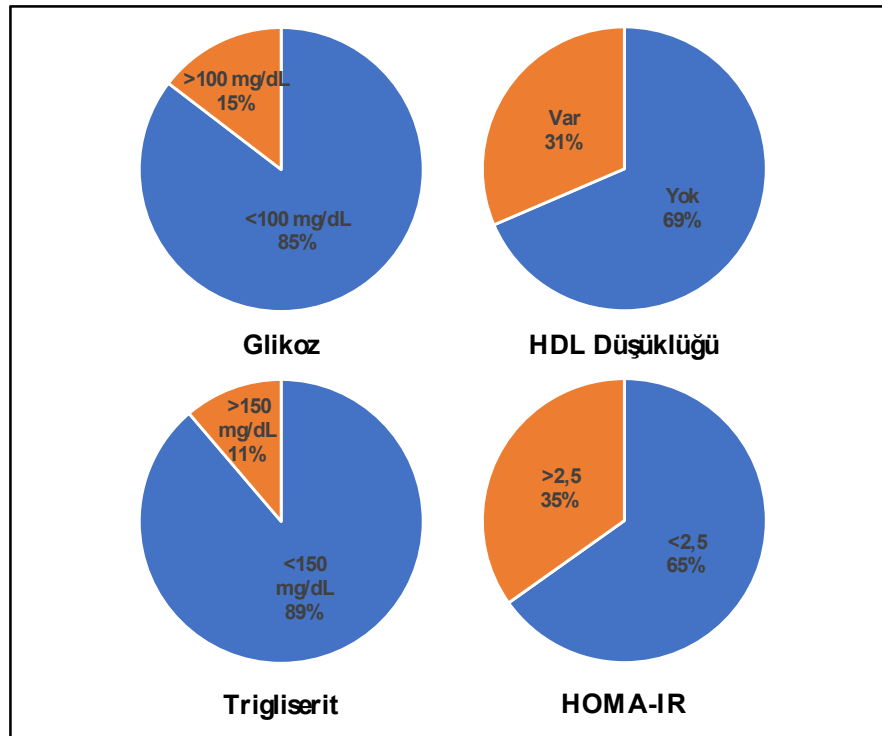


Şekil 9. Tedavi özelliklerinin dağılımı

Çalışmada yapılan biyokimyasal değerlendirmelere ait sonuçlar Tablo 28’de özetlenmiş ve Şekil 10’da sunulmuştur. Buna göre hastaların %14,6’sının hiperglisemisinin, %31,5’inin HDL düşüklüğünün, %11,2’sinin trigliserit yüksekliğinin ve %34,8’inin insülin direncinin olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 28.Biyokimyasal değerler

Glikoz, Ort±SS	89±13,9
Glikoz kategori, n (%)	
<100 mg/dL	76 (85,4)
>100 mg/dL	13 (14,6)
HDL, Ort±SS	50,4±14,7
HDL düşüklüğü, n (%)	
Yok	61 (68,5)
Var	28 (31,5)
Trigliserit, Ort±SS	95±51,5
Trigliserit kategori, n (%)	
<150 mg/dL	79 (88,8)
>150 mg/dL	10 (11,2)
LDL, Ort±SS	76,2±21,9
Total kolesterol, Ort±SS	153,4±71,2
İnsülin, Ort±SS	13,7±10,5
HOMA, Ort±SS	3,1±2,5
HOMA kategori, n (%)	
<2,5	58 (65,2)
>2,5	31 (34,8)

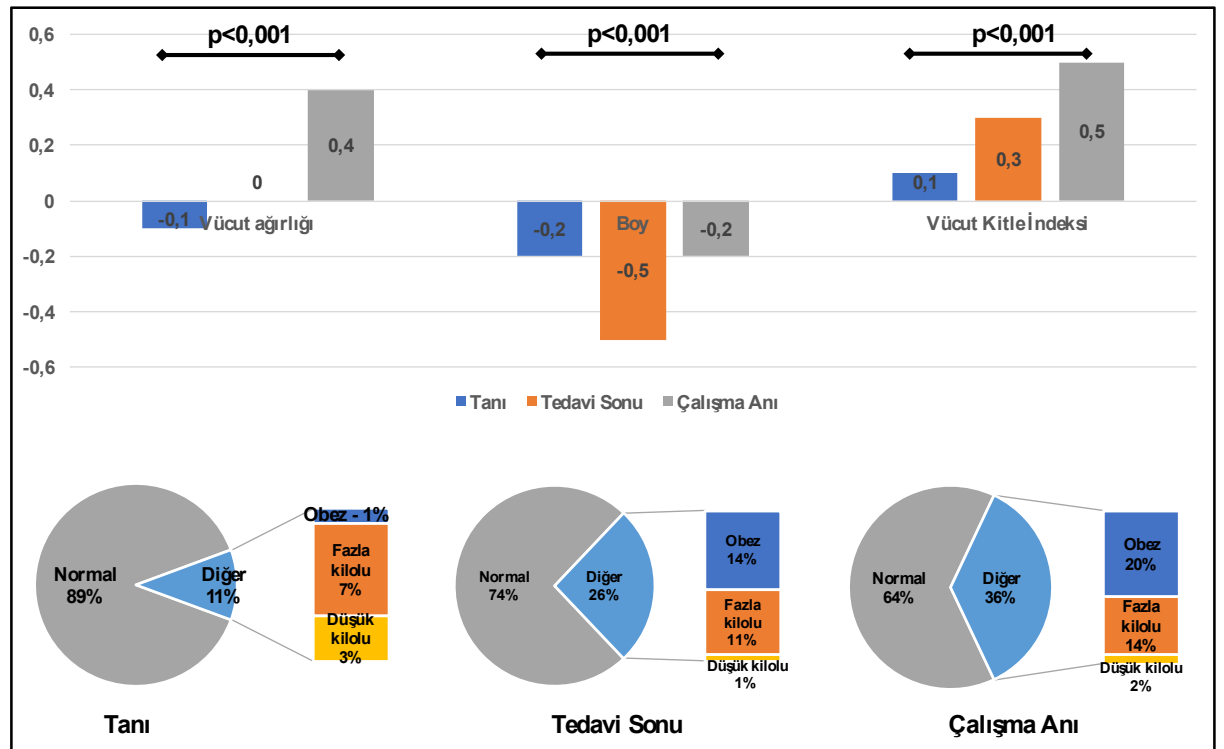


Şekil 10. Biyokimyasal özelliklerinin dağılımı

Tanıda, tedavi sonunda ve çalışma anında ölçülen antropometrik özelliklerin zamansal değişimleri Tablo 29'da özetlenmiştir. Buna göre tüm antropometrik ölçümlerin zaman içindeki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bir artış sergilemiş, hastaların obezite oranları da zamanla artış göstermiştir. (Şekil 11)

Tablo 29. Antropometrik ölçümlerin zamanla değişimi

	Tanı	Tedavi Sonu	Çalışma Anı	p
Vücut ağırlığı				
<i>Kilogram, Ort±SS</i>	27,3±14,8	34,9±16,1	56±19,1	
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	48 (1-95)	46 (1-136)	62 (1-100)	<0,001
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	-0,1 (-2,4-1,6)	-0,04 (-2,4-2,5)	0,4 (-2,2-4)	<0,001
Boy				
<i>Santimetre, Ort±SS</i>	121,6±24,6	133±22,1	155,4±16,9	
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	42 (2-99)	33 (1-99)	50 (1-97)	<0,001
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	-0,2 (-2-2,3)	-0,44 (-2,6-2,5)	0 (-2,6-2)	<0,001
Vücut Kitle İndeksi				
<i>kg/m², Ort±SS</i>	17±2,4	18,6±3,1	22,4±4,6	
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	48 (1-96)	56 (1-100)	67 (3-100)	<0,001
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	0,1 (-52-35)	0,18 (-2,5-2,9)	0,4 (-1,9-3,4)	0,603
VKİ sınıflama, n (%)				<0,001
<i>Obez</i>	1 (1,1)	12 (13,5)	18 (20,2)	
<i>Fazla kilolu</i>	6 (6,7)	10 (11,2)	12 (13,5)	
<i>Normal</i>	79 (88,8)	66 (74,2)	57 (64)	
<i>Düşük kilolu</i>	3 (3,4)	1 (1,1)	2 (2,2)	

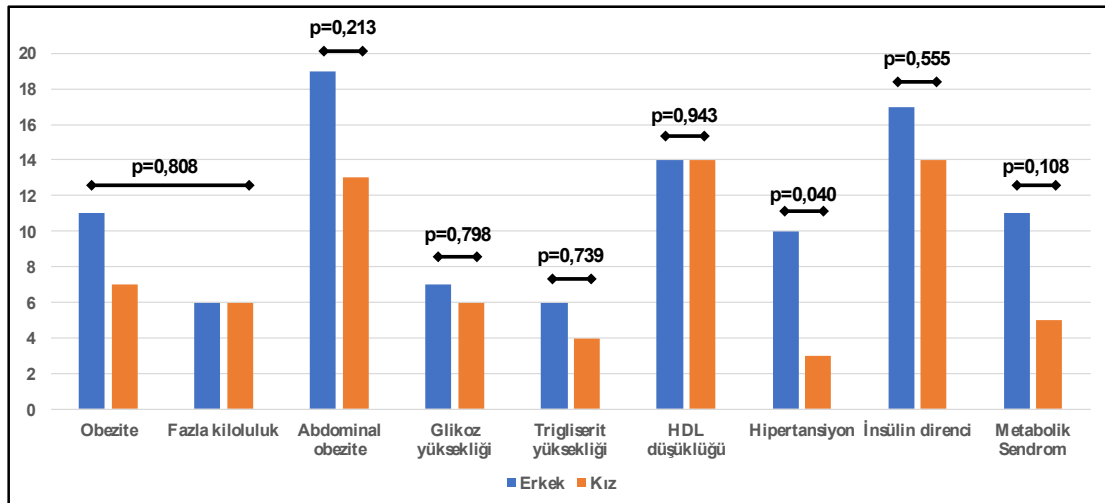


Şekil 11. Antropometrik ölçümlerin zamanla değişimi

Çalışmada tüm grupta ve cinsiyetlere göre değerlendirilen MetS parametreleri Tablo 30’da ve Şekil 12’de sunulmuştur. Yapılan karşılaştırmalarda sadece HT varlığının erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,040$), buna karşın obezite ($p=0,808$), fazla kilo ($p=0,213$), abdominal obezite ($p=0,798$), trigliserit yüksekliği ($p=0,739$), HDL düşüklüğü ($p=0,943$), insülin direnci ($p=0,555$) ve MetS ($p=0,108$) parametrelerinin cinsiyetler arasında benzer oldukları görüldü.

Tablo 30. Obezite ve metabolik sendrom parametreleri

	Tüm Grup n (%)	Erkek n (%)	Kız n (%)	p
Obezite	18 (20,2)	11 (24,4)	7 (15,9)	0,808
Fazla kiloluluk	12 (13,5)	6 (13,3)	6 (13,6)	
Abdominal obezite	32 (36)	19 (42,2)	13 (29,5)	0,213
Glikoz yüksekliği	13 (14,6)	7 (15,6)	6 (13,6)	0,798
Trigliserit yüksekliği	10 (11,2)	6 (13,3)	4 (9,1)	0,739
HDL düşüklüğü	28 (31,5)	14 (31,1)	14 (31,8)	0,943
Hipertansiyon	14 (15,7)	11 (24,4)	3 (6,8)	0,040
İnsülin direnci	31 (34,8)	17 (37,8)	14 (31,8)	0,555
Metabolik Sendrom	16 (18)	11 (24,4)	5 (11,4)	0,108

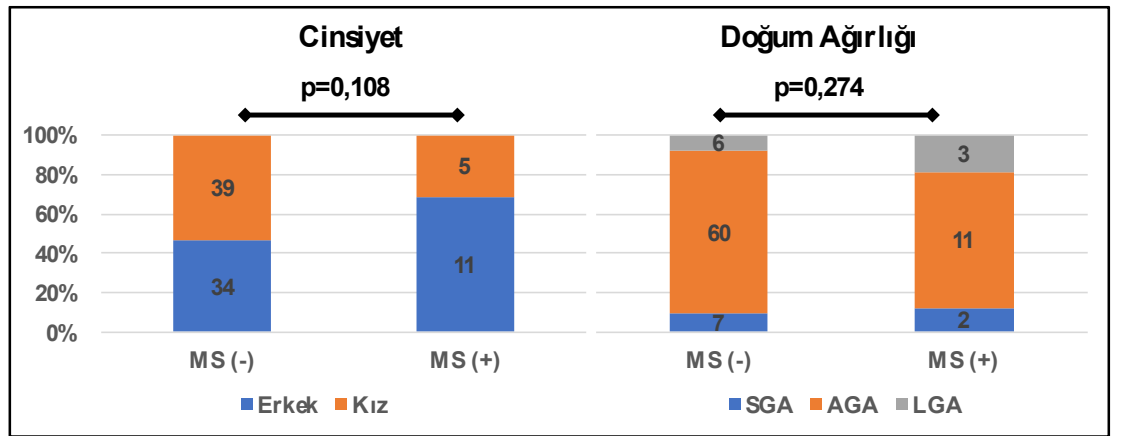


Şekil 12. Metabolik sendrom parametrelerinin cinsiyetlere göre dağılımı

Çalışma katılımcılarının MetS varlığına göre demografik özellikleri Tablo 31’de özetlenmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda hasta grupları arasında yaş (p=0,092), cinsiyet dağılımı (p=0,108), doğum ağırlığı (p=0,274), tanı dağılımı (p=0,381) ve ek hastalık varlığının (p=0,379) benzer oranlarda olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı fark sergilemediği belirlendi (Şekil 13).

