

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLERİNDE
KAN KARNİTİN SEVİYELERİ
VE
YORGUNLUK SKALASI İLE İLİŞKİSİ

Dr.Ertuğ TOROSLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yrd.Doç.Dr.Nazmiye YÜKSEK

ZONGULDAK

2017

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

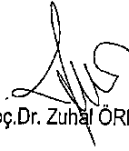
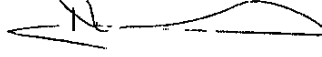
Tez Başlığı :Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Kan Kamitin Seviyesi ve Yorgunluk Skalası ile İlişkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Ertuğ TOROSLU

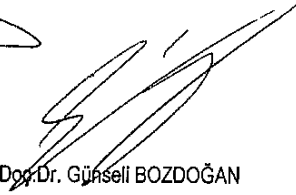
Tez Savunma Tarihi : 02/01/2017

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Nazmiye YÜKSEK

Yrd.Doç.Dr. Nazmiye YÜKSEK
Jüri Başkanı



Yrd.Doç.Dr. Zuhar ÖRNEK



Yrd.Doç.Dr. Güneli BOZDOĞAN



TEŞEKKÜR

...birpazar nöbeti! çömez bir asistan ve yoğun bakımda nöbetin kıdemlileri ile birlikte saatlerce genel durumu bozuk bir onkoloji hastası için canını dişine takmış koca bir ekip... Ve **Hoca** birden yoğun bakıma gelir, hastanın odasına girer ve kısa süre içinde cennete uğurlayacağımız o meleğin başını dakikalarca okşayarak gözleri dolar, o an herşey anlam kazanır!!!

Asistanlığımın en önemli kazanımlarından birisi Sayın Hocam Yrd.Doç. Dr. NazmiyeYüksek' ten başta insan sevgisini ve engin bir şevkatle hastalara yaklaşımını öğrenmiş olmamdır. Asistanlığım süresince eğitim için gösterdiği sabrı ve şevkati; tezim için de bilgi üretmek adına bir an bile benden esirgemeyen Sayın Hocam Yrd.Doç.Dr. Nazmiye Yüksek'e minnet borçluyum.

Tezimin Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nde de yürütülmesine olanak sağlayan Sayın Doç. Dr. Neşe Yaralı'ya ve ilgili tez hastalarının takibinde çok büyük emeği olan Uzm. Dr. Dilek Kaçar'a, tezimin analizleri için büyük bir özveri ile bana yardımcı olan Yrd.Doç.DrFürüzan Köktürk'e

Ayrıca asistanlığım boyunca bilgi, tecrübe ve sonsuz olanaklarını benden esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Gonca Handan Üstündağ, Doç. Dr. Mutlu Yüksek, Doç. Dr. Cumhuri Aydemir, Doç. Dr. İ Etem Pişkin, Yrd.Doç.Dr. Zuhal Örnek ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Karacı' ya;

Tıp hayatım boyunca ilkleri sayesinde yaşadığım, geleceği düşünürken günümüzün garanti altına alınması gereğini benimseten ve bilgiye ulaşmanın tek yolunun düzgün soru sormaktan geçtiğini öğreten kıymetli akademisyen Prof. Dr. Sevgi Mir ve değerli eşleri Prof. Dr. Erol Mir'e

Çocuk sağlığı ve hastalıklarını bana sevdiren, hayata rengarenk enerjisi ile tutunmuş, yaşantım boyunca her açıdan *idolüm* olan dünyaya bakışımı değiştiren sayın Prof. Dr. Sema Aydoğdu' ya

Fakültede danışmanlıktan öte aile büyüğüm gibi beni koruyup kollayan etik değerleri nedeniyle izinde olacağım hocalarım Prof.Dr. Ekin Özgür Aktaş, Prof.Dr.MehmetKantar,Prof. Dr. Su Gülsün Berrak'a

Zorlu asistanlık sürecince dirsek dirseğe omuz omuza yürüdüğümüz doktor ve sağlık görevlisi arkadaşlarıma;

En önemlisi hastalarımıza sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Aile olmak zor günleri ve mutlu günleri de birlikte yaşamaktır. Zorlu asistanlık yıllarımda ve özellikle tez sürecinde dualarını ve yüreğini benden esirgemeyen *Babama*, büyüğüm herseyim *Ablama* ve en önemlisi varlığımı kendisine borçlu olduğum her şeyim, meleğim...

Canım ANNEME ...

Sonsuz TEŞEKKÜRLER....

Dr. Ertuğ TOROSLU

ÖZET

Ertuğ Toroslu, Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Kan Karnitin Seviyeleri ve Yorgunluk Skalası İle İlişkisi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2017.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığıdır. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda tanı anı ve tedavi süresince karşılaşılan en yaygın sorunlardan birisi kanser ilişkili yorgunluktur. Subjektif bir bulgu olan yorgunluğun; değerlendirilmesi için çeşitli ölçeklendirmeler kullanılmaktadır. Hinds ve Hockenberry tarafından geliştirilen çocukluk çağı yorgunluk skalası, kanser tedavisi alan çocuklarda gözlenen kanser ilişkili yorgunluğun değerlendirilebildiği bir ölçektir. Karnitin; enerji metabolizması için temel yapıtaşlarından birisidir. Pek çok kanser türünde karnitin metabolizmasının bozulduğu ve kanser tedavisi süresince sekonder karnitin eksiklikleri gözlenebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız; lösemili çocuk hastalarda hastalık ve tedavinin kan karnitin düzeyleri üzerine etkisi ve karnitin düzeylerindeki değişikliklerin hastalarda yorgunluk skala skorları üzerine etkilerini saptamaktır.

Bu çalışmaya Kasım 2015-Ocak 2017 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Onkoloji Kliniği ve Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü'ne başvuran ve ALL tanısı alan 28 hasta (Grup I), Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Polikliniği'ne sağlık kontrolleri için başvuran 30 sağlıklı çocuk (Grup II) ile Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Onkoloji Polikliniği'nde tedavi sonrası izlemde olan (tedavi kesiminden sonra en az 6 ay geçmiş olan) 13 ALL'li çocuk (Grup III) dahil edildi. Grup I'deki hastaların tümüne tanı sonrası BFM ALL 2009 tedavi protokolü başlandı. Grup I'deki hastalardan tanı anında, Blok IA sonunda, Blok IB sonunda ve protokol M+HR1 Blok sonunda, Grup II ve Grup III'teki çocuklardan ise 1 kez kan karnitin düzey analizi için kan örneği alındı ve eş zamanlı yorgunluk skalası

uygulandı. Karnitin analizleri Düzen Laboratuvarları/Ankara'da çalışıldı. Kan karnitin düzeyi ile eş zamanlı olarak hemogram, böbrek fonksiyon testleri, kreatin kinaz, karaciğer fonksiyon testleri çalışıldı. Hastaların boy ve kiloları çalışma başında ve Grup I'de tüm tedavi bloklarının sonunda ölçülerek VKI, boy ve kilo z skorları saptandı.

Grup I'de tanı anında total karnitin düzeyi 55.44 ± 18.53 $\mu\text{mol/L}$, serbest karnitin düzeylerinin ortalaması 45.53 ± 12.18 $\mu\text{mol/L}$, açıl karnitin ortalamaları 6.10 ± 3.21 ve açıl /serbest karnitin (AC/AF) oranı 0.13 ± 0.06 saptandı. Grup II'de total karnitin seviyelerinin ortalaması 46.25 ± 9.4 $\mu\text{mol/L}$, serbest karnitin ortalaması 30.19 ± 8.59 $\mu\text{mol/L}$, açıl karnitin ortalamaları 6.36 ± 2.65 ve AC/AF oranı 0.19 ± 0.096 saptandı. Grup III'de total karnitin düzeylerinin ortalaması 49.92 ± 8.88 $\mu\text{mol/L}$, serbest karnitin düzeylerinin ortalaması 39.59 ± 17.49 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Tanı anında total karnitin düzeyi Grup I'de Grup II'ye göre yüksek iken; istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$), serbest karnitin düzeyi ise Grup I'de Grup II'ye göre anlamlı yüksek saptandı (**$p < 0.001$**). Grup I ile Grup III karşılaştırıldığında total ve serbest karnitin açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Total karnitin düzeyleri Grup I'de tedavi süresince anlamlı şekilde değişiklikler sergilemiş olup (**$p = 0.003$**); özellikle remisyon induksiyon tedavisinin ikinci kısmı olan Blok 1B sonunda tanı anına göre anlamlı düşüş gösterdi (**$p = 0.000$**). Serbest karnitin de tedavi süresince anlamlı şekilde değişiklikler sergilemiş olup (**$p = 0.001$**) total karnitine benzer şekilde Blok 1B sonunda tanı anına göre anlamlı düşüş gösterdi (**$p = 0.000$**). AC/AF oranlarında tanı ile protokol M+HR1 blok sonu arasında anlamlı artış gösterildi (**$p = 0.007$**). Grup I'de risk grupları ile karnitin düzeyleri arasında farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Yorgunluk skorları açısından, yapılan değerlendirmede Grup I'de tanı anında Fatigue Scale-Parent (FS-P) ve Fatigue Scale-Adolescent (FS-A) skor ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olsa da, istatistiksel olarak Grup II ve Grup III ile anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak Grup I'de Fatigue Scale-Childhood (FS-C) skorlarının yüksekliği diğer iki gruba göre anlamlıydı (**$p = 0.020$**). Yeni tanı alan ALL hastalarında saptanan düşük hemoglobin düzeyleri ile tanı anındaki FS-P skorları arasında negatif yönlü zayıf korelasyon saptandı. Grup I'deki hastalar risk gruplarına göre FS-P skorları açısından karşılaştırıldığında, yüksek risk grubunda tanı anında ve tedavinin konsolidasyon kısmı olan protokol M+HR1 Blok sonunda daha yüksek skorlar olduğu görüldü. Karnitin seviyelerinde tedavi süresince saptanan değişimlere rağmen, lösemili çocuklarda