Tablo 31.Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri

	MS (-) (n=73)	MS (+) (n=16)	p
Yaş (yıl), Ort±SS	15,1±4,3	13±4,2	0,092
Cinsiyet, n (%)			0,108
<i>Erkek</i>	34 (46,6)	11 (68,8)	
<i>Kız</i>	39 (53,4)	5 (31,3)	
Doğum ağırlığı, n (%)			0,274
<i>SGA</i>	7 (9,6)	2 (12,5)	
<i>AGA</i>	60 (82,2)	11 (68,8)	
<i>LGA</i>	6 (8,2)	3 (18,8)	
Ek hastalık, n (%)			0,379
<i>Astım</i>	2 (2,7)	1 (6,3)	
<i>Yok</i>	67 (91,8)	14 (87,5)	
<i>Kronik hepatit</i>	2 (2,7)	0 (0)	
<i>Bipolar bozukluk</i>	1 (1,4)	0 (0)	
<i>Dikkat eksikliği</i>	1 (1,4)	0 (0)	
<i>Epilepsi</i>	-	1 (6,3)	

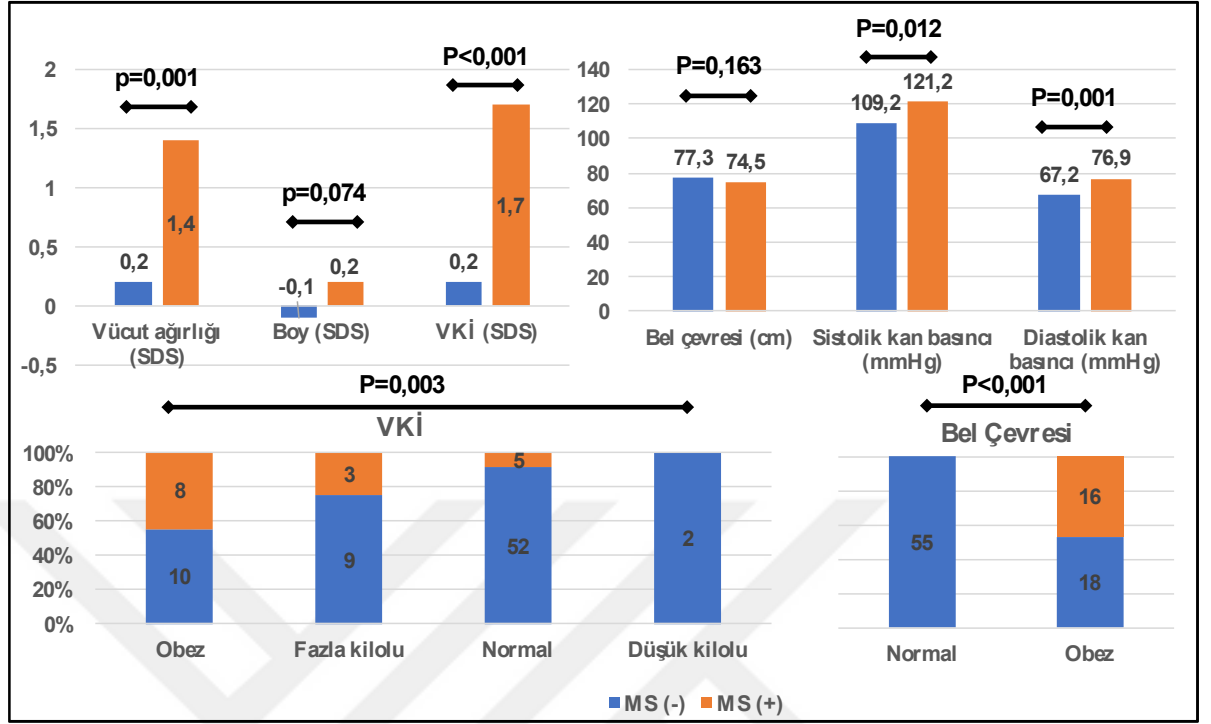


Şekil 13. Metabolik sendrom varlığına göre demografik özellikler

MetS'u olan ve olmayan hastalar arasında antropometrik ölçümlerin kıyaslamaları Tablo 32'de özetlenmiştir. Buna göre vücut ağırlığı persentil ($p=0,001$) ve SD ($p=0,001$), VKİ ($p=0,019$) persentili ($p<0,001$) ve SD ($p<0,001$), VKİ sınıfı ($p=0,003$), bel çevresi ($p=0,019$) ve sınıflaması ($p<0,001$) ile sistolik ($p=0,012$) ve diastolik ($p=0,001$) kan basıncı değerlerinin gruplar arasında farklı ve MetS olan hastalarda anlamlı derecede yüksek oldukları tespit edilmiştir (Şekil 14)

Tablo 32. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların antropometrik özellikleri

	MS (-) (n=73)	MS (+) (n=16)	p
Vücut ağırlığı			
<i>Kilogram, Ort±SS</i>	55,1±17,8	59,8±24,5	
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	56 (1-100)	92,5 (14-100)	0,001
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	0,2 (-2,2-3,5)	1,4 (-1,1-4)	0,001
Boy			
<i>Santimetre, Ort±SS</i>	156,5±16,5	150,3±18,5	
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	46 (2-91)	58 (1-97)	0,13
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	-0,1 (-2,1-1,3)	0,2 (-2,6-2)	0,074
Vücut Kitle İndeksi			
<i>kg/m², Ort±SS</i>	21,8±3,9	25,4±6,2	
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	60 (3-100)	95 (54-100)	<0,001
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	0,2 (-1,9-3)	1,7 (0,1-3,4)	<0,001
VKİ sınıflama, n (%)			0,003
<i>Obez</i>	10 (13,7)	8 (50)	
<i>Fazla kilolu</i>	9 (12,3)	3 (18,8)	
<i>Normal</i>	52 (71,2)	5 (31,3)	
<i>Düşük kilolu</i>	2 (2,7)	0 (0)	
Bel çevresi, Ort±SS			
<i>Santimetre, Ort±SS</i>	72,5±11,8	81,9±13,4	
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	77,3 (60-94)	74,5 (61,9-94)	0,163
Bel çevresi sınıflama, n (%)			<0,001
<i>Normal</i>	55 (75,3)	-	
<i>Obez</i>	18 (24,7)	16 (100)	
Kan basıncı, Ort±SS			
<i>Sistolik</i>	109,2±13,6	121,2±19,2	0,012
<i>Diastolik</i>	67,2±9	76,9±10,7	0,001
Tansiyon sınıflaması, n (%)			<0,001
<i>Normotansif</i>	67 (91,8)	8 (50)	
<i>Hipertansif</i>	6 (8,2)	8 (50)	

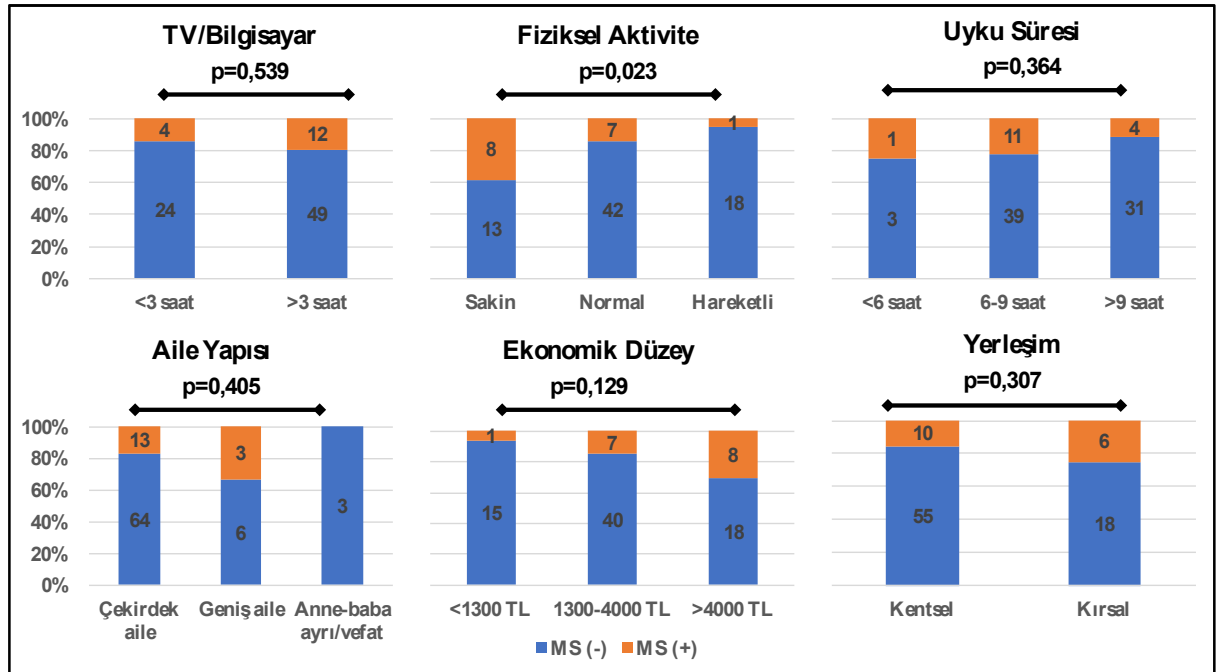


Şekil 14. Metabolik sendrom varlığına göre antropometrik ölçümler

Hasta grubunda MetS varlığına göre yaşam tarzı ve sosyal özellikleri kıyaslandığında (Tablo 33) MetS olan hastaların fiziksel aktivitelerinin daha düşük ($p=0,023$) olduğu, ekran başında kalma süresi ($p=0,539$), uyku süresi ($p=0,364$), aile yapısı ($p=0,405$), ekonomik düzey ($p=0,129$) ve yerleşim yeri ($p=0,307$) dağılımlarının ise gruplar arasında anlamlı fark göstermediği görülmüştür (Şekil 15).

Tablo 33. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların yaşam tarzı özellikleri

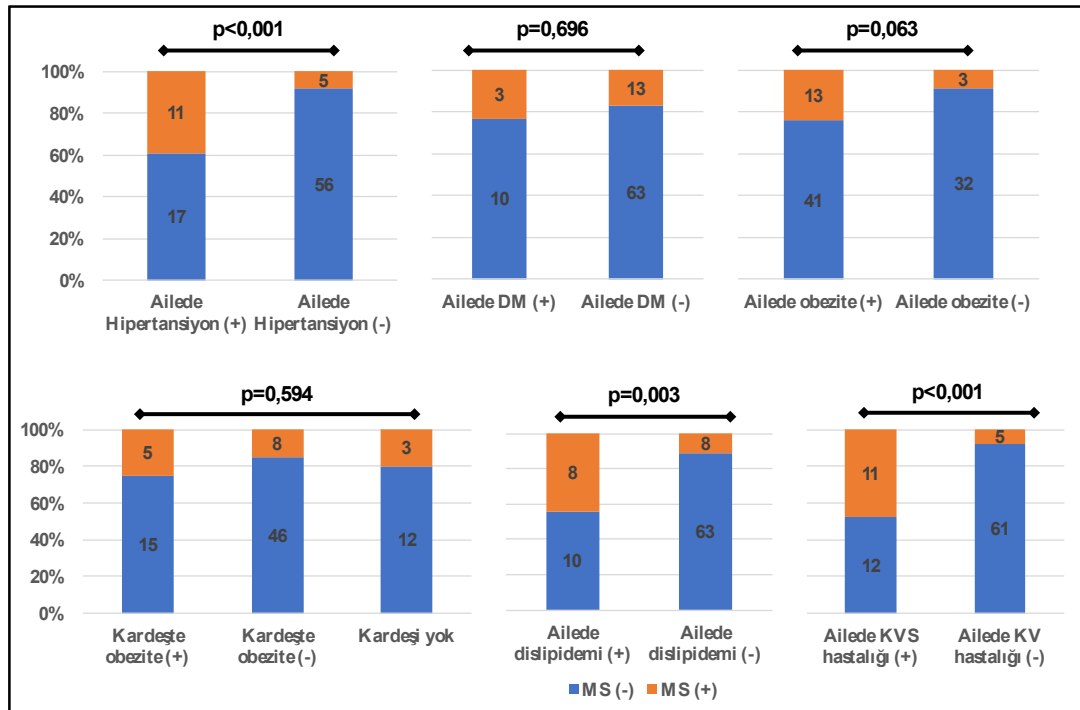
	MS (-) (n=73)	MS (+) (n=16)	P
TV/Bilgisayar süresi, n (%)			0,539
<3 saat	24 (32,9)	4 (25)	
>3 saat	49 (67,1)	12 (75)	
Fiziksel aktivite, n (%)			0,023
Sakin	13 (17,8)	8 (50)	
Normal	42 (57,5)	7 (43,8)	
Hareketli	18 (24,7)	1 (6,3)	
Uyku süresi, n (%)			0,364
<6 saat	3 (4,1)	1 (6,3)	
6-9 saat	39 (53,4)	11 (68,8)	
>9 saat	31 (42,5)	4 (25)	
Aile yapısı, n (%)			0,405
Çekirdek aile	64 (87,7)	13 (81,3)	
Geniş aile	6 (8,2)	3 (18,8)	
Anne-baba ayrı/vefat	3 (4,1)	-	
Ekonomik düzey, n (%)			0,129
<1300 TL	15 (20,5)	1 (6,3)	
1300-4000 TL	40 (54,8)	7 (43,8)	
>4000 TL	18 (24,7)	8 (50)	
Yerleşim, n (%)			0,307
Kentsel	55 (75,3)	10 (62,5)	
Kırsal	18 (24,7)	6 (37,5)	

**Şekil 15.** Metabolik sendrom varlığına göre yaşam tarzı özellikleri

Aile öyküleri değerlendirildiğinde (Tablo 34) MetS olan hastalarda ailede HT varlığının ($p<0,001$), dislipidemi varlığının ($p=0,003$) ve KVS hastalığı varlığının ($p<0,001$) istatistikse olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Şekil 16).

Tablo 34. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların aile öyküleri

	MS (-) (n=73)	MS (+) (n=16)	p
Ailede hipertansiyon, n (%)			<0,001
<i>Var</i>	17 (23,3)	11 (68,8)	
<i>Yok</i>	56 (76,7)	5 (31,3)	
Ailede DM, n (%)			0,696
<i>Var</i>	10 (13,7)	3 (18,8)	
<i>Yok</i>	63 (86,3)	13 (81,3)	
Ailede obezite, n (%)			0,063
<i>Var</i>	41 (56,2)	13 (81,3)	
<i>Yok</i>	32 (43,8)	3 (18,8)	
Kardeşinde obezite, n (%)			0,594
<i>Var</i>	15 (20,5)	5 (31,3)	
<i>Yok</i>	46 (63)	8 (50)	
<i>Kardeşi yok</i>	12 (16,4)	3 (18,8)	
Ailede dislipidemi, n (%)			0,003
<i>Var</i>	10 (13,7)	8 (50)	
<i>Yok</i>	63 (86,3)	8 (50)	
Ailede KVS hastalığı, n (%)			<0,001
<i>Var</i>	12 (16,4)	11 (68,8)	
<i>Yok</i>	61 (83,6)	5 (31,3)	

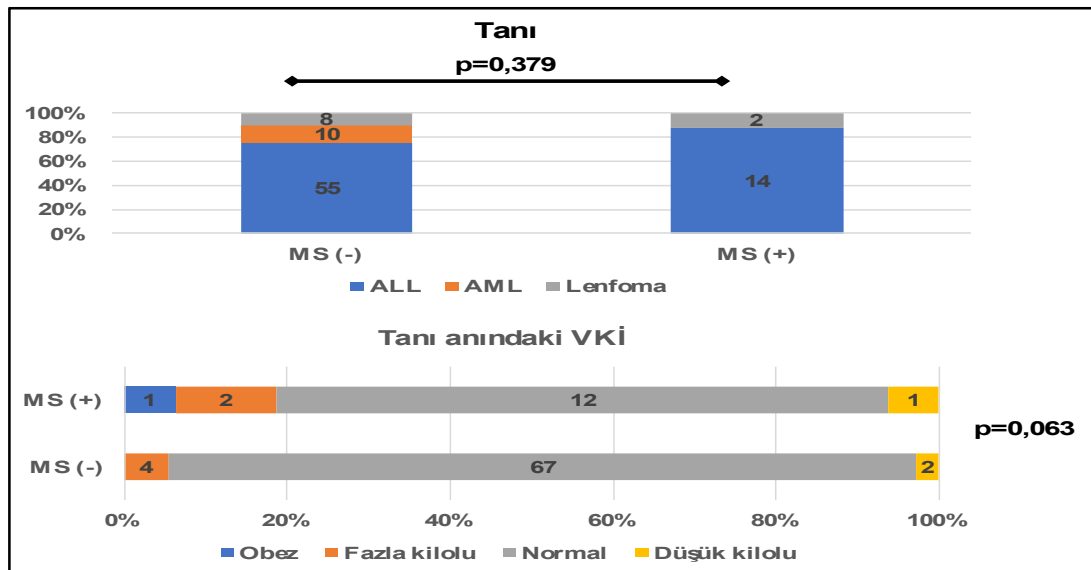


Şekil 16. Metabolik sendrom varlığına göre aile öyküleri

MetS'u olan hastaların tanısal özellikleri Tablo 35'de özetlenmiştir. Buna göre tanı kilosu persentil ($p=0,013$) ve SD ($p=0,017$) ile tanı VKİ persentil ($p=0,011$) ve SD ($p=0,046$) değerlerinin MetS olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (Şekil 17).