yorgunluk skorları ile kan karnitin seviyeleri arasında korelasyon tespit edilemedi. Sonuç olarak; lösemili çocuklarda kan karnitin seviyelerinin ALL tedavisi sırasında aldıkları kemoterapilerle ilişkili olarak değiştiği ve yorgunluk skorlarının yeni tanı ALL’li hastalarda tanı anında kontrol grubuna ve tedavisi sonlanmış ALL’li çocuk hastalara göre yüksek olduğu görölmüştür. Ancak karnitin seviyelerindeki değişiklikler ile yorgunluk skalası skorları arasında ile herhangi bir korelasyonsaptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler:Çocukluk Çağında Lösemi, Karnitin, Yorgunluk



ABSTRACT

Ertuğ Toroslu, Serum Carnitine Levels and the Relationship With Fatigue Scale in Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood, Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Zonguldak, 2017

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common malignancy in childhood. Cancer-related fatigue is one of the most common problems in children with ALL at the diagnosis and during the treatment. Fatigue is a subjective symptom. Various instruments are used for evaluating fatigue level. The Fatigue Scale Childhood which was developed by Hinds and Hockenberry; is a scale that measures cancer-related fatigue in children who are receiving cancer treatment. Carnitine is one of the cornerstones of energy metabolism. It has been proved, carnitine metabolism is impaired in many types of cancer, and secondary carnitine deficiencies can be observed during cancer treatment. In this study, we aim to figure out the effect of disease and the treatment on blood carnitine levels in leukemia pediatric patients', and the effects of carnitine levels on fatigue scale scores.

We included 28 patients in group I who were diagnosed ALL after application to Bulent Ecevit University School of Medicine Pediatric Oncology Division and Ankara Child Health and Disease Hematology -Oncology Training and Research Hospital Pediatric Hematology -Oncology Department. Thirty healthy children for the control group in group II who applied Bulent Ecevit University School of Medicine Pediatric Outpatients Clinic. Additionally, we included 13 leukemia survivors in group III who are going on follow-up (at least six months off therapy) at Bulent Ecevit University School of Medicine Pediatric Oncology. After leukemia diagnosis in Group I, BFM ALL 2009 treatment protocole was started immediately. Blood samples for blood carnitine analysis were taken at the diagnose, at the end of Block IA, at the end of Block IB, and at the end of protocol M+HR1 block in group I . At the meantime, the childhood fatigue scale were applied. From the patient at group II and III, the blood work and fatigue scales were applied once at outpatient application. Carnitine analysis were done at Duzen Laboratories at Ankara. The whole blood count, hemogram, renal function blood tests, creatinine kinase, liver function blood tests were done at the time of carnitine blood sampling. Patients' height and weight

were measured at the beginning of the study, and at the end of all treatment blocks in group I. BMI, height and weight z scores were calculated from the records.

In group I, total carnitine level was 55.44 ± 18.53 $\mu\text{mol/L}$, mean free carnitine level was 45.53 ± 12.18 $\mu\text{mol/L}$, mean acyl carnitine level was 6.10 ± 3.21 , acyl carnitine / free carnitine (AC/AF) ratio was 0.13 ± 0.06 at the time of diagnose. In group II, total carnitine level was 46.25 ± 9.4 $\mu\text{mol/L}$, mean free carnitine level was 30.19 ± 8.59 $\mu\text{mol/L}$, mean acyl carnitine level was 6.36 ± 2.65 , AC/AF ratio was 0.19 ± 0.096 . In group III, total carnitine level was 49.92 ± 8.88 $\mu\text{mol/L}$, mean free carnitine level was 39.59 ± 17.49 $\mu\text{mol/L}$. At the time of diagnose, the total carnitine levels were higher in Group I than Group II, but no significant difference ($p > 0.05$); free carnitine levels were significantly higher in Group I than Group II ($p < 0.001$). There was no statistically differences about total and free carnitine levels between Group I and Group III ($p > 0.05$). Total carnitine levels showed significant changes during treatment ($p = 0.003$); total carnitine levels were statistically lower at the end of second part of remission induction block that is Blok IB than at the time of diagnosis ($p = 0.000$). Also, there is a significance at free carnitine changes during treatment similar with total carnitine levels ($p = 0.001$), and free carnitine levels were significantly lower at the end of Blok IB rather than at the time of diagnosis ($p = 0.000$). AC/AF ratio showed a significant increase between the diagnose and the end of protocol M+HR1 block ($p = 0.007$). In Group I, regarding to risk groups there was no significant differences about carnitine levels ($p > 0.05$).

In terms of fatigue scores, mean Fatigue Scale-Parent (FS-P) and Fatigue Scale-Adolescent (FS-A) scores at the time of diagnosis were higher in Group I than in Group II, but no statistically significant difference was found between Group II ($p > 0.05$). But Fatigue Scale-Childhood (FS-C) scores were significantly higher both Group II and Group III ($p = 0.020$). We found a weak negative correlation between low hemoglobin levels and FS-P scores in Group I ($r = -0.250$, $p = 0.036$). When the FS-P scores were compared in terms of risk groups, higher scores were found at the time of diagnosis in the high-risk group and at the end of the protocol M+HR1 Block. No correlation was found between fatigue scores and blood carnitine levels in children with leukemia, despite significant changes in carnitine levels during treatment. As a result, blood carnitine levels in leukemic children change with chemotherapy; no relation was found with the fatigue scale scores. When the FS-P scores were compared regarding risk groups, higher scores were found at

the time of diagnosis in the high-risk group and at the end of the protocol M+HR1 Block. No correlation was found between fatigue scores and blood carnitine levels in children with leukemia, despite significant changes in carnitine levels during treatment. As a result, blood carnitine levels in leukemic children change with chemotherapy; fatigue scores were found to be higher in the new diagnosed ALL patients at the time of diagnosis compared to both control group and children with ALL who were off-therapy at least six months. However, no correlation was found between the changes in the carnitine levels and the fatigue scale scores.

Key Words:Leukemia In Childhood, Carnitine, Fatigue



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	xii
TABLolar DİZİNİ	xv
GRAFİKLER DİZİNİ	xvii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xviii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xviii
1. GİRİŞ-AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çocuk Çağı Kanserlerine Genel Bakış	2
2.2. Çocukluk Çağında Lösemiler	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Epidemiyoloji	4
2.2.3. Etiyopatogenez	5
2.2.4. Löseminin Sınıflandırılması	6
2.2.4.1. Akut Lösemiler	6
2.2.4.2. Kronik Lösemiler	7
2.3. Akut Lenfoblastik Lösemi	7
2.3.1. Giriş	7
2.3.2. Klinik	8
2.3.3. Ayırıcı Tanı	10
2.3.4. Laboratuvar İnceleme	11
2.3.4.1. Tam Kan Sayımı	11
2.3.4.2. Kemik İliği İncelenmesi	12
2.3.4.3. Görüntüleme	13
2.3.4.4. Biyokimyasal Tetkikler	13
2.3.4.5. Beyin Omurilik Sıvı (BOS) İncelenmesi	13

2.3.4.6. Genetik.....	14
2.3.4.7. Koagülasyon Profili	14
2.3.4.8.Kardiyak Fonksiyon Değerlendirilmesi.....	14
2.3.4.9. Enfeksiyon Profili.....	14
2.3.4.10.İmmünolojik Tarama	15
2.3.5. Akut Lenfoblastik Lösemilerin Sınıflandırılması.....	15
2.3.5.1. Morfolojik Sınıflandırma.....	15
2.3.5.2.İmmunfenotipik İnceleme.....	16
2.3.5.3. Sitogenetik/Genomik Değişiklikler	17
2.3.5.3.1. Sayısal Kromozomal Değişiklikler	18
2.3.5.3.2. Yapısal Kromozomal Bozukluklar.....	19
2.3.5.3.3. Diğer Genomik Bozukluklar	20
2.3.6. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Prognostik Faktörler...20	
2.3.7. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Yüksek Risk Kriterleri . .21	
2.3.8. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Tedavi	21
2.3.8.1. Remisyonİndüksiyon	22
2.3.8.2. SSS Koruma Tedavisi.....	22
2.3.8.3. Konsolidasyon/İdentifikasyon	22
2.3.8.4. İdame Tedavisi.....	23
2.3.9. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Tedavi Süresince Kullanılan İlaçların Yan Etkileri	23
2.4. Kanser ve Yorgunluk	25
2.4.1.Kanser İlişkili Yorgunluk Tanımı	25
2.4.2.Kanser İlişkili Yorgunluk Risk Faktörleri.....	26
2.4.3.Yorgunluğun Patofizyolojisi ve İlgili Kuramsal Modeller.....	26
2.4.4.Kanser İlişkili Yorgunluğun Değerlendirilmesi	27
2.5.Karnitin	28
2.5.1.Karnitin Genel Bilgiler.....	28
2.5.2. Karnitinin Fizyolojisi Ve Metabolizması	29
2.5.3.Karnitin Eksiklikleri	31
2.5.3.1. Primer Sistemik Karnitin Eksikliği.....	31
2.5.3.2.Primer Miyopatik Karnitin Eksiklikleri.....	34
2.5.3.3.Sekonder Karnitin Eksiklikleri	34
2.5.4. Karnitinle İlişkili Diğer Genetik Bozukluklar	37

2.5.5. Karnitin – Hematoloji.....	37
2.5.6. Karnitin – Onkoloji	37
2.5.7. Kanser Hastalarında Karnitin Desteği	40
3. MATERYAL VE METOT	42
3.1.Çalışma Populasyonu	42
3.2. Kan Karnitin Düzey Analizi	43
3.2.1. Örneklerin Toplanması ve Saklanması.....	43
3.2.2.Total Karnitin Analizi	43
3.2.3.Serbest Karnitin Analizi	44
3.2.4.Açıl Karnitin Profili Analizi.....	44
3.3.Çocuklarda Kansere Bağlı Yorgunluk Skalasının Uygulanması	45
3.4. İstatiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
4.1.Grup I’de Hastalarının Başvuru Yakınmaları	49
4.2.Grup I’de Hastalarının Fizik Muayene Bulguları	50
4.3.Grup I’de Hastalarının Başvuru Anında Laboratuvar Bulguları.....	51
4.4.Karnitin Sonuçları	53
4.4.1.Yeni Tanı Alan ALL Grubu (Grup I) Kan Karnitin Sonuçları.....	54
4.4.1.1.Tanı Anında	54
4.4.1.2. Blok IA Sonu	55
4.4.1.3.Blok IB Sonu	55
4.4.1.4.Protokol M + HR1 Blok Sonu	56
4.4.2.Kontrol Grubunun (Grup II) Kan Karnitin Sonuçları	57
4.4.3.Tedavisi Tamamlanmış ALL Hastalarının (Grup III) Kan Karnitin Sonuçları	58
4.4.4.Grup I’de Tüm Tedavi Bloklarının Sonlarında Total ve Serbest Karnitin Düzeylerindeki Değişimlerin Karşılaştırılması.....	58
4.4.5.Grup I’de Tüm Tedavi Bloklarının Sonlarında Açıl Karnitin Değişimlerin Karşılaştırılması	59
4.4.6.Grup I’de Tüm Tedavi Bloklarının Sonlarında AC/AF Oranlarının Değişimlerin Karşılaştırılması	59
4.4.7.Kan Karnitin Düzeylerinin CRP ile İlişkisi.....	60
4.4.8.GIS Komplikasyonları ve Kan Karnitin Düzeyleri ile İlişkisi	60
4.4.9.Kreatinin Kinaz (CK) Değerleri ile Kan Karnitin Düzeyi İlişkisi.....	60
4.4.10.Vitamin B12 Düzeyi ve Kan Karnitin Düzeyleri İlişkisi	61

4.5.Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası Sonuçları	61
4.5.1.Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası, Ebeveyn Değerlendirmesi (FS-P).....	61
4.5.2.Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası, 7-12 Yaş Çocuk Grubu (FS-C).....	63
4.5.3.Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası, 13-18 Yaş Çocuk Grubu, (FS-A)	64
4.5.4.Grup I'de Hastaların Hemogram Değerlerindeki Değişimlerin FS-P Skorları ile Korelasyonu	64
4.5.5.Tedavi Blokları Süresince Kan Karnitin Değerlerindeki Değişimler ve Yorgunluk Skorları ile Korelasyonu	65
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR.....	74
7. KAYNAKLAR.....	76
8. EKLER	91
Ek 1: Etik Kurul Onayı	91
Ek 2: Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalasının Kullanılabilme İzni.....	92
Ek 3: Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası Ölçekleri	93

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Akut Lösemilerde Blastların Morfolojik Özellikleri.....	7
Tablo 2: Akut Lenfoblastik Lösemide Klinik ve Laboratuvar Bulguları	9
Tablo 3: Akut Lösemilerde Histokimyasal Boyalara Göre Değerlendirme	12
Tablo 4: İlk Tanıda Önerilen Akut Lösemilerde İmmünofenotiplendirme Paneli	13
Tablo 5: ALL İçin Kullanılan FAB Sınıflaması	16
Tablo 6:Tüm Grupların Demografik Özellikleri	48
Tablo 7: Grup I’de Kilo z Skorları ve Vücut Kitle İndekslerinin Tedavi Süresince Değişimi	49
Tablo 8:Grup I’de Hastalarının Başvuru Yakınmaları	50
Tablo 9:Grup I’de Hastalarının Başvuru Anında Fizik Muayene Bulguları	50
Tablo 10: Tüm Gruplarda İlk Değerlendirme Esnasındaki Tam Kan Sayımı Dağılımları	51
Tablo 11: Risk Gruplarına Göre ALL Hasta Özelliklerinin Dağılımları.....	52
Tablo 12: Grupların Tedavi Bloklarına Göre Her İki Cinste Serbest Karnitin, Total Karnitin ve Açıl Karnitin Düzeyleri ve AC/AF oranları.....	53
Tablo 13: Grup I’de Blok Sonlarında Risk Gruplarına Göre Karnitin Değerlerinin Dağılımı.....	57
Tablo 14: Ebeveyn Yorgunluk Skalasının (FS-P) Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı	62
Tablo 15: FS-P Skorlarının Risk Gruplarına Göre Dağılımı	62
Tablo 16: FS-P, FS-C, FS-A Skorlarının Tedavi Blokları Sonu Zamanla Değişimi..	64

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa

Grafik 1: 0-14 Yaş Gruplarındaki Çocuklarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları	3
Grafik 2: Grup I'de Serbest Ve Total Karnitin Blok Sonlarındaki Değişim Paterni ..	60
Grafik 3: Grup I'de AC/AF Oranın Sonlarındaki Değişim Paterni	60
Grafik 4: Grup I'de FS- C Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: L-Karnitinin Kimyasal Yapısı	29
Şekil 2: Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri dış ve iç zarlarında bulunan enzimatik reaksiyonlar ve karnitin molekülü sayesinde mitokondri içine transferi	30



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACCISProject The Project Automated Childhood Cancer Information

AC/AF	Açıl karnitin / Serbest karnitin
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
ALT	Alanin transaminaz
AML	Akut Myeloid Lösemi
ARA-C	Sitarabin
AST	Aspartat transaminaz
AT-III	Antitrombin III
BOS	Beyin Omurlik Sıvı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CD	Cluster of Differentiation (başkalaşım kümesi)
COG	Childrens' Oncology Group
CPT(I)	Karnitin Palmitoiltransferaz I Enzimi
CPT(II)	Karnitin Palmitoiltransferaz II Enzimi
CRPC-Reaktif Protein	
EBV	Ebstein-Barr virüs
FAB	French-American-British sınıflama sistemi
FS-A	Fatigue Scale Adolescent (Adölesan Yorgunluk Skalası 13-18 yaş versiyon)
FS-C	Fatigue Scale Childhood (Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası 7-12yaş versiyon)
FS-P	Fatigue Scale Paren (Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası ebeveyn versiyonu)
GIS	Gastro İntestinal Sistem
HBV	Hepatit B Virus
HCV	Hepatit C Virüs
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

HR	High Risk – Yüksek Risk
HTLV	İnsan T-lenfotropik Virüs
ICCC-3	Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflandırmasının Üçüncü Versiyonu
IKZF3	Lenfoid Transkripsiyon Faktör
IR	Intermediate Risk -Orta Risk
IV	İntravenöz
IT	İntratekal
iAMP21	İntrakromozom Kromozom, 21 amplifikasyonu
JKML	Juvenil Kronik Myeloid Lösemi
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KML	Kronik Miyeloid Lösemi
L-ASP	L-asparaginaz
LC-MS/MS	Liquid chromatography mass spectrometry
LTE4	Lökotrien E4
MALT	Mukozal Altı Lenfoid Organlar
MPO	Miyeloperoksidaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTHFR	Metilen tetrahidrofolat reduktaz
MTX	Methotreksat
NANDA	Nursing Diagnoses, Definition and Classification
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non Hodgkin's Lenfoma
PAS	Periyodik Asit Schiff
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
Ph kromozomu	Philadelphia kromozomu
SEER	The Surveillance Epidemiology and End Results
SR	Standart Risk
SSS	Santral Sinir Sistemi
THD	Türk Hemaloji Derneği
TKR	Tirozin Kinaz Reseptör Sinyali
UADHS	Uyumsuz Anti Diüretik Hormon Salımın Sendromu

WBC
VKI

White Blood Cell – Lökosit
Vücut

Kitle

İndeksi



1. GİRİŞ-AMAÇ

Lösemi miyeloid ya da lenfoid hematopoezin özel bir kademesinde duraklama ve klonal çoğalma sonucu neoplastik hücrelerin kemik iliği ve diğer dokuları istila etmesi ve periferik kanda birikmesiyle karakterize, tedavi edilmediğinde ölümlerle sonuçlanan geniş bir hastalık grubudur(1).