Tablo 35. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların tanı özellikleri

	MS (-) (n=73)	MS (+) (n=16)	P
Tanı, n (%)			0,379
ALL	55 (75,3)	14 (87,5)	
AML	10 (13,7)	0 (0)	
Lenfoma	8 (11)	2 (12,5)	
Tanı yaşı, Ort±SS	7,8±4,4	5,7±3,4	0,097
Tanı kilosu			
Kilogram, Ort±SS	28,5±15,6	22±8,6	
Persentil, Ortanca (min-maks)	44 (1-92)	64 (1-95)	0,013
SD skoru, Ortanca (min-maks)	-0,2 (-2,4-1,4)	0,3 (-2,2-1,6)	0,017
Tanı boyu, Ort±SS			
Boy, Ort±SS	123,4±25,6	113,3±18,5	
Persentil, Ortanca (min-maks)	42 (4-95)	45 (2-99)	0,532
SD skoru, Ortanca (min-maks)	-0,2 (-1,8-1,6)	0,1 (-2-2,3)	0,326
Tanı VKİ, Ort±SS			
VKİ, Ort±SS	17,1±2,6	16,6±1,2	
Persentil, Ortanca (min-maks)	46 (1-89)	65,5 (5-96)	0,011
SD skoru, Ortanca (min-maks)	0 (-52-35)	0,4 (-1,7-1,8)	0,046
Tanı VKİ sınıflama, n (%)			0,063
Obez	0 (0)	1 (6,3)	
Fazla kilolu	4 (5,5)	2 (12,5)	
Normal	67 (91,8)	12 (75)	
Düşük kilolu	2 (2,7)	1 (6,3)	

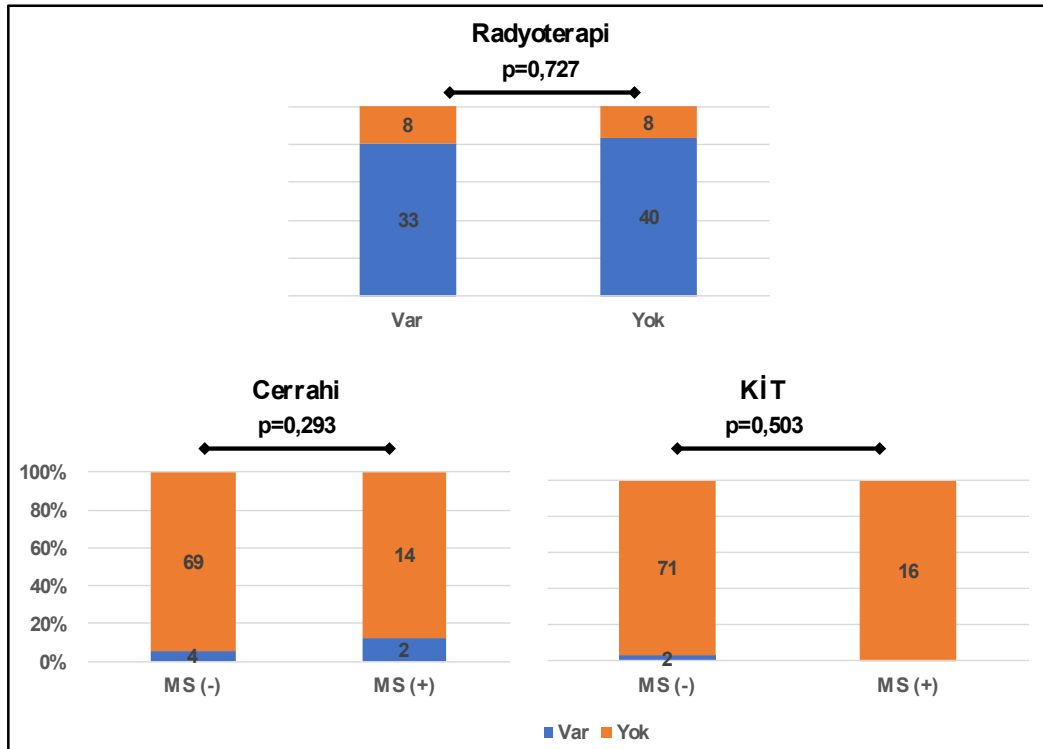


Şekil 17. Metabolik sendrom varlığına göre tanı özellikleri

Hasta grubunda tedavi özellikleri değerlendirildiğinde ise (Tablo 36) MetS olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Şekil 18).

Tablo 36. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların tedavi özellikleri

	MS (-) (n=73)	MS (+) (n=16)	p
Radyoterapi, n (%)			0,727
<i>Var</i>	33 (45,2)	8 (50)	
<i>Yok</i>	40 (54,8)	8 (50)	
Cerrahi, n (%)			0,293
<i>Var</i>	4 (5,5)	2 (12,5)	
<i>Yok</i>	69 (94,5)	14 (87,5)	
KİT, n (%)			0,503
<i>Var</i>	2 (2,7)	-	
<i>Yok</i>	71 (97,3)	16 (100)	
Tedavi sonrası geçen süre, Ort±SS	4,9±2,9	4,9±3	0,894
Tedavi sonu kilosu, Ort±SS	35,6±16,7	31,9±13,2	
Tedavi sonu boyu, Ort±SS	134,8±23	124,9±15,7	
Tedavi sonu VKİ			
<i>VKİ, Ort±SS</i>	18,3±3	19,6±3,4	0,205
<i>Persentil, Ortanca (min-maks)</i>	46 (1-98)	90 (9,3-100)	0,003
<i>SD skoru, Ortanca (min-maks)</i>	0 (-2,5-2,1)	1,4 (-0,6-2,9)	<0,001



Şekil 18. Metabolik sendrom varlığına göre tedavi özellikleri

MetS parametrelerinin hastaların almış oldukları RT ile ilişkili olup olmadığı Tablo 37’de incelenmiştir. Yapılan analizlerde obezite ($p=0,0831$), fazla kiloluluk ($p=0,909$), abdominal obezite ($p=0,552$), trigliserit yüksekliği ($p=0,331$), HDL düşüklüğü ($p=0,963$), HT ($p=0,226$), insülin direnci ($p=0,748$) ve MetS ($0,727$) değerlerinin RT alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark sergilemediği görülmüştür.

Tablo 37. Metabolik sendrom parametrelerinin radyoterapi ile ilişkileri

	Rayoterapi (-) (n=48)	Radyoterapi (+) (n=41)	p
Obezite	9 (18,8)	9 (22)	0,831
Fazla kiloluluk	8 (16,7)	4 (9,8)	0,909
Abdominal obezite	17 (35,4)	15 (36,6)	0,552
Glikoz yüksekliği	8 (16,7)	5 (12,2)	0,331
Trigliserit yüksekliği	7 (14,6)	3 (7,3)	0,963
HDL düşüklüğü	15 (31,3)	13 (31,7)	0,226
Hipertansiyon	5 (10,4)	8 (19,5)	0,748
İnsülin direnci	16 (33,3)	15 (36,6)	0,727
Metabolik Sendrom	8 (16,7)	8 (19,5)	

Hastaların tanı yaşları 6 yaş altı ve üstü şeklinde değerlendirildiğinde insülin direnci ($p=0,368$), obezite ($p=0,600$) ve MetS ($p=0,071$) oranlarının gruplar arasında anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir (Tablo 38).

Tablo 38. Tanı yaşına göre insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom oranları

	Tanı Yaşı		p
	<6 yaş n (%)	>6 yaş n (%)	
İnsülin Direnci	17 (39,5)	14 (30,4)	0,368
Obezite	10 (23,3)	8 (17,4)	0,600
Metabolik Sendrom	11 (25,6)	5 (10,9)	0,071

Hastaların tanı anındaki VKİ sınıflarına göre obez+aşırı kilolu ve normal+düşük kilolu grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda insülin direnci (p=0,717), obezite (p=0,167) ve MetS (p=0,107) oranlarının gruplar arasında anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir (Tablo 39).

Tablo 39. Tanı anındaki VKİ göre insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom oranları

	Tanı anında VKİ		p
	Obez+Aşırı Kilolu	Normal+Düşük Kilolu	
	n (%)	n (%)	
İnsülin Direnci	2 (28,6)	29 (35,4)	0,717
Obezite	1 (14,3)	17 (20,7)	0,167
Metabolik Sendrom	3 (42,9)	13 (15,9)	0,107

Hastalar MetS tanımına dahil edilen risk faktörleri (abdominal obezite, HT, HDL düşüklüğü, trigleserit yüksekliği ve açlık hiperglisemisi) açısından analiz edildiğinde 60 (%67,4) hastada en az bir, 24 (%26,9) hastada en az iki, 12 (%13,4) hastada en az üç ve 1 (%1,1) hastada dört risk faktörünün pozitif olduğu tespit edildi.

5.TARTIŞMA

Çocukluk çağında kanser birçok gelişmeye rağmen önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Gelişen KT ve destek tedavileriyle çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım oranları yükselmiştir ve halihazırda çocukluk döneminde kanserden iyileşeli uzun süre geçirmiş olan hasta sayıları giderek artmaktadır [1]. Hasta sonuçlarında elde edilen bu ilerlemeler, sağkalım avantajı elde edilmesini sağlayan tedavilerin uzun dönemli morbidite ve mortalite sonuçlarının da dikkatli şekilde değerlendirilmesi gerekliliğini gündeme getirmiştir. Kanser tedavisi tamamlanan çocuklarda yapılmış olan metaanalizlerin sonucunda; hastaların 2/3'de hastalığın kendisi veya tedavisiyle ilişkili olarak kronik fiziksel veya psikososyal en az bir komplikasyon ve 30 yıllık takip içerisinde ise %40'dan fazla oranda ciddi veya ölümlü sonuçlanan yan etkilerin gelişimi öngörülmektedir [104,134,202]. Son yıllarda toplumda çocukluk çağı obezitesindeki ürkütücü artış MetS sıklığındaki artışı da beraberinde getirmiş olup çocukluk, özellikle de adölesan döneminde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Lösemi-lenfoma sağkalımlı hastalar üzerinde yapılan incelemeler ve takipte ortaya çıkan sorunlar değerlendirildiğinde, bu kişilerde obezite, HT, hiperlipidemi, DM ve bunun sonucu olarak da MetS ve KVH'lerin toplumdan sık görüldüğü ve daha erken yaşta yakalanma riski taşıdıkları ortadır [204].

Bu kapsamda gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmamızda 2000-2012 yılları arasında tanı alan ve hastanemiz pediatrik hematoloji ve pediatrik onkoloji kliniklerinin takibinde olan; tedavi tamamlanmasının üzerinden en az 2 yıl geçmiş, remisyonda olan altı yaş ve üzeri 89 lösemi-lenfoma hastası; obezite ve MetS sıklığı ile klinik-laboratuvar özelliklerin belirlenmesi açısından incelendi; obezite ve MetS gelişimini belirleyen potansiyel risk faktörleri araştırılarak ve daha önce yapılmış araştırmalarla karşılaştırılması amaçlandı.

Literatürde sağlıklı çocuklarda obezite ve MetS prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Obezitenin genetik, davranışsal, çevresel ve kültürel

faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalık olması nedeniyle farklı bölgelerden yapılan çalışmalarda prevalansının farklı olması beklenen bir durumdur. Avrupa Çocukluk Çağı Obezitesi Sürveyans Girişimi (European Childhood Obesity Surveillance Initiative); sağlıklı çocuklarda fazla kiloluluk veya obezite oranını %24 olarak bildirmektedir. ABD'de ise NHANES çocuklar ve adolesanların %16,3'ünün obez olduğu bildirilmiştir [127]. Türkiye'de çocuklarda obezite oranı %6-10, fazla kiloluluk oranı ise %8-15 arasında değişmektedir [205,206]. Yapılan iki çalışmada obezite ve fazla kilolu olma sırasıyla Ege Bölgesi'nde %3.7 ve %12.2, Karadeniz Bölgesi'nde %6.1 ve %10.3 olarak bildirilmiştir [123,124]. Samsun' da toplam 4120 ortaokul ve lise öğrencisi taranarak yapılan bir çalışmada obezite prevalansı kızlarda %7,3, erkeklerde %4 olmak üzere toplamda %5,5 saptanmıştır [128].

Çalışmamızdaki hastalar incelendiğinde; 18 (%20,2) olguda obezite, 12 (%13,5) olguda fazla kiloluluk, olmak üzere toplam 30 (%33,7) olguda kilo fazlalığı tespit edildi. Ülkemizdeki veriler ile kıyaslandığında hastalarımızda tespit edilen fazla kiloluluk oranı normal popülasyondaki orana benzerken, obezite oranı ise normal popülasyondaki obezite oranına göre belirgin olarak fazlaydı. Bu sonuç literatüre uygun olarak çocukluk çağında kanser tedavisi görmüş hastalarda sağlıklı hastalara göre artmış obezite prevalansını göstermektedir.

Zee P. ve ark.'nın ALL tedavisi ile obezite arasındaki potansiyel ilişkiye vurgu yapan ilk çalışmayı yayınladıkları 1986' dan bu yana kanser tedavisi almış hastalarda obezite üzerine birçok çalışma yapıldı ve bu hastalarda fazla kiloluluk / obezite riskinin arttığı bildirildi. [117,123]. 2016 yılında obezite / MetS ile lösemi ilişkisini irdeleyen çalışmalardan yapılan bir derlemede obezite ve MetS' un tanımlaması ve tanımlama zamanı değişmekle birlikte çocukluk döneminde lösemi tedavisi geçirmiş hastalarda %5,8 ile %39,9 arasında değişen oranlarda obeziteye, %5,8 ile %33,6 arasında değişen oranlarda MetS 'a rastlandığı belirtilmiştir [207].

Oudin ve ark. [119] 2010' da Fransa'da 184 ALL-AML tedavisi görmüş hasta ile yaptıkları çalışmada, MetS prevalansını % 9,2 olarak bildirilmiştir; bu oran, aynı dönemde Fransa'da toplumda MetS prevalansını araştıran çalışmalar [213,214] ile karşılaştırıldığında, yaklaşık iki kat fazladır. Aynı çalışmada MetS varlığı ile cinsiyet, tanı yaşı, lösemi alt tipi, steroid tedavisi ve KRT ile herhangi bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da MetS varlığının

yaş, cinsiyet, lösemi veya lenfoma tipi ve RT, cerrahi, KİT gibi tedavi modaliteleri açısından herhangi bir fark göstermediği tespit edilmiştir.

Trıms ve ark.'nın 2007' de 80 ALL tedavisi görmüş hasta ile yaptığı çalışmada obezite prevalansını %25, MetS prevalansını %11,3 olarak bildirilmişler ve normal popülasyona kıyasla MetS prevalansının sadece KT ile tedavi edilen hastalarda 2 kat; KT ve RT birlikteliğiyle tedavi edilen hastalarda 5 kat arttığını göstermişlerdir [216]. Bizim çalışmamızda çalışma grubumuzda MetS'u olan ve olmayan hastalar arasında RT almış olma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Sonuçlarımıza göre MetS'u olan hastalarda RT oranı %50 iken, MetS olmayanlarda RT görülme oranı %45,2 olmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Faienza ve ark. [31] gerçekleştirdikleri meta-analiz çalışmasında, 2014 yılı sonuna kadar yapılmış olan çocukluk çağı lösemisi sağkalanlarında MetS konulu araştırmaları incelemiş ve değerlendirmeleri sonucunda çocukluk çağı lösemisinden kurtulan kişilerin sağlıklı kontrollere göre MetS gelişimi yönünden yaklaşık 4,5 kat daha büyük risk altında olduklarını bildirmişlerdir. Ayrıca bu genel risk artışının KT ve RT ile birlikte tedavi edilen hastalarda görüldüğünü, sadece KT verilen hastalarda izlenmediğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda kontrol grubu bulunmadığı için MetS gelişimi için rölatif risk verilmemiştir. Ancak sonuçlarımıza göre hastaların KT yada RT almış olmalarının MetS varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir katkıda bulunmadığı görülmüştür. Çalışmada değerlendirilen hastaların daha uzun süreli takipleri sonucunda daha net bir sonuç elde etmek mümkün olabilecektir.