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen malign hastalığıdır.Yıllık lösemi insidansındaki artışa rağmen, gelişen tanı yöntemleri ve multidisipliner tedavi yaklaşımları sayesinde son 3,5 dekatlık süreç içinde sağkalımlarda yüz güldürücü artış sağlanmıştır. Günümüzde 5 yıllık sağ kalım oranları %85 ve üzeridir (2).

Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda tanı anında solukluk, peteşi, kanama gibi bulguların yanısıra halsizlik, yorgunluk gibi nonspesifik bulgular ön planda olabilir ve yorgunluk yakınması tedavi sürecinde de en önemli yakınmalardan biri olarak devam edebilmektedir (3).Kanser hastalarında yorgunluk, pek çok faktörün etki ettiği bütünsel bir süreçtir. Kişinin yaşı, cinsiyeti, tıbbi alt yapısı, biyolojik faktörler, psiko-sosyal ve davranışsal pek çok etmen tabloya etki etmektedir(4). Hockenberry ve arkadaşları tarafından geliştirilen çocukluk çağı yorgunluk skalası kanser tedavisi alan çocuklarda gözlenen kanser ilişkili yorgunluk için özgül tasarlanmış, subjektif, çocuk ve adölesan hastaların kendisinin yanıtlamasına olanak sağlayan, kısa, basit, ayrıca duygusal-fiziksel-zihinsel durumları da sorgulayabilen çok yönlü ilk çocuk skalasıdır (5).

Kanserli hastalarda gerek hastalığın yarattığı metabolikbozukluklar gerekse kullanılan kemoterapötiklerin etkisi ile yağ asitlerinin beta oksidasyonunda önemli rol oynayan karnitin kan düzeylerinin etkilendiği daha çok erişkin hastalarda ve az sayıda çocuk hastalarla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Karnitin halsizlik, yorgunluk ve bitkinlik gibi yakınmaları azalttığı kanser dahil pek çok farklı hastalık grubunda gösterilmiştir. Aynı şekilde karnitin düzeylerinin yorgunluk skalası üzerine etkisi de farklı hastalık gruplarında gösterilmiştir(6-9).

Bu çalışmada amacımız; lösemili çocuk hastalarda hastalık ve tedavinin kan karnitin düzeyleri üzerine etkisi ve karnitin düzeylerindeki değişikliklerin hastalarda yorgunluk skalası üzerine etkisini saptamaktır. Elde edeceğimiz sonuçlar bu hastalara tedavi aldıkları dönemde karnitin desteği verilmesinin gerekli olup olmadığı konusunda bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Çocuk Çağı Kanserlerine Genel Bakış

Kanser çocukluklarda erişkinlerden çok daha nadir görülmesine karşın, halen önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir (10).Amerika yıllık verilerine göre,yeni kanser olgularının yalnızca %1 kadarı 0-19 yaş gurubuna aittir ve yılda yaklaşık 16.600 yeni olgu beklenmektedir (11).Avrupa genelinde 63 ülkenin dahil edildiği "The Project Automated Childhood Cancer Information" (ACCIS) projesi ile 1970 yılından itibaren tutulan toplum tabanlı kayıt sisteminden elde edilen verilere göre; 1990'larda yaşa göre standardize edilmiş kanser insidansı 0-14 yaş grubunda 140/milyon çocuk, 0-19 yaş grubunda ise 157/milyon çocuk olarak bildirilmiştir.Üç dekatlık bir sürede yıllık insidansta 0-14 yaş grubunda %1'lik, adolesan grupta (15-19 yaş) %1,5'luk artış gözlenmiştir(12).

Çocukluk çağı kanserlerinin sınıflandırılması,uluslararası çocukluk çağı kanser sınıflandırmasının üçüncü versiyonuna (ICCC-3) göre yapılmaktadır (13). Bu sınıflandırma,sık görülen kanserlerin 12 anave 47 alt grupta kodlandırılması esasına dayanmaktadır, tüm dünyada yaygın kabul görmüştür. Böylece yapılan sınıflandırmada homojenite sağlanmaktadır

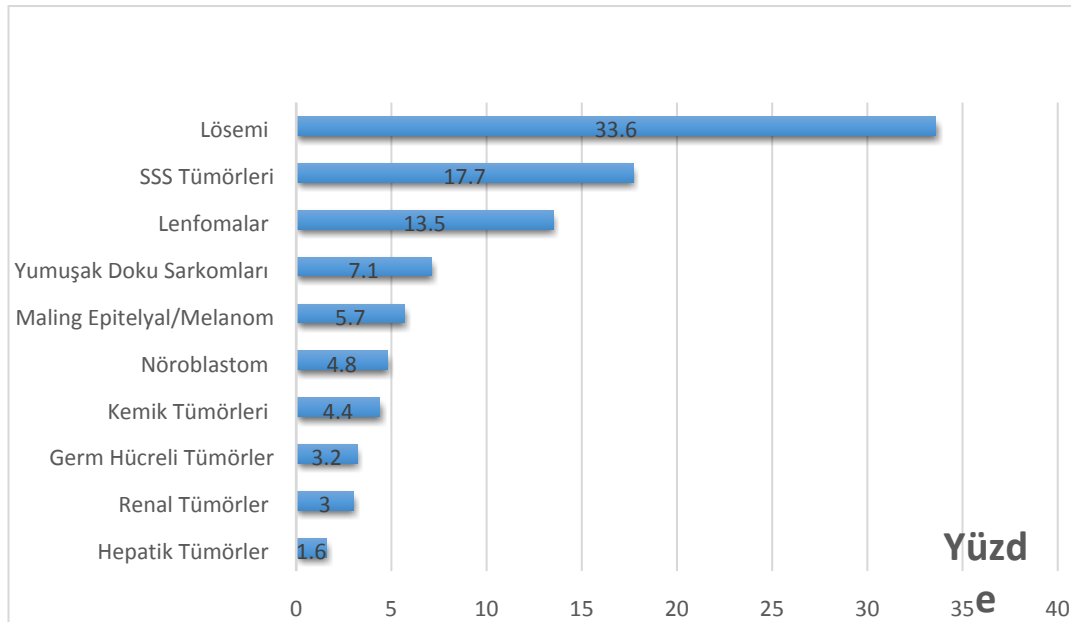
Çocuklarda Sık Görülen Kanserler (12 ana grup)

- 1-Lösemi, miyoproliferatif hastalık ve miyelodisplastik hastalıklar
- 2-Lenfomalar, retiküloendotelyal neoplaziler
- 3-Santral sinir sistemi ve diğer tanımlanmamış intrakranial, intra spinal neoplaziler
- 4-Nöroblastom ve diğer periferik sinir neoplazileri
- 5-Retinoblastoma
- 6-Böbrek tümörleri
- 7-Karaciğer tümörleri
- 8-Kemik tümörleri
- 9-Yumuşak doku sarkomları
- 10-Germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler, gonadal tümörler
- 11-Diğer malign epitelyal neoplaziler ve malign melanomlar
- 12-Diğer sınıflanmamış malign neoplaziler

Çocukluk çağında sık görülen kanserler değerlendirildiğinde, The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 2016 verilerine göre, 2009-2013 yılları arasında 0-20 yaş grubunda 49.4 /milyon olguyılık insidans ile lösemi ilk sırada, 47.2/milyon olgu insidans ile santral sinir sistemi (SSS) tümörleri 2. sırada ve 24.5/milyon olgu insidans ile lenfomalar 3. sıradadır (2). Avrupa ACCIS verilerine göre de çocuklarda en sık kanser türü olan lösemiye SSS tümörleri ve lenfomalar izlenmektedir. Kanser türlerinde dağılım yaş gruplarına göre değişiklik göstermektedir. İnfantlarda nöroblastom (%28) en sık görülen malign tümör iken, 1-4 yaş grubunda lösemiler (%41) en sık gözlenen malign hastalıktır. İlk on yaş sonrası embriyonik tümörler (retinoblastom, nefroblastom, hepatoblastom vb.) azalmakta; lenfomalar, karsinomlar, germlücreli tümörler ve kemik tümörleri daha sık gözlenmektedir. Adölesanlarda ise %25 oran ile ilk sırada lenfomalar, sonrasında %20 oranla karsinomlar gözlenmektedir (12).

Türkiye Kanser İstatistikleri 2016'ya göre en sık görülen çocukluk çağı kanseri lösemilerdir. Sıfır-ondört yaş gruplarındaki çocuklarda en sık görülen kanserlerin oranlarının dağılımı aşağıda **grafik1**'de gösterilmektedir (14).

Grafik 1: 0-14 Yaş Gruplarındaki Çocuklarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (14)



Amerika’da yıllık yaklaşık 2500-3000 ALL vakası görülmekte ve ALL tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30’unu oluşturmaktadır (15,16).

Yıllık insidansındaki artışa rağmen, gelişen tanı yöntemleri ve multidisipliner tedavi yaklaşımları sayesinde son 3,5 dekatlık süreç içinde sağkalımlarda yüz güldürücü artış sağlanmıştır. Akut lenfoblastik lösemide SEER verilerine göre 5 yıllık sağkalım 1977’de %61’lerde iken, 2010 yılında bu oran %83,5’e yükselmiştir (17). Çocukluk çağı kanserleri arasında en yüksek sağkalım oranları Hodgkin lenfoma, tiroit karsinomu ve lenfoblastik lösemilerde gözlenmektedir (2).

Maligniteye bağlı mortalite oranları incelendiğinde; Amerikan verilerine göre ilk bir yaşta, ilk on ölüm nedeni içinde malignite yer almazken, 1-4 yaş grubu çocuklarda %8 ile maligniteler 4. sırada ve 5-14 yaş grubunda ise %17 ile 2. sıradadır(11). SEER 2016 verilerine göre 0-14 yaş grubunda 1975 yılında tüm malignitelere bağlı ölüm hızı 4.9/100000 iken; 2013 yılında bu hız 2.1/100000’e gerilemiştir(2).

2.2. Çocukluk Çağında Lösemiler

2.2.1. Tanım

Lösemi normal miyeloid ya da lenfoid hematopoezin özel bir kademesinde duraklama ve klonal çoğalma sonucu neoplastik hücrelerin kemik iliği ve diğer dokuları istila etmesi ve periferik kanda birikmesiyle karakterize, tedavi edilmediğinde ölümlü sonuçlanan geniş bir hastalık grubudur(1).

2.2.2. Epidemiyoloji

Çocukluk çağı genelinde en sık kanser türü lösemilerdir. Lösemiler SEER verilerine göre Amerika genelinde 0-14 yaş grubunda 54.5 /milyon vaka yıllık insidans ile ilk sırada; Avrupa ACCIS verilerine göre de 44.8/milyon olgu yıllık insidans ile yine ilk sıradadır. Bu insidans oranlarında Avrupa’nın farklı coğrafi bölgelerinde değişiklikler saptanmıştır (2,10).

2.2.3. Etiyopatogenez

Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte; patogenezde suçlanan pekçok risk faktörü vardır. Genetik mutasyonlar ve etkisi gösterilmiş pek çok karsinojen ile çevresel etkilenimlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Tek bir mutasyondan çok, ardışık birkaç mutasyon sonrası oluşan ve farklılaşmadan kontrolsüz çoğalan mutant hücreler, lösemi tablosunu ortaya çıkmaktadır. T lenfosit reseptörleri veya B hücre yüzey immünglobulinlerinin moleküler incelenmesi sonucunda saptanan malign özelliklerin tüm blastlarda aynı olduğu belirlenmiş, böylece blastların tek bir hücreden geliştiği, yani klonal olduğu gösterilmiştir (18,19).

Genetik olarak en önemli risk faktörü lösemili hastanın tek yumurta ikiz kardeşi olmaktır. Tek yumurta ikizinin 10 yaşından önce lösemi olma riski 1:74, 15 yaşından önce lösemi olma riski ise 1:1450'dir. Lösemili bir kardeşin olması genel popülasyona göre lösemi riskini artırır. Down sendromu, Shwachman sendromu, nörofibromatozis, Beckwith-Wiedemann sendromu, Bloom sendromu, Fankoni aplastik anemisi, Nijmegen Breakage sendromu gibi hastalıklarda da çocukluk çağı lösemisi gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir(14,19,20). Ayrıca kongenital agammaglobunemi, Poland Sendromu, ataksi telenjektazi, Li-Fraumeni sendromu, Diamond-Blackfan sendromu, Kostman sendromu da lösemi sıklığını arttıran diğer genetik hastalıklardır. Ancak lösemi olgularının çoğu kalıtsal değil, somatik genetik değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır(16).

En iyi bilinen çevresel etmenler iyonize radyasyon, bazı kimyasal maddelere maruziyet ve ilaçlardır. Özellikle tedavi amaçlı X-ray'e maruz kalan çocuklarda kanser riskinde artış görülmektedir(21). Ankilozan spondilit tedavisinde daha öncelerde kullanılmış olan yüksek doz radyasyon ve yenidoğanlarda timik büyümenin irradasyonunda kullanılan yüksek doz radyasyonun lösemi sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (1). Çeşitli çelişkili yayınlar olmasına rağmen Amerika Ulusal Çevre Sağlığı Bilim Enstitüsü, mevcut bilimsel kanıtlar dahilinde 0,4 µT ve üzerinde maruziyetlerde 15 yaş ve altı çocuklarda lösemi riskinin 2 kat arttığını bildirmiştir (22). Benzen gibi solventler, bazı enfeksiyöz ajanlar, kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ajanları (alkilleyici ajanlar, epipodofilotoksinlerin), pestisitlere

maruziyetin lösemi ve lenfoma gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir(20).Enfeksiyöz ajanlardan olan Ebstein-Barr virüsünün (EBV) endemik Burkitt lenfoma ve lösemi; insan T-lenfotropik virüs (HTLV) Tip 1-2'nin erişkin T hücreli ve saçlı hücreli lösemi ile ilişkisi bildirilmiştir (23).Pediatrikinsan bağışıklık yetmezliği virüsü(HIV) ilişkili kanser vakaları da gözlenmektedir. Pediatrik popülasyonda HIV özellikle non-Hodgkin lenfomalar, MALT lenfomalar, timik kistik tümörler, leiomyomlar ve angiyosarkomlar ile ilişkilendirilmiştir (1).

2.2.4. Löseminin Sınıflandırılması

Çocukluk çağı lösemileri akut ve kronik lösemiler olarak sınıflandırılabilir. Akut lösemide;olgunlaşmamış hematopoetik hücreler, kronik lösemide ise daha olgun kemik iliği elemanlarıön plandadır(15,18).

A) Akut Lösemiler (%97) (15)

- Akut lenfoblastik lösemi (ALL)
 - %75-80
 - Morfoloji: L1, L2, L3
 - İmmüfenotip: B hücreli (Progenitor, erken PreB, PreB, B ALL), T hücreli
- Akut myeloid lösemi(AML)
 - %15-20
 - Morfoloji: M0-M7
- Akut indiferansiye lösemi (<%0.5)
- Akut mikst lösemi

B) Kronik Lösemiler (%3)

- Philedelphia koromozomu pozitif KML
- Juvenil Kronik myeloid lösemi (JKML)

2.2.4.1. Akut Lösemiler

Akut lösemiler hücrelerin morfolojik, sitokimyasal, immünolojik ve sitogenetik özelliklerine göre öncelikle akut lenfoblastik lösemi ve akut miyeloblastik lösemi olarak

iki sınıfa ayrılır (15,24).Akut lösemilerde blastların morfolojik özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Akut Lösemilerde Blastların Morfolojik Özellikleri (20)

	ALL	AML
MORFOLOJİK		
Çekirdek/Sitoplazma oranı	Artmış	Azalmış
Çekirdek kromatini	Düzgün, homojen	Gevşek, köpüksü
Çekirdekçik	0-2 adet, belirsiz	2-5 adet, belirgin
Granül	Seyrek	Var
Auer cisimciği	Yok	Var
Sitoplazma rengi	Mavi	Mavi-Gri

Akut lenfoblastik lösemiler 41,5/milyon olgu yıllık insidansa, akut myeloblastik lösemiler ise 8,5/milyon olgu yıllık insidansa sahiptir. Akut lenfoblastik lösemiler, tüm lösemilerin %75-80’ini oluşturmaktadır ve en sık görülen lösemi tipidir (25,26,27). The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 2013 verilerine göre ise 0-19 yaş grubunda 5 yıllık sağ kalım oranı ALL de %88,1 iken, AML de %62,9 dur (2).

2.2.4.2. Kronik Lösemiler

Daha çok erişkin yaş gruplarında gözlenmektedir. Kronik lösemiler daha yavaş seyirli ve tedaviye daha dirençli lösemilerdir. Kronik miyeloid lösemiler (KML) ve kronik lenfositik lösemiler (KLL) olarak ikiye ayrılır. Çocukluk yaş grubunda KML %1,4-2,1/milyon çocuk gibi düşük insidansa sahip iken KLL’ye rastlanmaz. Ne akut ne de kronik lösemiler grubunda yer alan, bir diğer nadir grup ise juvenil myelomonositik lösemilerdir (JML). Bu tür AML kadar hızlı seyirli değil iken, KML kadar da yavaş seyirli değildir (2,10,20).