Barnea ve ark. [43] tarafından çocukluk çağı kanserleri sonrasında obezite ve MetS hakkında yapılmış olan bir literatür gözden geçirme çalışmasında MetS ve obezitenin çocukluk çağı kanserlerinden sonra görülme riskinin belirgin olarak yükseldiği bildirilmiş, özellikle de ALL geçiren ve kraniyal, tüm vücut ya da abdominal RT gören hastaların bu klinik durumların görülmesi bakımından risk taşıdıkları belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile karşılaştırıldığında hasta grubumuzda RT varlığının MetS görülme oranlarını etkilememesi en belirgin farklılıktır. Ayrıca Barnea ve ark.'nın belirmiş oldukları ALL tanısının MetS açısından potansiyel bir risk olması bizim hasta grubumuzda görülmemiş bir etkidir. Çalışmamızda hasta grubumuzda ağırlıklı olarak ALL

hastaları bulunmakta idi ve MetS'u olan hastalarımızın %87,5'i ALL tanısı ile tedavi görmüş hastalardı ancak MetS'u olan ve olmayan hasta gruplarımızdaki ALL sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

Mohapatra ve ark.nın 2016' da gelişmekte olan bir ülke örneği olarak Hindistan'da ALL hastaları ile yaptıkları çalışmada %31,5 oranında fazla kiloluluk ve obezite, farklı kriterlere göre %1,3 ile %5,2 oranında MetS bildirildi [218]. Aynı bölgede sağlıklı çocukluklarda obezite üzerine yapılan bir meta-analiz (N:92.862) sırasıyla %3.39 ve %12.6 oranında obezite ve fazla kiloluluk bildirmiştir ve bu oranlar Mohapatra ve ark.'nın çalışmasından bariz düşüktür [219]. MetS prevalansının ise Hint toplumunda görülen popülasyon oranları ile benzer olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada KRT, tanı yaşı, cinsiyet ve sosyoekonomik seviyenin MetS açısından risk faktörü olmadığını belirtilmiştir. Bu çalışma ile kıyaslandığında MetS prevalansında (bizim hasta popülasyonumuzda %18) saptanan belirgin farkın temelinde etnik, genetik ve çevresel faktörler yatabileceği gibi, hasta takibi ile ilgili parametreler de söz konusu olabilir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak KRT, tanı yaşı, cinsiyet ve sosyoekonomik seviyenin MetS için risk faktörü olmadığı görüldü.

Meacham ve ark.'nın 2010'da 4477 'si lösemi-lenfoma olmak üzere toplam 8599 kanser sağkurtulanı ve 2963 sağlıklı kardeşleri ile yapmış oldukları anket çalışması ve ilaç geçmişi taramasında; kanser sağkalanlarında obezite prevelansında (% 20.6) sağlıklı kardeşlere (% 20.8) göre fark bulunamamış ancak, kanser grubunda HT, dislipidemi ve DM sağlıklı kardeşlerdekinden daha yaygın saptanmıştır [121]. Diğer çalışmaların aksine Gurney ve ark. 2006' da çocuklukta ALL tedavisi görmüş hastalar ile yaptıkları çalışmada ortalama 25 yıllık takipler sonucunda abdominal obezite prevalansı %41,7 (kontrol grubunda % 30.8 idi, P:0,11), MetS prevelansını % 16,6 (kontrol grubunda %17,4 idi , p:0,87) olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlarla çocukluk çağı All'sinin uzun süre sağkalanlarında obezite ve MetS prevelansının popülasyon normlarından farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın dikkat çeken noktalarından birinin MetS prevalansının popülasyondan anlamlı bir fark göstermemesine rağmen KRT gören hastalarda MetS komponentlerinden en az ikisinin pozitif olduğunu bildirilmesi olmuştur. [220]. Bizim araştırmamızda tespit ettiğimiz MetS oranları da Gurney ve ark.'nın çalışması ile benzer çıkmıştır. Ancak, bizim hastalarımızdan RT görenler ile görmeyenler arasında MetS parametrelerinin

varlığı açısından yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir ve obezite, fazla kiloluluk, abdominal obezite, glikoz yüksekliği, trigliserit yüksekliği, HDL düşüklüğü, HT ve insülin direnci parametrelerinin tümü RT alan ve almayan gruplar arasında benzer çıkmıştır.

Oeffinger ve ark. lösemi tedavisi alanlarda fazla kiloluluğu %28, obeziteyi %17 olarak bildirmiştir [116]. Meacham ve ark.'nın 1665 ALL olgusu ile yaptıkları çalışmada kızlarda %18.5, erkeklerde %16.5 oranında obezite bildirilmiştir [204]. Gunn ve ark. 2016'da 270 çocukluk çağı kanseri sağkalanı ile yaptıkları çalışmada fazla kiloluluk ve obezite prevalansı %32,2 olarak bildirilmiştir [208]. Asner ve ark.'nın 54 ALL olgusu ile yaptıkları çalışmada fazla kiloluluk %30, obezite %18 olarak belirtilmiştir [209]. 2009'da Pakasama ve ark. ALL tedavisi almış Taylandlı çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada ise obezite %10,8, obezite ve fazla kilolu olma % 16,7 oranında görülmüştür [210]. Sklar ve ark.'nın [211] 126 ALL'li olgu ile yaptıkları çalışmada obezite %30, Kourti ve ark.'nın [212] 52 ALL'li olgu ile yaptıkları çalışmada obezite %8, fazla kiloluluk, %48, MetS %5,76 olarak bildirilmiştir. Kourti ve Ouidin'in yapmış oldukları çalışmada diğer çalışmalara göre MetS 'in nispeten daha düşük frekanslı tespiti, hasta gruplarının daha genç yaşta olmalarına bağlanmaktadır. Çünkü artık MetS 'in yaygınlığının yaşlanmayla arttığı bilinmektedir.

Kero ve ark.'nın 2015'de Finlandiya'da ilaç kayıtları üzerinden yaptıkları çalışmada, çocukluk ve erken erişkinlikte kanser tedavisi görmüş hastalarda; MetS'nin özelliklerini hedef alan ilaçların (antihipertansifler, diyabet ilaçları ve lipid düşürücü ilaçlar) kullanımının, kardeşlerine göre daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiş ve çalışma ile bu popülasyonda kardiyovasküler morbidite riskinin arttığı gösterilmiştir [215]. M.van Waas ve ark. 294'ü lösemi ve lenfoma olmak üzere 500 çocukluk çağı kanseri sağkalanı ile yaptıkları çalışmada obezite %14,5, MetS %9,2 olarak bildirilmiştir [120]. Nottage ve ark.'nın 2014'de 784 ALL'li hasta ile yaptıkları çalışmada obezite % 44,9, abdominal obezite %39,9, MetS %33,6 olarak bildirilmiştir [217]. Kanserli hastalarda MetS 'in farklı çalışmalarda prevalansındaki değişkenlik olması KRT oranında ve hastaların çalışma anındaki yaşlarındaki farklılığa ve obezite ve MetS 'un genetik, davranışsal, çevresel ve kültürel faktörlerden etkilenmesine bağlanmıştır.

Türkiye'deki çalışmalarda da benzer oranlar mevcuttur. Karakurt ve ark.'nın Kocaeli'nde 2012'de ALL sağkalanları ile yaptıkları çalışmada obezite prevalansını %20,5; fazla kiloluluk prevalansını %27,3 , MetS prevalansını %6,8 olarak bildirilmiştir [221]. Konya'da 2008'de yapılan çalışmada RT almamış ALL sağkalanlarının %48'inin kilolu, %5.76'sının obez ve %55.7' sinin en az bir MetS risk faktörüne sahip olduğu belirlenmiştir [222]. 2014'de Ankara'da yapılan çalışmada remisyonda olan 60 ALL hastası incelenmiş; %13,3'ünde obezite, %20'sinde fazla kiloluluk, %8,3'ünde HT, %11,7'sinde insülin direnci, %23,3'ünde dislipidemi tespit edilmiştir [223]. 2011'de İzmir'de yapılan çalışmada değerlendirilen 43 akut lösemi olgusunun %14'ünün obez, %23'ünün fazla kilolu olduğu saptanmıştır. [224].

Literatüre benzer olarak bizim çalışmamızda lösemi ve lenfoma olgularında geç etki olarak MetS, obezite ve fazla kilolu olma durumunun görülebileceği belirlendi. Çalışmamızdaki hastalar incelendiğinde; 18 (%20,2) olguda obezite, 12 (%13,5) olguda fazla kiloluluk, olmak üzere toplam 30 (%33,7) olguda kilo fazlalığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda MetS kriterlerine uyan 16 (%18) olgu görüldü. MetS sıklığı toplumdan yüksek, farklı çalışmalardaki kanser tedavisi almış hastalarla ise benzer oranda bulundu. Hastalar MetS tanımına dahil edilen risk faktörleri (abdominal obezite, HT, HDL düşüklüğü, trigleserit yüksekliği ve açlık hiperglisemisi) açısından analiz edildiğinde 60 (%67,4) hastada en az bir, 24 (%26,9) hastada en az iki, 12 (%13,4) hastada en az üç veya daha fazla risk faktörünün pozitif olduğu tespit edildi.

Pediyatrik kanser tedavisi görmüş kişilerde obezite ve MetS konusunda birçok çalışma olmasına ve prevalans verisinin bolluğuna rağmen artmış KVH riskine katkıda bulunan altta yatan patofizyolojik süreçler ve mekanizmalar hala bilinmemektedir. Etiyolojinin çok faktörlü olduğu düşünülmekte ve MetS riskindeki artışın potansiyel mekanizmaları arasında leptin ve adiponektin seviyelerindeki bozulmalar, erken adipozite rebound, pankreatik yetmezlik, kötü diyet alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzı ve bağırsak mikrobiyom kompozisyonundaki değişiklikler yer almaktadır. Tedavi sırasında, sık sık okul devamsızlığı yapmaları hareketsizliği arttırmaktadır. Bu süreçte anne-babalar; aşırı korumaya meyilli olma, çocuklarına açık hava etkinliklerini sınırlama ve aşırı beslenme eğilimindedirler [229].

Lösemi-lenfoma tedavisi sonrası sağkalım gösteren olgularda geç etki olarak insülin direnci ile birlikte ya da insülin direnci olmadan açlık kan şekerinde yükseklik görülebileceği [210,212,216,217,226,228] ve bu durumun tip 2 DM ve KVH'lerin gelişmesi için risk faktörü oluşturabileceği belirtilmiştir [253,254]. KHN, TVI [150,158,194] ve KRT [12,225,234] tedavileri sonrası hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 DM gelişimi riskinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Tedavide kullanılan kortikosteroidlerin ve asparaginazın glukoz metabolizması üzerine etkileri olduğu düşünülmektedir. Oeffinger ve Sklar, RT'den sonra gelişen ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinen visceral adipozitenin DM riskine katkıda bulunduğu teorisini ortaya atmıştır [101]. Nottage ve ark.'nın yaptıkları çalışmada %31,4 hastada hiperglisemi (risk faktörü olarak erkek cinsiyet ve ilerleyen yaş tespit edilmiş), %49,9 hastada ise insülin direnci saptanmıştır [217]. Lowas ve ark. akut lösemi tedavisi alanlarda uzun dönemde %29,6 oranında insülin direnci geliştiği bildirmiştir [237]. Surapolchai P ve ark. ALL'li hastalarla yaptıkları çalışmada insülin direncini %30,5, hiperglisemiyi % 7,6 oranında bulmuş ve ileri yaşın risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir [210].

Çalışmaya aldığımız 89 hastanın 31'inde (%34,8) insülin direnci, 13'ünde (%14,6) bozulmuş açlık glikozu saptandı. Dokuz (%10,1) hastada ise hem insülin direnci hem bozulmuş açlık glukozu mevcuttu. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak lösemi-lenfoma tedavisi alan hastalarda insülin direnci ve bozulmuş açlık glukozu prevalansının yüksek olduğu görüldü. Hastalardan insülin direnci saptananların %45,2'si obez (n=14), %9,7'si fazla kilolu (n=3), %41,9'u normal kilolu (n=13) ve %3,2'si az kilolu (n=1) idi. Obez grupta insülin direnci daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı değildi. Tanıda altı yaşın altında olan 17 olguda (%39,5), altı yaş ve üzerinde olan 14 olguda (%34,5) insülin direnci olduğu görüldü. Tanı anında altı yaşından küçük olanlarda daha yüksek oranda insülin direnci olduğu görülmesinde rağmen iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda RT'nin de insülin direncini arttırmadığı saptandı.

Dislipidemi kanser sonrası sağkalım hasta gruplarında yapılan çalışmalarda yan etki olarak tanımlanmıştır. HDL seviyesinin azalması ve artan trigliserid/LDL seviyeleri dislipideminin çocuklukta kanserden kurtululan hastalarda en fazla tanımlanan formlarıdır [82,98,123,204,212,215,220,232,252]. Bu çalışmaların çoğu,

muhtemelen KRT'den sonra hipotalamik hasarın, ya da KHN rejiminin bir parçası olan TVI'nın neden olduğu BH eksikliğinin dislipidemi patogenezinde yer aldığını ileri sürmüştür. Dengel ve ark., sadece KT ile tedavi edilen ALL hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek trigliserit düzeylerine sahip olduklarını bulmuşlardır. Buna ek olarak, aynı zamanda KRT ile tedavi edilen hastaların, hem sağlıklı kontrol grupla hem de KT alan grupla karşılaştırıldığında toplam kolesterol ve LDL düzeylerinde belirgin bir artış ve HDL düzeylerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir [212]. Nottage ve ark. yaptıkları çalışmada %28.2 hastada yüksek TG, %44.6 hastada düşük HDL düzeyi bildirilmiş ve KRT'yi dislipidemi için risk faktörü olarak tespit etmişlerdir [217]. ALL sağkalanlarında yapılan çeşitli çalışmalarda hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyinin sırasıyla %4.5-23 ve %14-32.7 arasında değiştiği rapor edilmiştir [210,212,216]. Gurney ve ark.'nın yaptıkları çalışmada yüksek trigliserid prevalansının çalışma bireyleri ile normatif popülasyon arasında benzer olduğu, ancak çalışma grubunun normatif popülasyondan (%63.5'e karşı % 42.1) yüksek oranda anormal şekilde düşük HDL'ye sahip olduğu görülmüştür (P:0.002) [220]. M.van Waas ve ark.'nın çalışmasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, toplam kolesterol kadınlarda anlamlı derecede artmış olarak tespit edilmiş, ancak erkeklerdeki artış anlamlı bulunmamıştır. Kadınlarda artan kolesterolün, düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) veya çok düşük yoğunluklu lipoproteinler tarafından açıklanabileceği düşünülmektedir. Bu lipoproteinlerin ateroskleroza neden olduğu bilinmekte ve bu nedenle KVH riskini arttırmaktadır. Buna ek olarak aynı çalışmada KRT ile tedavi edilen ALL hastalarında, KRT ile tedavi edilmeyenlere kıyasla toplam kolesterol düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür [120]. Blijdorp ve ark. tarafından 2012'de Hollanda'da AML sağkalanlarında yapılan bir çalışmada sadece KT alan hastalarda dislipidemi sıklığı, kontrollerden anlamlı derecede farklı bulunmazken, KRT geçmişi olan kişilerde dislipidemi sıklığı kontrollerden daha yüksek olarak raporlanmıştır [48].

Çalışmamızda 10 (% 11.2) hastada hipertrigliseridemi ve 28 (% 31.5) hastada düşük HDL seviyesi tespit edildi. KRT alanlar ve almayanlarda hipertrigliseridemi (p;0,33) ve düşük HDL seviyesi (p;0,96) açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu durumun KRT'nin özellikle 24 Gy dozunda verildiğinde BH eksikliğine neden olması ve çalışmamızda incelenen lösemi olgularına daha düşük dozda RT verilmiş olması nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

Lösemi-lenfoma sağkalanlarında HT sıklığı açısından yapılan çalışmalarda görüş birliği yoktur ve bu hastalarda kan basıncının neden yükseldiği tam olarak bilinmemektedir. Endotelin işlev bozukluğunun, KVH'lerin gelişmesindeki ilk adım olduğu öne sürülmüştür. Antrasiklinler gibi KT ajanlarının ve RT'nin vasküler endotele zarar verdiği düşünülmektedir. Çocukluk çağı ALL'si sağkalanları arasında yapılan çalışmalarda HT prevalansı normal popülasyona göre yüksek olarak %13-46.4 arasında bildirilmiştir [47,119,158,216,217]. Buna karşın, birkaç çalışmada, sağkalanların hiçbirinde HT yoktur [212,221]. Nottage ve ark.'nın çalışmasında erkek cinsiyet ve ilerleyen yaşla özellikle ilişkili olmakla beraber %46,4 hastada HT saptanmıştır [217]. M.van Waas ve ark.'nın çalışmasında ortalama sistolik kan basıncı erkeklerde ve kadınlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Aynı çalışmada KRT ile tedavi edilen ALL sağkalanları, KRT ile tedavi edilmeyenler ile karşılaştırıldığında daha sıklıkla hipertansif oldukları görülmüştür. Yine bu çalışmaya göre; kan basınçları VKİ ile korele olup , hipertansif sağkalanlar, normal kan basıncına sahip kişilerden daha fazla kilolu idi [120]. Gunn ve ark.'nın 2016'da çocukluk çağı kanseri sağkalanları ile yaptıkları çalışmada HT prevalansını sağlıklı nüfus oranlarına göre belirgin olarak daha yüksek gözlemlemişlerdir; 18 yaş altı katılımcıların %11.3'ünde (3-18 yaş sağlıklı nüfusta %3.6 , $p < 0.01$), 18 yaş ve üzeri katılımcıların %28,7'sinin HT (18-34 yaş sağlıklı nüfusta % 7,5; $p < 0,01$) tespit edilmiş. Bu çalışmada erkek cinsiyet ve yaşın ilerlemesiyle HT arasında anlamlı istatistiksel ilişkili tespit edilmiştir [208].

Çalışmamızda HT varlığı IDF 'in belirlemiş olduğu MetS kriterlerinde kabul ettiği 130/85 değerinden yüksek ölçümler olarak kabul edildi ve bu şekilde 13 (%14,6) hastada HT tespit edildi. Literatür ile uyumlu olarak erkek hastaların sistolik ve diyastolik tansiyonları kız hastalara göre yüksek olup; erkeklerde %24,4 , kızlarda %6,8 hastada HT tanımlanmıştır. Cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiki olarak da anlamlıdır ($p:0,02$). HT tespiti için Türk çocukluk çağı persentil değerlerine göre 95.persentilin üzerinde olması tanımı kullanıldığında prevalansın çok daha artacağı görüldü. Lösemi-lenfoma olgularlarında HT sıklığının yüksek çıkması, bu çocuklarda kan basıncı ölçümünün rutin poliklinik muayenesinin bir parçası olması gerektiğini göstermektedir.

Literatürde geç etki olarak obezite ve MetS'un kızlarda daha sık olarak görüldüğü bildirilmesine rağmen erkeklerde sıklığın daha fazla olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur [115,116,125]. Garmey ve ark. yaptığı çalışmada ALL tedavisi almış, özellikle KRT almış kızlarda obezitenin daha yüksek oranda görüldüğünü bildirilmektedir [115]. Oeffinger ve ark.'nın yaptığı çalışmada 0-4 yaş arasında tedavi gören özellikle kız hastalarda obeziteye yatkınlık olduğu saptanmış [116], Razzouk ve ark. yaptığı çalışmada ise erkeklerin daha yüksek oranda obez ve fazla kilolu olduğu görülmüştür [125]. Gurney, Oudin ve Mohapatra' nın yaptığı çalışmalarda MetS prevalansında kız-erkek arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda ise obezite ve fazla kiloluluk kızlarda 13 (%29,9), erkeklerde 17 (%37,7) olguda saptandı. MetS ise kızlarda 5 (%11,4), erkeklerde 11 (%24,4) olguda görüldü. Hem obezite hem de MetS erkeklerde fazla görülse de istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı. HT erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık tespit edilmiştir.

Literatürde lösemi-lenfoma tedavisini daha erken yaşta almanın (özellikle beş yaş altında) geç etki gelişimi açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir [115,116]. Çocukluktaki erken adipozite geri dönüş zamanının erişkin dönemdeki artmış obezite riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Adipozite geri dönüşü genellikle beş ile yedi yaşlar arasında gerçekleşir. ALL'nin sık olarak üç ile beş yaşlarında görülmesi nedeniyle; KT ve KRT etkisiyle bu olgularda erken adipozite geri dönüşü görülebilmekte, obezite nedeni olabilmektedir [225-227,228]. Razzouk ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tanı anında 6 yaştan küçük olmanın erişkin dönemde fazla kilolu/obez olmak için risk oluşturduğu tespit edilmiştir [117]. İzmir'de ALL sağkalanları ile yapılan bir çalışmada altı yaş altında tanı alanlarda obezite oranının altı yaş üzerinde tanı alanlara göre daha yüksek olduğu ve obezite görülme oranları arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir [224].

Çalışmamızda lösemi tanısı aldığı anda altı yaşından küçük olan 43 olgudan 10 tanesinde (%23,3) obezite, 11 tanesinde (%25,6) MetS olduğu belirlendi. Altı yaşın altında tanı alanlarda obezite ve MetS oranının altı yaşın üzerinde tanı alanlara göre daha yüksek olduğu görülsede bu farkın istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca MetS olan hastaların tanı anı yaş ortalaması, MetS olmayan hastalara göre daha düşük olmasına rağmen bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Mohapatra ve ark.'nın 2016 yılında yaptıkları çalışmada, tanı anında %6.5 olan obezite oranının; çalışmanın yapıldığı anda %31.5'e çıktığı gözlenmiştir [218]. Benzer gözlem Türkiye'de Karakurt ve ark. tarafından saptanmıştır ve yaptıkları çalışmada obezite oranı tanı anında %4.5 iken çalışma anında % 20'ye yükselmiştir [221]. Çalışmamızda ise tanı anında obezite 1 (%1,1), fazla kiloluluk 6 (%6,7) olguda; tedavi sonunda obezite 12 (%13,5), fazla kiloluluk 10 (%11,2) olguda kayıt edilmişken; çalışma sırasında obezitenin 18 (% 20,2), fazla kiloluluğun 12 (%13,5) olguya yükseldiği tespit edildi. Obezite ve fazla kiloluktaki dramatik yükseliş istatistiki olarak da anlamlıydı. Sonuçlarımız, takiplerin ilk yıllarında obezitenin yaygınlığını belgeleyen daha önceki çalışmalarla da uyumludur. Ayrıca tanı anı, tedavi sonu ve çalışma anı antropomerik ölçümlerin ayrı ayrı incelenmesi çalışmamızı mevcut yayınlara göre üstün kılmaktadır. Obezite ve MetS'daki zamanla olan artış hastaların uzun yıllar takip edilmesi gerektiği bilgisini de destekler niteliktedir.

Son dönemde bazı çalışmalar kanser hastalarında fazla kilo/obezite gelişiminde tanımlanmış diğer risk faktörlerinden ziyade tanı anındaki fazla kilolu / obez olma durumunun en önemli risk faktörü olduğunu belirtilmekte ve hastalarda obeziteye yol açabilecek olası genetik ve ailesel faktörlerin daha ön planda olduğunu düşündürmektedir [117,209,230]. Razzouk ve ark. ile Asner ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, tanı anında fazla kilolu/obez olma durumunun bağımsız olarak, erişkin dönemde fazla kilolu/ obez olmak için risk oluşturduğunu tespit etmişlerdir [117]. Zhang ve ark. 2014' de 83 pediatrik ALL hastasında obeziteyi saptamaya yönelik yaptıkları çalışmada; tanı anında fazla kilolu/obez olmanın tedavi sonrasında fazla kilolu/obez olma riskini 11 kat daha fazla artırdığını belirtmişlerdir [230]. Çalışmamızda tanı anında sadece 1 (%1,1) olguda obezite saptanması nedeniyle tanı obezitesinin; tedavi sonu ve çalışma anı obezitesine katkısı konusunda anlamlı değerlendirme yapılamamıştır. Tanı anında obez saptanan hastamızın tedavi sonu ve çalışma sonunda da obez olduğu görülmüştür. Ancak tanı anında obez/fazla kilolu olan hastalarla normal/düşük kilolu olan hastaların; çalışma anındaki obezite /MetS/ insülin direnci gelişimi oranları kıyaslandığında literatür ile uyumsuz olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Asner ve ark.'nın çalışmasında annenin artmış VKİ'ne sahip olmasının tedavi sonrası aşırı kilo alımıyla ilişkili olduğunu belirtilmiş; babanın obezitesi ile hastaların obezitesi arasında ilişki bulunmamıştır [209]. Shaw ve ark. ise ALL tedavisi alan ve obezite saptanan kız çocuklarının %59'da maternal obezite saptadıklarını bildirmişlerdir [231]. Meacham ve ark.'nın çalışması, ALL'den sağkalanların, MetS ve risk faktörlerinin yaygınlığı açısından kardeş kontrollerinden önemli ölçüde farklı olmadığı bildirilmiştir [121]. Çalışmamızda tetkik edilen anne ve baba boy / kilo verileri olmadığından maternal-paternal obezitenin hastalarımızda ortaya çıkan fazla kiloluluk veya obezite üzerindeki etkisi incelenemedi. Ancak anamnezde ailede ve kardeşde obezite hikayesinin pozitif olması hastalarımızda obezite ve MetS için artmış risk olarak saptanmadı.

Çalışmamızda aile öyküleri değerlendirildiğinde; hastaların %31,5'inin ailesinde HT, %14,6'sının DM öyküsünün, %60,7'sinin ailesinde ve %22,5'inin kardeşinde obezitenin, %20,2'sinin ailesinde dislipideminin ve %25,8'inin ailesinde de KVS hastalığının bulunduğu görülmüştür. MetS olan olgularımızda ailede HT ($p<0,001$), dislipidemi ($p=0,003$) ve KVS hastalığı varlığının ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş ve bu sendromun gelişiminde pozitif bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Ancak hastaların obezite ve MetS oranları ile aileleri ve kardeşlerin obezitesi arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Aile hikayesindeki pozitif veriler ve çalışmamızda MetS sıklığının bölgemizdeki sağlıklı toplumdaki daha fazla olması MetS'un genetik , çevresel ve beslenme alışkanlıkları gibi ailesel etmenlerden ön planda etkilendiğini düşündürse de hastaların obezitesi ile aile obezite öyküsünün ilişkilendirilememesi genetik,ailesel ve çevresel faktörler tezini zayıflatmaktadır. Ancak bu değerlendirmelerin daha net yapılabilmesi için daha geniş grupta çalışmalar yapılması gerekmektedir; bu açıdan bizim olgu sayımız azdı.

Kanserli hastalarda obezite ve MetS gelişiminin RT ile ilişkisi ile ilgili veriler çelişkilidir. Her ne kadar modern lösemi-lenfoma tedavileri KRT endikasyonlarını en aza indirmiş olsalar da , halihazırda önemli risklerin olduğu KRT alan büyük ve yaşlanan bir kanser sağkalan nüfus vardır ve bu hasta grubu kardiyak spesifik mortalitede önemli ölçüde artmış bir risk taşımaktadırlar. Akut lösemi tedavisi sırasında KRT alımının obezite ile ilişkili olduğunu belirten pek çok çalışma

mevcuttur [104,119,120,123,204,215,217,220,232]. Literatür incelendiğinde RT'nin kilo alımına etkisi olmadığını belirtip; sadece KT ve steroid alan hasta gruplarında da [116,117,211,212,216,233] obezite ve MetS için risk olduğunu gösteren yayınların yanında, RT'nin bu riski daha da arttırdığını belirten yayınlar da mevcuttur [12,83,115,116,234]. RT'nin obezite yapma nedenleri arasında, BH eksikliğine yol açmasının yanında hipotalamus üzerindeki etkisi ile enerji alımı ve harcanmasında anahtar rol oynayan hormon olan leptin duyarsızlığına yol açması, boy uzamasını duraklatması ve hipotiroidi ileri sürülmektedir [234,235]. BH eksikliği sıklıkla visceral obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL, koagülopati ve HT gibi MetS benzeri tabloları kolaylaştırır. Garmey EG ve ark. CCSS 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, özellikle ilk 10 yaşta RT alan kızlarda VKİ artışının daha belirgin olduğunu görmüşlerdir [115]. M.van Waas ve ark.'nın yaptıkları çalışmada MetS prevelansı KRT ile tedavi edilenlerde KRT almayanlara göre daha yüksek saptanmıştır [120]. Nottage ve ark.'nın yaptıkları çalışmada KRT alanlarda, almayanlara göre neredeyse iki kat artan HT ve insülin direnci oranları vardı ve sağlıklı kontrollerine göre MetS, dislipidemi ve obezite oranları daha yüksekti [217].

Tüm vücut ışınlaması (TVI), KHN hastalarında tedavi rejiminin bir parçası olarak uzun yıllar, genellikle 1.200-1.500 cGy'lik bir dozda kullanılmıştır. 1995 yılında Lorini ve ark., KHN olan sağkalanlardaki insülin direnci durumunu tanımladılar [236]. O zamandan beri büyük kohortlar bu bulguyu doğrulamıştır [116,119,121]. CCSS'de, 8,599 çocukluk kanseri sağkalanından rapor edilen sonuçları kullanarak TVI, kardeşlere kıyasla DM ve dislipidemi gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [121]. Abdominal RT, nöroblastom, Wilms tümörü, yumuşak doku sarkomları ve germ hücreli tümörler gibi birçok çocukluk çağı kanserinin tedavisinde ayrılmaz bir araçtır. Tarihsel olarak Hodgkin lenfoma'lı hastalar, dalak yada para-aortik alanlara infradiyafragmatik RT ile tedavi edilmiş olsa da, bu yaklaşım çağdaş protokollerde seyrek kullanılmaktadır. Yakın tarihli bir dizi rapor, erişkin çocukluk kanseri mağdurlarının abdominal RT sonrası bozulmuş pankreatik β hücresi fonksiyonları ve DM riskini vurgulamıştır. Vathaire ve ark., 2.520 çocukluk kanseri sağkalanından oluşan grupta pankreasın kuyruğuna RT maruziyeti ile takip eden DM riski arasında bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu

belirtmiştir [111]. Risk, pankreas kuyruğuna ortalama RT dozlarının artması ile belirgin olarak artmıştır. Hollanda'da 2,264 Hodgkin lenfoma sağkalanından yapılan bir analizde DM riski yüksek bulunmuş olup; ≥ 36 Gy ile pankreatik alan içeren RT alanların yüksek riskli olduğu belirtilmiştir [238].