2.3. Akut Lenfoblastik Lösemi

2.3.1. Giriş

Akut lenfoblastik lösemiçocukluk çağında 3-4/100.000 sıklıkla görülmektedir. Amerika'da yıllıktahmini olarak 2500–3500 çocuk ve 400 adolosan yeni olgu çıkması beklenmektedir. Lenfoblastik lösemi piki 2-5 yaş aralığındadır.Erkeklerde kızlara oranla daha sık gözlenmektedir, erkeklerde özellikle T hücreli ALL dört kat daha sık görülmektedir. Dünya genelinde en yüksek insidans Kuzey ve Batı Avrupa kesimlerinde ve Okyanusya'da görülür. Beyaz ırkta genel olarak, siyah ırka göre daha sık gözlenmektedir (28,29). Sağlıkım oranları da 1980'li yıllardan bu yana dramatik şekilde artmaktadır. Günümüzde 5 yıllık sağlıkım oranları %85 ve üzeridir(2).

2.3.2. Klinik

Çocuklarda tanı anında genellikle nonspesifik bulgular ön planladır (3). Hastaların %60'ında ateş,%50'sinde halsizlik ve %40'ında solukluk gözlenir(15). Klinik bulgular kemik iliğinin blast hücreleri ile infiltrasyonu sonucu ve/veya extrameduller sistem tutulumu nedeniyle gözlenmektedir(3).

Kemik iliği tutulumuna bağlı en sık anemi, trombositopeni, nötropeni görülür. Hastaların %80'inde tanı anında anemi saptanır ve tedavisiüresince transfüzyon gereksinimleri artar ve en az hastaların 2/3'ünde anemi gelişebilir.Anemiye bağlı solukluk, bitkinlik, çabuk yorulma, çarpıntı, huzursuzluk, efor dispnesi ve konjestif kalp yetmezliği gözlenebilir ve anemi özellikle gündelik yaşamı etkileyen bir sorun haline gelebilir (1,30).

Trombositopeniye bağlı burun ve diş eti kanamaları, vücutta çeşitli yerlerde peteşi ve ekimozlar görülebilir. Trombosit sayısının 20.000/mm³'ün altına düştüğü durumlarda gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, santral sinir sistemi (SSS), akciğerler ve retinaya kanama gözlenebilir (31).Hastaların %92'sinde tanı anında trombosit sayısı normalin altındadır (3).

Mutlak nötrofil sayısının mm³'te 500'ün altına düştüğü olgularda ateş, orafarangeal ve anal enfeksiyonlar sık görülür. Akut lenfoblastik lösemide sık görülen klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo2: Akut Lenfoblastik Lösemide Klinik ve Laboratuvar Bulguları (15)

Klinik ve Laboratuvar Bulgular	Görülme Sıklığı (%)
Semptom ve Fizik Muayene Bulguları	
Ateş	61
Splenomegali	63
Hepatosplenomegali	68
Lenfadenopati	50
Kanama (Peteşi, purpura)	48
Kemik ağrısı	23
Laboratuvar Bulguları	
Lökosit sayısı (mm ³)	
<10,000	53
10,000-49,000	30
>50,000	17
Hemoglobin	
<7	43
7-11.0	45
>11.0	12
Platelet sayısı (mm ³)	
< 20,000	28
20,000-99,000	47
>100,000	25
Lenfoblast Morfoloji	
L1	84
L2	15
L3	1

Çocuklarda tanı esnasında lenfatik sistem yayılımı bulgusu olarak %50 civarında lenf nodu tutulumu görülebilir. Malignite ile ilişkili lenfadenopatilerde genelde nodların ağrısız, lastik kıvamlı ve kümeleşmiş şekilde olması beklenir(1,32). Timik kitle görülme oranı akut lenfoblastik lösemide (ALL) %14 iken, T hücreli ALL'de olguların yaklaşık yarısında mediastinal kitle gözlenebilir. Anterior

mediastinal yerleşimli kitleler trakeaya bası yaparak solunum sıkıntısı yaratabilir, vena kava süperior sendromuna neden olabilir (1).

Santral sinir sistemi (SSS)en sık tutulan ekstrapredüller alandırve prognostik değere sahiptir (3). Tanı anında yaklaşık %5 oranında SSS tutulumu görülür (15). Klinik olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, letarji, irritabilite, ense sertliği ve papil ödemigibi bulgulara neden olabilir. T hücreli lösemilerde daha yüksek oranda SSS tutulumu saptanır. Kranial sinirlerden en sık III, IV, VI ve VII.sinirlerin tutulumu görülür (3).

Kemik tutulumuna bağlı kemik ağrısı, aksama-topallama, kemik bölgesinde şişlik, eklemde efüzyon gibi bulguların saptanabildiği bildirilmiştir. Olguların yarısında radyolojik değişiklikler görülebilir (33). Osteonekroz özellikle tedavi ilişkili karşılaşılan önemli sorunlardan birisidir. Kunstreich ve arkadaşları tarafından 22 klinik çalışmanın meta-analizinde%1,6-17,6 arasında değişen oranlarda osteonekroz gözlenmiştir. On yaş üzeri çocuk ve adölesanlar osteonekroz açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Takiplerinde manyetik rezonans görüntülemeler sayesinde erken tanısı risk azaltıcı bir strateji olarak önerilmektedir (34).

Testis tutulumu %2 oranında ve yine T hücreli ALL de daha ön planda görülür (15).Ağrısız tek veya çift taraflı büyüme saptanabilir. Testis tutulumu olması da prognostik değere sahiptir (35). Testiküler tutulum düşünüldüğünde wedge biopsi ile tanı konulması önerilmektedir. Okult testiküler hastalık, genelde sistemik relapslarda sık görülür. Daha önceki dönemlerde yapılan tedavi öncesi ve sonlarında testiküler biyopsi ile tarama; yerini non-invasiv USG veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG)bırakmıştır(1).

Belirgin göz tutulumu tanı esnasında nadir iken; sistemik relapslarda ve AML hastalarında ALL hastalarında göre daha sık karşılaşılan bir durumdur. Göz tutulumu olanlarda, büyük oranla SSS relapları gözlenmiştir (1).Göz tutulumlarında retina en çok etkilenen kısım olmakla birlikte, sırasıyla konjuktiva, optik disk, orbita tutulumları da gözlenebilmektedir (36).

2.3.3. Ayırıcı Tanı

Akut lösemilerin tanısı sırasında karşılaşılabilecek değişken klinik bulgular nedeniyle pek çok hastalığın ayırıcı tanıda düşülmesi gerekmektedir. Bunlar arasında(3,32);

- Juvenil idiopatik artrit
- Osteomyelit
- EBV enfeksiyonu, parvo virüs B19 enfeksiyonu
- İmmun Trombositopeni
- Pertusis, parapertusis
- Kala Azar
- Aplastik anemi ve diğer kemik iliği yetmezlik durumları
- Miyeloproliferatif, miyelodisplastik sendromlar
- Akut enfeksiyöz lenfositoz
- Kemik iliğini tutan diğer malign hastalıklar(Ewing Sarkom, nöroblastom, retinoblastom, rabdomiyosarkom, medulloblastom, non Hodgkin lenfoma(NHL))
- Hiper eozinofilik sendrom sayılabilir.

2.3.4.Laboratuvar İnceleme

2.3.4.1.Tam Kan Sayımı

Lösemi tanısı için yapılması gereken ilk incelemeler tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit, trombosit sayısı) ve periferik yaymadır. Hastaların %20'sinde kan tablosu normal olabilir. Kemik iliği tutulum oranına göre anemi, trombositopeni, lökopeni/lökositoz saptanabilir.

Anemi en sık gözlenen durumdur ve normositik normokromik olur. Düşük hemoglobin düzeyi lösemilerin daha uzun süredir var olduğunu gösterirken, daha yüksek hemoglobin düzeyleri blastların hızlı çoğalma kapasitesi olduğunu gösterir(11,37).Lökosit sayısı değişkendir; düşük, normal yada yüksek saptanabilir. Tanı anında lökosit sayısı; yaklaşık %50 olguda artmış, %20 olguda da 100.000/mm³'ün üzerinde saptanabilir. Olguların %20'sinde ise lökopeni gözlenebilir. Periferik kan yaymasında lökosit sayısı yüksek olan hastalarda daha çok

blastgözlenebilir; lökopenik çocuklarda periferik kan yaymasında az veya hiç blast gözlenmeyebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda trombosit sayısı normalin altındadır.Ciddi kanamalar trombosit sayısı 20.000/mm³ ün altına indiğinde görülür (11,37).

2.3.4.2. Kemik İliği İncelenmesi

Tanı amaçlı yapılan kemik iliği aspirasyon incelemesinde genellikle %80-100 oranlarında blast saptanır ve megakaryosit görülmez. Alınan materyallerden yapılacak direkt yaymanın konvansiyonel sitokimyasal boyalar ile (PAS, Sudan Black Boyası, peroksidaz, esteraz, MPO, NaF) boyanarak incelenmesi gerekir. Kemik iliğinin morfolojik (FAB), histokimyasal,immüfenotipik ve sitogenetik incelemeleri blast hücrelerinin sınıflandırılmasına yardımcı olur. Kemik iliği yaymasında tüm çekirdekli hücrelerde \geq %25 oranında blast gözlenmesi ALL için tanı koydurucudur(11,15,37). Tablo 3’de akut lösemilerde histokimyasal boyalara göre değerlendirme kriterleri sunulmaktadır.

Tablo3: Akut Lösemilerde Histokimyasal Boyalara Göre Değerlendirme (37)

BOYA	ALL	ANLL		
		AML	AMMoL Eritrolösemi	Megakaryoblastik
PAS	Değişik oranda blastta kaba granüllü veya blok boyanma	(-) veya diffüz (+)	(-)veyaince kuvvetli(+) granüler Granüler	(+) veya (-)
Sudan Black	(-)	(+)	(+) (+)	(-)
Peroksidaz	(-)	(+)	Genellikle (-) (+)	(-)
α-naftil asetatesteraz	(-)	(-)	(+++) (+++)	(+) / (-)
Asit Fosfataz	T-ALL de (+)	(-)	(-) (-)	(+) lokalize patern

Alınan kemik iliği örnekleri akım sitometrik yöntem ile değerlendirilerek, yüzey belirteçlerine göre immünofenotiplendirmeleri yapılmalı, hangi tip hücreden geliştikleri saptanmalıdır. Türk Hemaloji Derneği (THD) tarafından önerilen ilk tanıda önerilen akut lösemi immünofenotiplendirme paneli Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo4: İlk Tanıda Önerilen Akut Lösemi İmmünofenotiplendirme Paneli (31)

1.CD45/CD14	10. cIgM
2.CD10/CD19	11. sIgM/ CD20
3.CD13/HLA DR	12.CD79
4. CD7/CD33	13.CD34/CD117
5.cMPO	14.CD61
6.TdT	15.Gly-A
7.CD65	16.CD58
8.cCD3/cCD22	17. Sitoplazmik CD 16
9.CD4/CD8	
Canlılık ölçen cCD16 dışında başka bir marker da olabilir.	
MKH: En az 4 renkli FC ile çalışmak gerekir.	

2.3.4.3.Görüntüleme

Görüntüleme olarak mediastinal tutulumun saptanması amacı ile akciğer grafisi, batın içi organ, lenf bezi tutulumunu görüntüleme amaçlı abdominal USG, erkek hastada testis tutulumu şüphesinde skrotal USG çekilmesi ve klinik duruma/gelişim yakınmalarına göre uzun kemik grafilerinin alınması önerilir. Mediastinal kitle özellikle T hücreli lösemilerde ekarte edilmelidir(31,37).

2.3.4.4.Biyokimyasal Tetkikler

Gelişebilecek metabolik dengesizliklerin takibi açısından elektrolitler (kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum), kan glukozu, ürik asit, kreatinin, aspartat transaminaz(AST), alanin transaminaz (ALT), total protein, gama glutamil tranferaz (GGT), total bilirubin, indirekt/direkt bilirubin tetkik edilmelidir(37).

2.3.4.5.Beyin Omurilik Sıvı (BOS) İncelenmesi

Tedavi başlanmadan hemen önce lomber ponksiyon (LP) yapılmalı ve santral sinir sistemi tutulumu açısından değerlendirilmez. Lomber ponksiyonun non-travmatik oluşuna dikkat edilmelidir. Trombosit sayısı $30.000 /\text{mm}^3$ altında ise trombosit süspansiyonu transfüzyonu sonrasında LP yapılmalıdır (37).Lomber ponksiyon travmatik ve periferik kanda blast olan hastalarda MSS tutulumu pozitif sayılan durumlar:

- Hücre sayısının $>5/\mu\text{L}$ ve BOS santrifüj örneğinde ağırlıklı lösemik hücrelerinin olması ve BOS santrifüj örneğinde eritrosit/lökosit sayısı oranının $<100:1$ olması

-Beyin omurilik sıvısında lösemik hücrelerin oranının kandakinden (BOS Lökosit /BOS Eritrosit> Kan Lökosit / Kan Eritrosit) fazla olması.

2.3.4.6. Genetik

Kemik iliği ve periferik kan materyallerinden sitogenetik inceleme olarak G band tekniği ile karyotip analizi altın standarttır. İleri inceleme olarak $t(9;22)$, $t(12;21)$, $t(4;11)$, $t(1;19)$ ve kromozomal hipo-hiperdiplodi varlığına prognostiköneme sahip olmaları nedeniyle mümkünse bakılması önem arz eder (37).

2.3.4.7. Koagülasyon Profili

Diğer laboratuvar incelemeler arasında koagülasyon parametreleri (PT, APTT, INR), tromboz paneli (fibrinojen, D-Dimer, anti trombin III (AT-III), Protein-C, Protein-S, Faktör-V Leiden, protrombin mutasyonu, MTHFR polimorfizmi, lipoprotein a, homosistein, von Willebrand faktör)bakılması önerilir(37).

2.3.4.8.Kardiyak Fonksiyon Değerlendirilmesi

Tanı sırasındaki kardiyak yetmezlik ve protokol süresince gelişebilecek toksisitenin değerlendirilmesi içinekokardiyografi ve EKG çektilmelidir (31,37).

2.3.4.9. Enfeksiyon profili

Viral serojiler (HBV, HCV, TORCH, HIV, Parvovirus B 19, EBV, CMV, Varisella Zoster) tetkik edilmediir (37).

2.3.4.10. İmmünolojik Tarama

ALL tanısı alan çocuklarda immünglobulin düşüklüğü gözlenebileceği için, immünglobulin düzeyleri ve C3-C4 düzeyleri kontrol edilmediir(37).

2.3.5. Akut Lenfoblastik Lösemilerin Sınıflandırılması

Akut lenfoblastik lösemiler morfolojik, immünfenotipik, sitogenetik olarak sınıflandırılabilir.

2.3.5.1. Morfolojik Sınıflandırma

Günümüze kadar pek çok sınıflandırma çeşidi denenmiş olup; French American British (FAB) morfolojik sınıflandırılması genel kabul görmektedir. Bu morfolojik sınıflandırma tam olarak immunofenotipik, sitogenetik sınıflandırmalarla korele değildir. Fakat kemik iliği aspirasyon materyallerinin Wright-Giemza ve ya Romanovsky boyası ile boyanarak mikroskop ile değerlendirilmesi, hastanın tanı açısından değerlendirilmesinde ilk basamaktır. FAB lenfoblastları hücre yapısı, nukleolus varlığı, nuklear kromatin yapısı, sitoplazma özelliklerine göre 3 gruba ayırır(1).

Çocukluk çağı ALL'lerde %80-85 gibi bir oranla L1 morfoloji görülürken bunlar genelde iyi prognozla ilişkilidir. L2 morfoloji olguların %15'i kadarında gözlenirken; sadece %1-2 olguda L3 morfoloji görülmektedir. Lenfoblastlarda miyeloblastlara göre daha yüksek oranla nukleer/sitoplazma oranı mevcuttur(10).ALL için kullanılan FAB sınıflaması tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo5: ALL İçin Kullanılan FAB Sınıflaması (15)

Sitolojik özellikler	L1	L2	L3
Hücre boyutu	Küçük hücre	Değişken, heterojen boyutlu	Geniş ve heterojen
Nükleer kromatin	Homojen	Düzensiz, heterojen	Düzenli, ince tanelenmiş ve homojen
Nükleer şekil	Düzenli, yer yer çentikli dişli yapı	Düzensiz, yarıklanma ve dişli yapı çoğunlukla	Düzenli, oval şekilli
Nükleolus	Görünmez veya küçük ama farkedilmez	Bir veya daha fazla görülebilir, genelde büyük	Belirgin, bir veya daha fazla veziküler yapıda
Sitoplazma boyutu	Az miktarda	Değişken	Çok miktarda
Sitoplazmanın bazofilisi	Hafif – orta arası Nadiren yoğun	Değişken	Çok koyu
Sitoplazmik vakoulizasyon	Değişken	Değişken	Genelde belirgin

2.3.5.2.İmmüfenotipik İnceleme

Lenfoblastların spesifik morfolojik ve sitokimyasal özelliklerden yoksun olduğu durumlarda; immüfenotiplendirme tanısal değerlendirmenin temelidir. Bin dokuz yüz yetmişli yıllardan bu yana immüfenotiplendirme kullanılmaktadır. Lenfositlerin yüzeylelerinde ve sitoplazmasında bulunan Cluster of Diferantiation (CD) olarak adlandırılan lenfoid farklılaşma antijenlerinin akım sitometrik yöntemle incelenmesine göre yapılır.Akım sitometri ile immüfenotiplendirme löseminin alt gruplarının tanımlanabilmesi, farklı tedavi gruplarının belirlenmesi, farklı tedavi protokollerinin daha homojen olarak karşılaştırılabilmesine olanaksızlar. Tedavi sırasında akım sitometri yöntemi ile minimal reziduel hastalığın izlemi de yapılabilir (3).