Çalışmamızda ise RT alan 41 hastadan 9' unda (%22), almayan 48 hastanın ise yine 9 tanesinde (%18,8) obezite görüldü. Abdominal obezite ise RT alan 41 hastadan 15'inde (%36,6), almayan 48 hastanın ise 17 tanesinde (%35,4) saptandı. MetS açısından değerlendirildiğinde her iki hasta grubunda da 8'er hastada görüldü. Bu sonuçlarla yaygın literatür bilgisinin aksine çalışmamızda RT alan ve almayan olgularda obezite ve MetS dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.83-0,72$). Bu durumun olgu sayısının az olmasına ve hastalarımıza KRT'nin genelde geç etki görülmesinden sorumlu tutulan 24 Gy'den daha düşük dozda radyasyon verilmesine bağlı olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışma grubumuzda abdominal ve TVI uygulanan hasta olmaması nedeniyle ilişkili değerlendirme yapılamamıştır. Bizim çalışmamızın sonunda sadece KT almış olan hastalarımızda bile artmış MetS riskinin var olduğunu gösterdik.

Obezite ve MetS gelişimi açısından değerlendirilmesi gereken risk faktörleri arasında sedanter yaşam tarzı önemli bir etken olarak öne çıkmaktadır. Kanserli hastalarda yapılan araştırmalar, sağkalanların genel popülasyona kıyasla fiziksel olarak daha az aktif olma eğiliminde olduklarını ortaya koymuştur. Bu durum kanserli hastaların obezitesinde önemli rol oynamaktadır ve erken egzersiz programlarının bunu önleyebildiği belirtilmektedir. Kanserli çocuklarda fiziksel aktiviteyi azaltan nedenler genel halsizlik, kas güçsüzlüğü, osteopeni, azalmış akciğer fonksiyonları ve kardiyomyopatiye ilave olarak ailenin koruyucu tutumları ve çocukların kendine güven azlığıdır [241]. Bazı çalışmalarda KT' nin 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 [242]. Yirmi Gy den yüksek doz KRT, BH eksikliği yapar ve BH eksikliğinin fizik aktiviteyi azalttığı ve bu sorunun BH vererek düzeldiği görülmüştür [243]. Florin TA ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %44 'ünün fizik aktivite konusunda CDC kriterlerini karşılamadığı ve olguların %27' sinde obezite varlığı saptandı. KRT

(özellikle >20 Gy) alan kadınların fizik aktivite kriterlerini daha az karşıladığı ve KRT ile tedavi edilen ve BH eksikliği olan hastaların RT almayanlara göre 2,7 kat daha az fiziksel aktivite yaptıkları görüldü [244]. Robien ve ark.'nın çalışmasında kanser sağkalanlarının sadece %18 'inin haftada 5 gün 30 dakika egzersiz yaptıkları bildirilmiştir [245]. Heath JA ve ark. ALL tedavisi görmüş çocukların aktivitesini ölçmek için kişinin hareketlerini ölçen bir akselerometreden yararlanmışlar ve bu çocukların günde ortalama 141 ± 74 dakika orta veya ağır aktivite yaptıklarını saptamışlar; bu değerlerin sağlıklı çocuklar için önerilen günlük 100 dakikadan kısa olmadığını göstermişlerdir. Ancak kör çalışma olmadığı için hastaların çalışma sırasında normalde olduğundan daha çok fiziksel aktivite yapmış olabilecekleri belirtilmiştir [246].

Toplumumuzda düzenli spor yapma alışkanlığı çok düşük oranda olduğundan çalışmamızda fizik aktivite ebeveynlere "çocuğun okula yürüyerek gitmesi, spor yapması, sokakta oynaması" gibi subjektif sorular sorularak değerlendirildi. Çalışmamızda fiziksel aktivite bakımından MetS'u olan hastaların daha sedanter bir yapıda oldukları tespit edilmiştir. Çalışmamızda 21 hastada (% 23,6) yetersiz fiziksel aktivite olduğu görüldü. MetS tespit edilen 16 hastanın 8 tanesinde (%50); MetS tespit edilmeyen 73 hastanın 13 tanesinde (%17,8) fiziksel aktivite yetersizliği saptandı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p:0,023$). Literatür ile uyumlu olarak fiziksel aktivitesi yetersiz olanlarda MetS' da anlamlı artış olduğu tespit edildi. Hastalara uygun egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri önerildi. Ayrıca sedanter yaşama önemli katkı sağlayan tv-tablet-telefonla geçirilen ekran süresi hastalarımızda genel olarak yüksekti. MetS olan-olmayan grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da tüm hasta grubumuzun %68,5 'inde ekran süresinin üç saat üzerinde saptanması dikkat çekicidir.

Uyku süresinin de obezite gelişiminde etkisi olduğu belirtilmektedir. Daha az uyku saati olan çocukların kilolu / obez olma eğiliminin yaklaşık 1.5 kat daha yüksek olduğuna dair bilgi araştırmalarda belirtilmiştir [247]. Bu çalışmaların aksine diğer bazı çalışmalar uyku süresi ile fazla kilo ve obezite arasında ters ilişki göstermiştir [248,249]. Avustralya'da yapılan geniş bir araştırmada ise uyku süresi ile VKİ arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır [250]. Chaput ve ark.'nın 550 çocuk üzerinde yaptığı çalışmada uyku süresi kısa olan çocuklarda kilo artışı ve obezite

gelişme olasılığının arttığı sonucuna varılmıştır [256]. Obezitede uyku rolü konusunda belirsizlik olmasına rağmen, bilişsel ve sağlık yararları ve düşük risk riski nedeniyle, yeterli uykunun teşvik edilmesi önerilmektedir. Çalışmamıza alınan hastalar uyku sürelerine göre değerlendirildiklerinde; olguların 4 tanesinin (%4,5) 6 saat altı , 50 tanesinin (%56,2) 6-9 saat arasında, 35 tanesinin (%39,3) ise 9 saat üzerinde uyku süreleri olduğu görüldü. MetS olgularının uyku süresi 1'i (%6,3) 6 saat altı, 11'i (%68,8) 6-9 saat arasında, 4'ü (%25) 9 saat üzerindedir. MetS olan grup ile MetS olmayan grup arasında uyku süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,36$).

Araştırmalar ailenin yeme alışkanlıkları ve sosyoekonomik düzeyinin çocukluk çağındaki obezitenin ortaya çıkışında etkili olduğuna vurgu yapmaktadır [251,252]. Çalışmaların bir kısmı yüksek sosyoekonomik düzeyde (aşırı beslenmeye bağlı), bir kısmı ise düşük sosyoekonomik düzeyde (dengesiz beslenmeye bağlı) obezite sıklığının arttığını göstermektedir. Edirne'de 2-6 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada, üst sosyoekonomik düzeye dahil edilen ailelerin çocuklarında VKİ'nin anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir [251]. Çalışmamızdaki veriler incelendiğinde hastaların %16'sının düşük, %52,8'inin orta, %29'unun yüksek gelirli olduğu; %86,5 hastanın çekirdek aile yapısına sahip olduğu ve %73'ünün kentsel bölgelerde yaşadığı saptanmıştır. Bu veriler değerlendirildiğinde MetS olan ve olmayan grup arasında sosyoekonomik veriler açısından anlamlı fark bulunmadı.

Hastalarımızın henüz yetişkin çağda olmaması, yaşlanmayla birlikte KVH için ortaya çıkan risk faktörlerinin artış göstermesi, hastalarda saptadığımız risk faktörlerinin ilerleyen zamanlarda sıklığının artmış olarak bulmamıza neden olabilir. Bu durum hastaların KVH gelişiminde rol alan risk faktörleri açısından düzenli takip edilmesini gerekli kılmaktadır. Çoğu risk faktörünün yaşam tarzı değişiklikleri ve tıbbi müdahalelerle değiştirilebileceği göz önüne alındığında, sağkalanlar, koruyucu sağlık bakımı ve sağlıklı davranışlarda bulunmaya teşvik edilmelidir. Hastaların periyodik takibi, MetS gelişimine neden olan risk faktörlerini erken dönemde tespit ve tedavi etmemizi; obezite gelişiminde rol alan sedanter yaşamı engellemeyi hedef alan, doğru beslenme, egzersiz gibi koruyucu önerileri yapmamızı sağlayacaktır. Çocuklukta kanserden sağkalanların % 20'sinden azının bir kanser merkezinde veya onkolog tarafından takip edildiği ve takip olasılığının zamanla daha da azaldığı

bildirilmiştir. Bu nedenle, genel hekimlerin, pediatrist ve dahiliyecilerin bu nüfusa yönelik risklerin farkında olmaları önemlidir.

Literatürde birçok çalışmada; çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinin MetS gelişimi açısından tanımlanmış risk faktörlerinin görülme olasılığını artırdığı bilgisinin tespit edilmiştir, ancak bu çalışmaların bazılarında örneklem büyüklüklerinin ve karşılaştırma gruplarının kısıtlı olması nedeniyle verdikleri sonuçların dar kapsamlı olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmaların bir kısmının anket çalışması ve hasta ilaç kayıtlarıyla yapılması ; yanıtıcı hafıza faktörü ve laboratuvar değerlerini içermemeleri nedeniyle güvenilirliklerini azaltmaktadır. Bu çalışmalar ile kıyaslandığında bizim çalışmamızın örneklem büyüklüğü, MetS varlığının değerlendirilmesi açısından yeterli sayıda hasta ile gerçekleştirilmiş ve hastaların tedavilerinden sonra ortalama 5 yıllık bir takip süresi sonrasında değerlendirme yapılmış olması; tanı, tedavi sonu ve çalışma anı parametrelerinin ayrı ayrı analiz edilmesi gibi özellikleri ile literatürdeki diğer çalışmaların kısıtlılıklarını içermemektedir. Bizim çalışmamızın kısıtlılıkları ise:

- Sağlıklı popülasyonla prevalans ve risk faktörlerinin karşılaştırılması açısından bir kontrol grubumuz yoktu.
- Kohort boyutu kısıtlıdır; daha anlamlı sonuçlar için daha geniş katılımlı çalışmalar gereklidir.
- Çalışmamızın izlem süresi sınırlıdır. Ülkemiz sağlık sistemi nedeniyle 18 yaş üstü hastalar bizim polikliniklerimizde takip edilemediği için takip süresi daha kısa olan hastalar ile çalışılmıştır. Ayrıca tedavi üzerinden süre geçtikçe takip açısından hasta uyumunda azalmaktadır. MetS 'in gerçek yükünü değerlendirmek için daha uzun takip süresi arzu edilir.

Bu araştırma lösemi-lenfoma tedavisi almış olan hastaların tedavi ile başlayan süreçte obezite, MetS ve bunların neticesi olarak KVH morbidite ve mortalitesinde genel nüfusa göre daha savunmasız olduğunu gösteren sağlam kanıtları artırmaktadır. Gelecek kuşaklarda sağkalan kişilerin farklı risk profillerine sahip olabileceği ve bu risk profillerinin oluşturulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulacağı belirtilmelidir. Ülkemizde de ciddi sağlık problemlerine neden olan ve görülme sıklığı gittikçe artan pediatrik obezite için acil koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir.

6. SONUÇ

- Çalışma 2000-2012 tarihleri arasında tanı alıp Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bölümlerinde takip edilen ve tüm tedavilerini tamamlamalarının üzerinden en az 2 yıl geçmiş olan lösemi-lenfoma hastaları ile yapıldı.
- Çalışmada toplam 89 hastaya ait veriler değerlendirildi.
- Olguların 45'i (%50,6) erkek, 44'ü (%49,4) kız olup cinsiyet dağılımı homojendi.
- Hasta grubunun ortalama 14,7 yaşında olduğu, yaş dağılımına göre en yüksek grubu %44,9 ile 16 yaş ve üzeri hastaların oluşturduğu tespit edildi.
- Tanısal dağılıma bakıldığında %77,5'inin ALL, %11,2'sinin AML ve %11,2'sinin lenfomalarının olduğu, ortalama tanı yaşının 7,5 yıl olduğu saptandı.
- Hastaların tedavi özellikleri değerlendirildiğinde %46'sının RT, %7'sinin cerrahi ve %2,2'sinin KİT geçirdikleri görüldü.
- Ortalama kanser tedavisi sürelerinin 2,4 yıl, tedaviden sonra geçen sürelerinin ise 4,9 yıl olduğu tespit edildi.
- Hastaların VKI 'ne göre dağılımları yapıldığında %20 obezite, %13,5 fazla kiloluluk tespit edildi. Bel çevresi ölçümlerine göre %36'sının abdominal obez olduğu görüldü.
- Tanı anında obezite %1 , fazla kiloluluk %6,7; tedavi sonunda obezite %13,5 , fazla kiloluluk %11 olguda kayıt edilmişken; çalışma anında obezitenin % 20,2, fazla kiloluluğun %13,5 olguya yükseldiği tespit edildi. Obezite ve fazla kiloluktaki dramatik yükseliş istatistiki olarak da anlamlı idi. Zamanla oranların artması bu hastaların tedavi sonrası uzun yıllar takip edilmesi gerektiği bilgisini destekledi.
- Tansiyon ölçümlerinde %15,7 hastada HT tespit edildi. Sistolik kan basıncı (p=0,013) değerlerinin erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.
- Hastaların %15'ininde hiperglisemisi, %35'inde insülin direnci saptandı.

- Olgularda %30 HDL düşüklüğü ve %10 trigliserit yüksekliği tespit edildi.
- Bu risk faktörleri kollektif olarak değerlendirildiğinde ise tüm hasta grubunda MetS oranı %18 olarak belirlendi, bu oran erkeklerde %24 ve kızlarda %11 idi.
- Tespit edilen obezite ve MetS sıklığı farklı çalışmalar ile karşılaştırıldığında toplumdan yüksek, kanser tedavisi almış hastalarla ise benzer oranda bulundu.
- MetS olan olgularımızda ailede HT , dislipidemi ve KVS hastalığı varlığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ve ve bu sendromun gelişiminde pozitif bir risk faktörü olarak tespit edildi. Özellikle aile hikayesi olan hastaların yakın takibinin önemi vurgulandı.
- Analizlerimizde yaşam tarzı özelliklerinden fiziksel aktivite bakımından MetS'u olan hastaların daha sedanter bir yapıda oldukları tespit edildi. 21 hastada (% 23,6) yetersiz fiziksel aktivite görüldü. MetS tespit edilen 16 hastanın 8' inde (%50); MetS tespit edilmeyen 73 hastanın 13'ünde (%17,8) fiziksel aktivite yetersizliği saptandı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p:0,023). Literatür ile uyumlu olarak fiziksel aktivitesi yetersiz olanlarda MetS' da anlamlı artış olduğu tespit edildi.
- Yaygın literatür bilgisinin aksine çalışmamızda RT alan ve almayan olgularda obezite ve MetS dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0.83-0,72).
- Çalışmamızdaki sosyoekonomik veriler incelendiğinde hastaların %16'sının düşük gelirli, %52,8'inin orta gelirli, %29'unun yüksek gelirli olduğu; %86,5 hastanın çekirdek aile yapısına sahip olduğu ve %73'ünün kentsel bölgelerde yaşadığı saptanmıştır. Bu veriler değerlendirildiğinde MetS olan ve olmayan grup arasında sosyoekonomik veriler açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi.
- Hastalar uyku sürelerine göre değerlendirildiklerinde; %4,5 hastanın 6 saat altı, %39,3 hastanın ise 9 saat üzerinde uyku süreleri olduğu görüldü. MetS olan grup ile MetS olmayan grup arasında uyku süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu .
- Hastaların cinsiyet, tanı, tanı yaşı, tedavi türü, tedavi süresi, tanı obezitesi oranı parametrelerindeki değişikliklerinin MetS varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir katkıda bulunmadığı görülmüştür.

- Lösemi-lenfomalı çocuklarda MetS sıklığı toplum sıklığından daha yüksektir. Bu çocuklarda artmış obezite ve MetS riski tanıdan sonra tedavi başlamasıyla başlamaktadır. Tedavi sonu ve çalışma anındaki ölçümlerimizdeki anlamlı artışların gösterdiği gibi obezite /MetS gelişim riski zamanla artmaktadır. Çalışmamızda fiziksel aktivite yetersizliği ile ailede HT , dislipidemi ve KVS hastalığı varlığının bu riski arttırdığı belirlenmiştir.
- Daha net sonuçlar için daha geniş kohortlu ve daha uzun izlem süreli yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

- 1.Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2011. 61: p. 212-236.
- 2.National Cancer Institute. Estimated number of persons alive in the U.S. Diagnosed with cancer on January 1, 2008, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011.
- 3.Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med, 2006. 355: p. 1572-82.
- 4.Knobel H, Loge JH, Lund MB, et al. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. J Clin Oncol, 2001. 19: p. 3226-33.
- 5.Hancock SL and Hoppe RT. Long-Term Complications of Treatment and Causes of Mortality After Hodgkin's Disease. Semin Radiat Oncol, 1996. 6: p. 225-242.
- 6.Sun CL, Francisco L, Kawashima T, et al. Prevalence and predictors of chronic health conditions after hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood, 2010. 116: p. 3129-39; quiz 3377.
- 7.Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al. Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol, 2005. 23: p. 7936-41.
- 8.Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol, 2001. 19: p. 3163-72.
- 9.Pui CH, Cheng C, Leung W, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med, 2003. 349: p. 640-9.
- 10.Mody R, Li S, Dover DC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood, 2008. 111: p. 5515-23.
- 11.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: p. 424-30.

12. Talvensaari 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: p.3051-5.
13. Meinardi MT, Gietema JA, van Veldhuisen DJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2000. 18: p. 1725-32.
14. Kilburn LB, Siegel SE, Steuber CP. Clinical assesment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: PizzoPA, Poplac D G, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wolters, 2011:123-35.
15. Stiller CA, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, et al. Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997. Report from the automated childhood cancer information system project. *Eur J Cancer* 2006; 42:1952-60.
16. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Özkan A ed, *Pediyatrik onkoloji*. 1.baskı.İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 2009:3-13.
17. Kebudi R. Çocukluk çağı kanserlerinde gelişmeler, *Klinik Onkoloji Derneği Yayınları* 2010
18. International Classification of Childhood Cancer (ICCC) , <https://seer.cancer.gov/iccc/2008>
19. D'Angio GJ. Management of children with Wilms' tumor. *Cancer*, 1972.30: p.1528-33.
20. Tan C, D'angio GJ, Exelby RR, et al. The changing management of childhood Hodgkin's disease. *Cancer*, 1975. 35: p. 808-16.
21. Hayles AB, Dahlin DC, Coventry MB. Osteogenic sarcoma in children. *JAMA*, 1960. 174: p. 1174-7.
22. Nesbit ME, Krivit W, Robinsol L, et al. A follow-up report of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic or undifferentiated leukemia. A report for Childrens Cancer Study Group. *J Pediatr*, 1979. 95: p. 727-30.
23. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010 (based on November 2012 SEER data submission). 2013
24. Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, et al. Long-term survivors of childhood cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. 18: p. 1033-40.
25. Gloor W. Ein fal von Geheilter miyeloblastenleukemia. *Munch Med Wochenschr* 1930;77:1096-8.
26. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 3
27. Çevik N. Hodgkin's Disease in Turkey. ESO meeting pp 1992:1-22

- 28.Henderson ES. Acute Leukemia: General considerations, in Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA editors. Hematology 4 ed. McGraw Hill Publishing Company 1991: 236-51
- 29.National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. Available at: <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2006/>. Accessed January 23, 2009. 10.
- 30.Soycan LY. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL). Anak S, Aydoğan G, Çetin M et al (eds).Pediatrik Hematoloji. İstanbul Tıp Kitabevi, 1. Baskı, İstanbul, 2011; 597610
31. Faienza MF, Delvecchio M, Giordano P, et al. Metabolic syndrome in childhood leukemia survivors: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;49:353-60.
- 32.Gurney JG, Severson RK, Davis S, et al. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75:2186–95
- 33.Lanzkowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). Manual of Peadiatric Hematol and Oncol 5th ed. Churchill Livingstone, New York, 2011; 17: 518566. 7
- 34.Ron E, Modan B, Boice JD. Mortality after radiotherapy for ringworm of the scalp. *Jr Am J Epidemiol*. 1988; 127:713-25.
- 35.Austin H, Cole P. Cigarette smoke and leukemia. *J Chon Dis* 1986;39 :417- 21
36. Poplack DG, Margolin JF. Management of common cancers of childhood. In: Poplack DG, editors.Principles and Practice of Pediatric Oncology I.Philedelphia: Saunders, 1997:409-504
- 37.Berg AD, Bartram CR, Basso G. Minimal requirements for the diagnosis classification and evaluation of the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in the BFM Family Cooperative Group. *Med Ped Oncol* 1992;20: 497- 503.
- 38.Fort AM, McCarty KP, Macleanjm P. Monoclonal origin of concordant T – cell malignancy in identical twins. *Blood* 1997;89: 281-5.
- 39.Champlin R, Golde DW. The leukemias. In: Harrison’s Principals of Internal Medicine II Philedelphia: Saunders, 1991: 1552-61.
- 40.Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*.2009;23:655-74
- 41.Rohlfing MB, Barton TK, Bigner SH, et al. Contamination of cerebrospinal fluid with hematogenous blasts in patients with leukemia. *Acta Cytol*. 1981;25:611-15
- 42.Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH, editor. Childhood leukemias. New York: Cambridge University Press; 2006. p. 439–72
43. Barnea D, Raghunathan N, Friedman DN, et al. Obesity and Metabolic Disease After Childhood Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2015;29:849-55.
- 44.Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008 22;371:1030-43

45. Silverman BL. Acute lymphoblastic leukemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look TA, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG (Eds.). *Oncology of infancy and childhood Philadelphia: Saunders Elsevier*; 2009.p.297-317.
46. Imbach P. Acute lymphoblastic leukemia. In: Imbach P, Kühne Th, Arcecci R (Eds.). *Pediatric oncology. Heidelberg: Springer-Verlag* ;2006.p.11-27
47. Haddy TB, Mosher RB, Nunez SB, et al. Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 ; 46: 258-61.
48. Blijdorp K, van Waas M, van der Lely AJ, et al. "Endocrine sequelae and metabolic syndrome in adult long-term survivors of childhood acute myeloid leukemia." *Leukemia research* 37.4 (2013): 367-371.
49. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. Review. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24:1-18.
50. Woo HY, Kim DW, Park H, et al. Molecular cytogenetic analysis of gene rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. Korean Med. Sci*. 2005: 20; 36-41.
51. Sternberg C. Über eine eigenartige, unter dem bilde der pseudoleukaemie verlaufende tuberkulose des lymphatischen apparatus. *Z Heilk*. 1989;19:21-90
52. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al (eds). *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France, IARC Press, 2001.
53. Stein H, Marafioti T, Foss HD, et al. Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood*. 2001;97:496-501
54. Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol Oncol*. 2004;22:11-26.
55. Spitz MR, Sider JG, Johnson CC, et al. Ethnic patterns of Hodgkin disease incidence among children and adolescents in the United States, 1973-82. *J Natl Cancer Inst*. 1986;76:235-239.
56. Robertson SI, Lowman IT, Grufferman S, et al. Familial Hodgkin's disease. A clinical and laboratory investigation. *Cancer*. 1987;59:1314-1319.
57. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, et al. *Clinical Oncology*, second edition, 2000, pp 2620-2657.
58. Yahalom J, Straus D. Hodgkin's lymphoma. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 9th ed. Lawrence, KS: CMP Healthcare Media; 2005. p 675

- 59.Redner A. Leukemias. In Lanzkowsky P (ed) Manual of Pediatric Hematology and Oncology,4th edition, Amsterdam, Elsevier Academic Press,2005, pp:415-452
- 60.Oğuz A. Hodgkin Dışı Lenfomalar. Özkan A(ed) Pediatrik Onkoloji kitabından 1.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2009, s:583-604.
- 61.Pizzo PA, Poplack DG. Principles & Practice of Pediatric Oncology, 5th Edition. 2006. Pp 722-747.
- 62.Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet. 1988;1:292-293.
- 63.Orkin SH, Fisher DH, Look AT, et al. Oncology of Infancy and Childhood. 2009. Pp 417-505.
64. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet. 1964;15:702-703.
- 65.Clarke SA, Eiser C. Health behaviours in childhood cancer survivors: a systematic review. Eur J Cancer, 2007. 43: p. 1373-84.
66. Mulhern RK, Tyc VL, Phipps S, et al. Health-related behaviors of survivors of childhood cancer. Med Pediatr Oncol, 1995. 25: p. 159-65.
67. Meadows AT, D'Angio GJ, Evans AE, et al. Oncogenesis and other late effects of cancer treatment in children. Radiology, 1975. 114: p. 175-80.
68. D'Angio GJ. The late consequences of successful cancer treatment given children and adolescents. Radiology, 1975. 114: p. 145.
- 69.Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. N Engl J Med, 1987. 317: p. 1315-21.
70. Tucker MA, Meadows AT, Boice JD, et al. Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. J Natl Cancer Inst, 1987. 78: p. 459-64.
71. Hawkins MM, Wilson LM, Stovall MA, et al. Epipodophyllotoxins, alkylating agents, and radiation and risk of secondary leukaemia after childhood cancer. BMJ, 1992. 304: p. 951-8.
- 72.van Leeuwen FE, Chorus AM, van den Belt-Dusebout AW, et al. Leukemia risk following Hodgkin's disease: relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combinations, number of episodes of chemotherapy, and bone marrow damage. J Clin Oncol, 1994. 12: p. 1063-73.
- 73.Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. BMJ, 1993. 307: p. 1030-6.

74. Robertson CM, Hawkins MM, Kingston JE. Late deaths and survival after childhood cancer: implications for cure. *BMJ*, 1994. 309: p. 162-6.
75. Bhatia S, Robinson LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 1996. 334: p. 745-51.
76. Green DM, Gingell RL, Pearce J, et al. The effect of mediastinal irradiation on cardiac function of patients treated during childhood and adolescence for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1987. 5: p. 239-45.
77. Robison LL, Mertens AC, Boice JD, et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol*, 2002. 38: p. 229-39.
78. Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, et al. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer*, 2001. 91: p. 613-21.
79. van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*, 2012. 30: p. 1429-37.
80. Viana MB, Vilela MI. Height deficit during and many years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a review. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:509-516.
81. Noorda EM, Somers S, Van Leeuwen FE, et al. Dutch Late Effects Study Group. Adult height and age at menarche in childhood cancer survivors. *Eur J Cancer*. 2001; 37: 605-612
82. Birkebaek NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child*. 1998; 79: 161-164
83. Dalton VK, Rue M, Silverman LB, et al. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2953-2960
84. Leung W, Rose SR, Zhou Y, et al. Outcomes of growth hormone replacement therapy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2959–2964
85. Schriock EA, Schell MJ, Carter M, et al. Abnormal growth patterns and adult short stature in 115 long-term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 400–405.
86. Logghe KA, Bourguignon JP, Craen M, et al. Factors contributing to the impairment of growth in children with acute lymphoblastic leukemia. *Horm Res*. 1988; 30: 62–67
87. Bhatia S, Blatt J, Meadows AT. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven. 2006:1490-1514.
88. Brown RT, Sawyer MB, Antoniou G, et al. A 3-year follow-up of the intellectual and academic functioning of children receiving central nervous system prophylactic chemotherapy for leukemia. *J Dev Behav Pediatr*. 1996; 17: 392-398

89. Fletcher JM, Copeland DR. Neurobehavioral effects of central nervous system prophylactic treatment of cancer in children. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1988;10:495–537
90. Smibert E, Anderson V, Godber T, et al. Risk factors for intellectual and educational sequelae of cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*. 1996;73:825–830.
91. Mitby PA, Robison LL, Whitton JA, et al. Utilization of special education services and educational attainment among long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97:1115–1126.
92. Mulhern RK, Fairclough D, Ochs J. A prospective comparison of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who received 18-Gy, 24-Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol*. 1991;9:1348–1356.
93. Copeland DR, Moore BD, Francis DJ, et al. Neuropsychologic effects of chemotherapy on children with cancer: a longitudinal study. *J Clin Oncol*. 1996;14:2826–2835.
94. Chauvenet AR, Shashi V, Selsky C, et al. Vincristine-induced neuropathy as the initial presentation of Charcot-Marie-Tooth disease in acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25:316–320.
95. Trobaugh-Lotrario AD, Smith AA, Odom LF. Vincristine neurotoxicity in the presence of hereditary neuropathy. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40:39–43
96. Hockenberry M, Krull K, Moore K, et al. Longitudinal evaluation of fine motor skills in children with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:535–539
97. Wright MJ, Halton JM, Martin RF, et al. Long-term gross motor performance following treatment for acutelymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1998;3:86–90.
98. Tonorezos ES, Vega GL, Sklar CA, et al. Adipokines, body fatness, and insulin resistance among survivors of childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 58:31–6.
99. Ferry C, Socie G. Bone marrow transplantation for leukemia: long term outcome *Bull Cancer*. 2003; 90: 601-606.
100. Maedows AT. Pediatric cancer survivorship: research and clinical care. *J Clin Oncology* 2006; 10; 24:5160-5.
101. Oeffinger KC, Sklar CA. Abdominal radiation and diabetes: one more piece in the puzzle. *Lancet Oncol*. 2012; 13:961–2. [PubMed: 22921662]
102. Haddy TB, Mosher RB, Dinndorf PA, et al. Second neoplasms in survivors of childhood and adolescent cancer are often treatable. *J Adolesc Health*. 2004;34:324-329. 82
103. Nguyen F, Rubino C, Guerin S, et al. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:908-915.

104. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:1065-1082.
105. Meistrich ML, Wilson G, Mathur K, et al. Rapid recovery of spermatogenesis after mitoxantrone, vincristine, vinblastine and prednisone chemotherapy for Hodgkin Disease. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 3488,3495
106. Müller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:91-103.
107. Ridola V, Fawaz O, Aubier F, et al. Testicular function of survivors of childhood cancer: a comparative study between ifosfamide and cyclophosphamide based regimens. *Eur J Cancer.* 2009;45(5):814–818.
108. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al. Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol,* 2009. 27: p. 3698-704.
109. Meacham LR, Sklar CA, Li S, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. *Arch Intern Med,* 2009. 169(15): p. 1381-8.
110. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood,* 2007. 109: p. 1765-72.
111. de Vathaire F, El-Fayech C, Ben Ayed FF, et al. Radiation dose to the pancreas and risk of diabetes mellitus in childhood cancer survivors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2012; 13:1002– 10. [PubMed: 22921663]
112. Meacham LR, Gurney JG, Mertens AC, et al. Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancer: a report of the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2005;103:1730-1739.
113. Muller HL, Klinkhammer-Schalke M, Kuhl J. Final height and weight of long-term survivors of childhood malignancies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 1998. 106: p. 135-9.
114. 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: p. 163-9.
115. Garmey EG, Liu Q, Sklar CA, et al. 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: p. 4639-45.
116. 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: p. 1359-65.

117. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol*, 2007. 25: p. 1183-9.
118. Green DM, Cox CL, Zhu L, et al. Risk factors for obesity in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2012. 30: p. 246-55.
119. Oudin C, Simeoni MC, Sirvent N, et al. Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood*, 2011. 117: p. 4442-8.
120. van Waas M, Neggers SJ, Pieters R, et al. Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer. *Ann Oncol*, 2010. 21: p. 1121-6.
121. Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, et al. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer--a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. 19: p. 170-81.
122. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *JAMA*. 2008;299:2401-2405.
123. Discigil G, Tekin N, Soylemez A. Obesity in Turkish children and adolescents: prevalence and non-nutritional correlates in an urban sample. *Child Care Health Dev*. 2009;35:153-158.
124. Simsek E, Akpınar S, Bahcebasi T, et al. The prevalence of overweight and obese children aged 6-17 years in the West Black Sea region of Turkey. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1033-1038.
125. Garipagaoglu M, Budak N, Süt N, et al. Obesity risk factors in Turkish children. *J Pediatr Nurs*. 2009;24:332-337.
126. Kandemir D. Obezitenin Sınıflandırması ve Klinik Özellikleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21 : 500-506.
127. Molarius A, Seidel JC, Sans S, et al. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol*. 1999;52: 1213-1224.
128. Sancak R, Totan M, Küçüköyük Ş, et al (1999). Ortaokul ve lise öğrencilerinde obezite prevalansı ve predispozan faktörler. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 16: 19-24.
129. Morrison JA, Sprecher DL, Barton BA, et al. Overweight, fat patterning, and cardiovascular disease risk factors in black and white girls: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr*. 1999 Oct;135:458-464.
130. Garn SM, Sullivan TV, Hawthorne VM. Fatness and obesity of the parents of obese individuals. *Am J Clin Nutr*. 1989 Dec;50:1308-1313.
131. Hager J, Dina C, Francke S, et al. A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. *Nat Genet*. 1998 Nov;20:304-308.

132. Günöz H. Şişmanlık. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatric 3Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002;221-226
133. Dietz W, Bandini L, Morelli J, et al. Effect of Sedentary Activities on resting Metabolic Rate. *Am J Clin Nutr* 1994;59: 556-559.
134. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: Report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2008;121:e387–e396
135. Bray GA, Ryan DH (2000). Clinical evaluation of the overweight patient. *Endocrine* 13: 167-186.
136. Hatipoğlu N, Oztürk A, Mazicioğlu MM, et al (2008). Waist circumference percentiles for 7- to 17- year-old Turkish children and adolescents. *Eur J Pediatr* 167: 383-389
137. Çöl M (1998). Halk sağlığı yönünden obezite. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 3: 173-176.
138. Jeanine A, Allison D, Eleanine W (1997). Obesity Solutions: Report of a meeting. *Nutrition Reviews* 5: 23-48.
139. Prentice M (1997). Obesity the inevitable penalty of civilisation. *British Med Bulletin* 53: 229-237.
140. Arslanian S, Suprasongsin C. İnsülin sensitivity, lipids and body composition in childhood: Is "Syndrome X" present? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1058- 1062.
141. Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2003; 3: 737-739.
142. Çizmeciöğlu F, Özcan A, Kalaça S, et al. Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. IX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi 27-30 Eylül 2004, Malatya. Kongre Kitapçığı, s. 307.
143. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. 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: 433-438.
144. Zimmet P, Alberti K, George MM et al (2007). IDF Consensus Group. The Metabolic syndrome in children and adolescents-an IDF consensus report. *Pediatr Diab* 8: 299-306
145. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1625–38.
146. Ford ES (2004). The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and allcauses: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 173: 309-314.

- 147.Chen W, Bao W, Begum S, et al. Agerelated patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2000; 49: 1042-1048
- 148.Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-827.
- 149.Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, et al. Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 445-451
150. 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.
- 151.ŞenY, Kandemir N, Alikasıfoğlu A, et al. Obez çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. IX. ulusal Pediatrik Endokrinolji Kongresi, 177, Ankara, 2005
- 152.Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence Of Metabolic Syndrome In Obese Turkish Children And Adolescents. *Diabetes Res Clin Pract* 72:315-321, 2006
- 153.Ağırbaşlı M, Cakir S, Özme S, et al. Metabolic Syndrome In Turkish Children And Adolescents. *Metabolism* 55: 1002-1006, 2006.
- 154.Shulman GI (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 106; 171-176.
- 155.Sinha R, Dufour S, Petersen KF, et al (2002). Assessment of skeletal muscle triglyceride content by nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 51: 1022-1027.
- 156.Görpe U (2003). Metabolik sendrom. In: Hatemi H, Altıntaş A (eds), *Obezite ve Metabolik Sendrom-Tıbbi Etik Sempozyum Kitabı*, İstanbul: 55-60.
- 157.Steven V, Haffner MD, David G, et al. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
158. 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 Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4401–4407.

- 159.Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, et al (2004). The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 108-113.
- 160.Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS (2002). Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 51: 204-209.
- 161.Howard BV, Lee ET, Yeh JL, et al (1996). Hypertension in adult American Indians. The Strong Heart Study. *Hypertension* 28:256-264.
- 162.Howard BV, Davis MP, Pettitt DJ, et al (1983). Plasma and lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in the Pima Indians: distributions differing from those of Caucasians. *Circulation* 68:714-724.
- 163.Francischetti EA, Genelhu VA. Obesity-hypertension: an ongoing pandemic. *Int J Clin Pract* 2007;61:269-80.
- 164.Yılmaz T. Diyabet, İnsülin direnci ve Metabolik Sendrom,İnsülin direnci ve Tip II Diyabet sempozyumu kitabı. İstanbul; Nisan 2004;9-14.
165. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2526–2539.
- 166.Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity [published correction appears in *N Engl J Med*. 2002;346:1756]. *N Engl J Med*. 2002; 346: 802–810.
- 167.Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003;26:650-655.
- 168.Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within" *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:881-883.
- 169.Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes*. 2003;52: 1210 –1214.
- 170.Maffeis C, Corciulo N, Livieri C, et al. Waist Circumference As A Predictor Of Cardiovascular And Metabolic Risk Factors In Obese Girls. *European Journal Of Clinical Nutrition* 2003; 57:566-72.
- 171.Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-2556.
- 172.Hotamisligil GS. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Discord* 2000; 24:S23-S27

- 173.Xydakis AM, Case CC, Jones PH, et al (2004). Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2697-2703.
- 174.Guo SS, Wu W, Chumlea WC, et al (2002). Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 76:653-658.
- 175.Das UN. Obesity, metabolic syndrome X, and inflammation. *Nutrition*. 2002;18:430-432.
- 176.Berg AH, Combs TP, Scherer PE (2002). ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13:84-89.
- 177.Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, et al. Differential Regulation Of Adiponectin Secretion From Cultured Human Omental And Subcutaneous Adipocytes: Effects Of Insulin And Rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5662-7.
- 178.Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları In: Yenigün M, editors. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001; 839-852.
- 179.Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23:295-301.
- 180.Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, et al. Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care*. 1999;22:818-822.
- 181.Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul*. 2000;34:33-36.
- 182.Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, et al. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med*. 1996;335:1363-1367.
- 183.Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*. 1991;303:1019-1022.
- 184.American College of Endocrinology. ACE Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endoc Pract* 2003; 9: 240-252.
- 185.Yanovski JA. Intensive therapies for pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:1041-1053.
- 186.Paola D, Kramer RE. *Pediatric Obesity: Concerns and Controversies* Lippincott Williams&Wilkins, Inc. July, 2002:168-179.
- 187.Sothern MS. Exercise as a modality in the treatment of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:995-1016.

- 188.Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30 :48–53.
- 189.Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3–16.
- 190.Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, et al. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999; 2:345-354.
- 191.Paolisso G, Amoto L, Eccellente R, et al. Effect of metformin on food intake in obese subjects. *Eur J Clin invest* 1998;28:441-446.
- 192.Strauss RS, Bradley LJ, Brolin RE. Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. *J Pediatr.* 2001; 138:499-504
- 193.Neyzi O, Günöz H, Furman A, et al. Türk Çocuklarında Vücut Ağırlığı, Boy Uzunluğu, Baş Çevresi Ve Vücut Kitle İndeksi Referans Değerleri. *Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14
194. 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.
195. Krassas GE, Tsametis C, Baleki V, et al. Balkan Group for the study of obesity. Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki-Greece and Kayseri-Turkey. *Pediatr Endoc Rev* 2004; 460-464.
196. Sur H, Kolotourou M, Dimitriou M, et al. Biochemical and behavioral indices related to BMI in school children in urban Turkey. *Prev Med* 2005;41:614-621.
- 197.Türkiye çocukluk çağı (7-8 yaş) şişmanlık araştırması (COSITUR) 2013. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Milli Eğitim Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 921, Ankara, 2014.
- 198.World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. 2010.
- 199.Ergül Ş, Kalkım A. Önemli bir kronik hastalık: çocukluk ve ergenlik döneminde obezite. *TAF Preventive Medicine Bulletin.* 2011; 10:223-230.
- 200.William H. Dietz and Christina D. Economos, Progress in the Control of Childhood Obesity ,*Pediatrics* , ; originally published online February 9, 2015; 2015;135:e559
- 201.Güngör NK. "Overweight and obesity in children and adolescents." *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 6.3 (2014): 129-143.
202. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48:601-8.

- 203.Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev.* 2002;16:225-43.
204. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, et al. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 881–891.
- 205.T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu/T.C. Milli Eğitim Bakanlığı/Hacettepe Üniversitesi, Çocukluk çağı obezite araştırması (Cosı-Tr) Ön Rapor; 2013 Aralık
- 206.T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü / H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü /MEB Sağlık İşleri Daire Başkanlığı, Türkiye’ de Okul Çağı Çocuklarında [6-10 yaş Grubu] Büyümenin İzlenmesi [TOÇBİ] Projesi Araştırma Raporu, Ankara, Temmuz 2011
- 207.Gibson TM, Ehrhardt MJ, Ness KK. (2016). Obesity and Metabolic Syndrome Among Adult Survivors of Childhood Leukemia. *Current treatment options in oncology*, 17, 1-13.
- 208.Gunn HM, Emilsson H, Gabriel M, et al. Metabolic health in childhood cancer survivors: a longitudinal study in a long-term followup clinic. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2015. doi:10. 1089/jayao.2015.0036.
- 209.Asner S, Ammann RA, Ozsahin H, et al. Obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jul;51:118-122
- 210.Surapolchai P, Hongeng S, Mahachoklertwattana P, et al. Impaired glucose tolerance and insulin resistance in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: prevalence and risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 ; 32: 383-9
- 211.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. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35:91-95.
- 212.Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, et al. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27:499-501.
- 213.Pannier B, Thomas F, Eschwege E, et al. Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population: the “SYMFONIE” study.*Diabetes Metab.*2006;32:467-474.
- 214.Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, et al. The incidence and persistence of the NCEP (NationalCholesterol Education Program) metabolic syndrome: the French DESIR study.*Diabetes Metab.*2003;29:526-532.
- 215.Kero AE, Madanat-Harjuoja LM, Järvelä LS, et al (2016). Health conditions associated with metabolic syndrome after cancer at a young age: A nationwide register-based study. *Cancer epidemiology*, 41, 42-49.

216. 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;29:309–14
217. Nottage KA, Ness KK, Li C, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia—from the St. Jude Lifetime Cohort. *Br J Haematol.* 2014;165:364–374.
218. Mohapatra S, Bansal D, Bhalla AK, et al. "Is there an increased risk of metabolic syndrome among childhood acute lymphoblastic leukemia survivors? A developing country experience." *Pediatric hematology and oncology* 33.2 (2016): 136-149.
219. Midha T, Nath B, Kumari R, et al. Childhood obesity in India: a meta-analysis. *Indian J Pediatr.* 2012;79:945–948
220. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;107:1303–12
221. Karakurt H, Sarper N, Kılıç SÇ, et al. Screening survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia for obesity, metabolic syndrome, and insulin resistance. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29:551–561.
222. Elmas Ş, Örs R. Sağkalan akut lenfoblastik lösemili çocuk ve adölesanlarda metabolik sendrom kriterlerinin değerlendirilmesi 2008 Konya
223. Bayram C, Yaralı N. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda tedavi sonrası ortaya çıkan kardiyak ve endokrin geç komplikasyonların değerlendirilmesi 2014 Ankara
224. Karakaya P, İrken G. Çocukluk çağı lösemi olgularında endokrinolojik ve kardiyolojik geç etkilerin değerlendirilmesi 2011 İzmir
225. Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, et al. Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3816-3821
226. 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
227. Argüelles B, Barrios V, Buño M, et al. Anthropometric parameters and their relationship to serum growth hormone binding protein and leptin levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:243-250.
228. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114:71-83
229. Karaman S, Ercan O, Yildiz I, et al. Late effects of childhood ALL treatment on body mass index and serum leptin levels. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:669–674.

230. Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jan 30. doi: 10.1002/pbc.24960
231. Shaw MP, Bath LE, Duff J. Obesity in leukemia survivors: the familial contribution. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:231-237
232. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer
233. Harper RL, Breene RA, Gattens M, et al. Non-irradiated female survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia are at risk of long-term increases in weight and body mass index. *BrJHaematol*. 2013;163:510–513.
234. 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
235. Ross JA. Genetic susceptibility and body mass in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 ; 48: 731-5.
236. Lorini R, Cortona L, Scaramuzza A, et al. Hyperinsulinemia in children and adolescents after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995; 15:873–7. [PubMed: 7581084
237. Lowas S, Malempati S, Marks D. Body mass index predicts insulin resistance in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:58 63
238. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32:3257–63.
239. Tillmann V, Darlington AS, Eiser C, et al. 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 ;17:1073-80.
240. Roemmich JN, Clark PA, Walter K, et al. Pubertal alterations in growth and body composition. V. Energy expenditure, adiposity, and fat distribution. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000 ; 279: E1426-36.
241. van Brussel M, Takken T, Lucia A, et al. Is physical fitness decreased in survivors of childhood leukemia? A systematic review. *Leukemia*. 2005 ; : 13-7.
242. Gocha-Marchese V, Chiarello LA, Lange BJ. Strength and functional mobility in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 230–232.
243. Hoos MB, Westertep KR, Kuipers H, et al. Physical activity as measured by accelerometry in children receiving growth hormone. *Acta Paediatr*. 2004 ; 93: 1307-11.

244. Florin TA, Fryer GE, Miyoshi T, et al. Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 ; 16: 1356-63.
245. Robien K, Ness KK, Klesges LM, et al. Poor adherence to dietary guidelines among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30:815–22. [PubMed: 18989158]
246. Heath JA, Ramzy JM, Donath SM. Physical activity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *J Paediatr Child Health.* 2010 ; 46(4): 149-53.
247. Touchette E, Petit D, Tremblay RE, et al. Associations between sleep duration patterns and overweight/obesity at age 6. *Sleep.* 2008; 31:1507–14.
248. Hiscock H, Scalzo K, Canterford L, et al. Sleep duration and body mass index in 0-7-year olds. *Arch Dis Child.* 2011; 96:735–9.
249. Puhl RM, Andreyeva T, Brownell KD. Perceptions of weight discrimination: prevalence and comparison to race and gender discrimination in America. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32:992–1000. [PubMed: 18317471]
250. Vaidya V. Psychosocial aspects of obesity. *Adv Psychosom Med.* 2006; 27:73–85. [PubMed: 16418544]
251. Sarıtekin S, Dindar İ. “Edirne Merkez Kreş ve Anaokullarına Kayıtlı 2-6 Yaş Grubu Çocukların Büyüme Gelişme Durumları ve Etkileyen Etmenler.” *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi* 12.1 (2013): 11-24
252. Köksal G, Özel HG. Okul Öncesi Dönemde Obezite. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2008
253. 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.
254. Kaufman FR. Type 2 diabetes in children and youth. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:659-76.
255. Tümer N, Yalçınkaya F, İnce E, et al. Blood Pressure Normograms For Children And Adolescents In Turkey. *Pediatr Nephrol.* Dec 1999; 13; 438-443.
256. Chaput JP, Lambert M, Gray-Donald K. Short sleep duration is independently associated with overweight and obesity in Quebec children. 2011;102(5):369-374