ALL immunfenotiplendirmeye göre esas olarak dört farklı grupta incelenir:(1,3,31)

-Erken pre-B hücreli ALL: Çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık 2/3'ünü oluşturur. Lenfoblastlar CD10 (CALLA) ve TdT pozitifdir. 1-9 yaş arası hastalarda daha sık görülür. Tanı anında düşük lökosit sayısı, hiperploidi ile ilişkilidir. En iyi prognoza sahip gruptur.

-Pre-B hücreli ALL: Çocukluk çağı ALL'lerinin %20'sini oluştururlar, lösemik hücreler CD10±, intrasitoplazmik immunglobulin (sIg+) taşırlar. TdT pozitifdirler. Tanı anında yüksek lökosit sayısı, psödodiploidi, siyah ırk ile ilişkilidir. Erken pre-B hücreli ALL türüne göre kemik iliği ve merkezi sinir sisteminde (MSS) nüks oranı daha yüksek ve sağkalımı yine erken pre-B ye göre daha kısadır.

-T hücreli ALL: Çocukluk çağı ve ergenlikteki ALL'lerinin %10-15'ini oluşturur. Blastlar CD 10 (CALLA) negatif, CD7 pozitif, sCD3 pozitifdirler. TdT pozitifdirler. Asid fosfataz ile boyanır;PAS ile boyanmaz. 1 yaşın altında nadiren görülür. Erkeklerde daha sık gözlenir. Vakaların %50-60'ında mediastinal kitle saptanır ve santral sinir sistemi tutulumu diğer ALL tiplerinden daha yüksektir. Remisyon süresi kısadır.

T Hücreli ALL nin Alt Grupları:T hücreli: %12 oranında görülür; CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-, TdT ±. Pre-T hücreli: %1 oranında görülür; CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR±, TdT+

-B hücreli ALL: Çocukluk çağı ve ergenlikteki ALL lerin %1-2 sini oluşturur. Blastlar FAB L3 morfolojisinde olup,yüzey immünoglobulini taşır. Genel olarak CD 19 pozitif, CD 22 pozitif, CD79a pozitif, sIg pozitif, ylgμ pozitif, sIgκpozitif veya sIgI pozitifdirler. Tdt pozitif saptanır. Erkek cinsiyet dominansı mevcuttur. Burkitt lenfomanın kromozom anomalilerini taşıyabilir. Santral sinir sistemi tutulum sıklığı daha yüksek, tedaviye yanıt kötü ve sağ kalım süresi kısadır.

Tüm ALL lerin %80-85'i progenitor B hücreden, %15'i T hücrelerden, %1-2'si matür B hücrelerden köken alır(10).

2.3.5.3. Sitogenetik/Genomik Değişiklikler

Yaşam döngüsü ve lökomogenez genetik alt yapıdaki değişiklikler çerçevesinde şekillenir. Bu nedenle sitogenetik incelemeler lösemi sınıflandırılmasında, risk grubu ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde yol gösterici olmaktadır(38).Genel olarak sitogenetik değişiklikler; sayısal kromozom anormallikleri, yapısal kromozom anormallikleri ve diğer değişiklikler olarak değerlendirilir.

2.3.5.3.1. Sayısal Kromozomal Değişiklikler

Akım sitometresi ile tespit edilen normal ve blast hücreleri içindeki DNA miktarı ölçülüp, miktarları birbiri ile oranlanmak suretiyle tespit edilir. Bu oran >1.16 ise hiperdiploidi, <1 ise hipodiploidi denilir.Hiper diploidi genelde iyi prognozla ilişkilendirilerken, hipodiploidi kötü prognozla ilişkilidir (10,31).

Kromozom Sayısına Göre ALL Alt Grupları:

- Hiperdiploidi;** 47-50 kromozom
- Yüksek hiperdiploidi;** > 50 kromozom
- Near-tetraploidi:** 81-103 kromozom,
- Psödodiploidi;** 46 kromozom birlikte yapısal ya da sayısal anomaliler
- Diploidi;** 46 normal kromozom
- Hipodiploidi;** <45 kromozom (düşük hipodiplodi, near haploidi)

Hiperdiploidili: 47-50 kromozom/hücre saptanması olarak nitelendirilir.Hastaların yarısında tirozin kinaz reseptör (RTK)/RAS mutasyonu gösterilmiştir (39).Fazla olan kromozom genelde 8,13ve 21. kromozomda gözlenir. Hastaların %7-16'sında görülmekle birlikte, iyi prognozla ilişkilidir. Genelde 5 yıllık yaşam beklentisi %80-90 düzeyindedir (31).

Yüksek Hiperdiploidi: 51-67 kromozom/hücre saptanması olarak nitelendirilir. Prekürsor B hücreli ALL'lerin %25-30'unde gözlenir. Genelde X, 4, 6, 10,14,17,18 ve 21.kromozomlarda gözlenir (40). Yüksek hiperdiploidili hücrelerin metotreksat ve aktif polyglutamat metabolitlerine yüksek düzey apoptotik yanıt vermesi nedeniyle iyi prognostik değere sahip olduğu kabul edilir (41).Özellikle trizomi 4, trizomi 10, trizomi 17ile birlikteliklerinde Pediatric Oncology Group ve Children Cancer Group tarafından standart risk ALL gruplarında iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir (42).Heerema ve arkadaşlarının çalışmasında yüksek hiperdiploidi ile birlikte %8 oranında t(9;22) varlığı gösterilmiştir(43).

Near-triploidi(68-80 kromozom) ve **near-tetraploidi** (>80 kromozom) nadir gözlenir. Prognoz çok kötü değildir.

Hipodiploidi (<45 kromozom) genelde kötü prognoza sahiptir. Near haploidi ve düşük hipodiploidi olarak kromozom sayılarına bağlı olarak tanımlanır. Near haploidide 24-31 kromozom gösterilir; tirozin kinaz reseptör sinyali (TKR) ve RAS–sinyal (%71 oranla) ile lenfoid transkripsiyon faktör (IKZF3) (%13.2oranla) ilişkilidir.Düşük hipodiploidi (32-39 kromozom) TP53 (%91,2 oranla) ile değişikliği ile karakterizedir. Düşük hipodiplodide ayrıca RB1 inaktivasyonu (%41 oranla)ve IKZF2 delesyonu (%52,9 oranla) gösterilmiştir. TP53’ün ayrıca anoploidi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(44,45).

2.3.5.3.2 Yapısal Kromozomal Bozukluklar

Translokasyon sonucunda hücre içi protein kinaz veya transkripsiyon faktörlerinin aktifleşmesi/inaktifleşmesi gerçekleşir.Bazı translokasyonlar spesifik immüfenotiplerle birlikte (t(8;14) B hücreli ALL ile, t (1;19) Pre-B hücreli ALL ile, t (11;14) T hücreli ALL ile gibi) (38).

Sık görülen yapısal anomaliler:

-TEL-AML Füzyonu (ETV6-RUNX1) t(12;21): Pre B ALL lerin %25’inde saptanır. Nadiren T hücreli ALL’lerde de gözlenir. Prognozu iyidir (31,46,47).

-BCR-ABL Füzyonu: Philadelphia (Ph)kromozomuolarak da bilinen t(9;22) dur. Hastaların %3-5’inde bulunur. KML nin aksine; ALL de Ph kromozom pozitifliği kötü prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Tedavide ise hasta remisyona girdikten sonra hızla allojenik kök hücre nakli planlanmalıdır (31).

-E2A-PBX1 Füzyonu (t(1;19)): Pre-B hücreli ALLlerin %5 inde saptanır (48,49).Genellikle yüksek lökosit sayıları ile birlikte. Yüksek doz metotreksat verilmediğinde prognoz kötüdür. St. Jude Çocuk Hastanesi’ de yapılan çalışmaya göre; t(1;19) taşıyanlarda daha yüksek oranda SSS relapsları gözlenmektedir. Bu nedenle daha yoğun SSS tedavileri gerektirmektedir (50).

-MLL translokasyonları: MLL (11q23) geni traslokasyonları çocukluk çağı ALL’lerinde %5 civarında görülür ve yüksek tedavi başarısızlıkları ile ilişkilidir (51-

53). t(4;11), t(9;11) ve t(11;19) bozukluklarını içerir. t(4;11) infantlarda yüksek lökosit sayısı ile birliktelik gösterir. SSS tutulum ve tedavi yanıtı ile ilişkilidir (54).

-**MYC gen bozuklukları:** t(2;8), t(8;14), t(8;22) yapısal bozukluklarını gösterir (31).

2.3.5.3.3. Diğer Genomik Bozukluklar

- İntrakromozom Kromozom, 21 amplifikasyonu– (iAMP21)
- IKZF1 delesyonu
- ERG delesyonu
- Ph-like ALL (BCR-ABL-like):
- CRLF2 ve JAK mutasyonu

2.3.6. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Prognostik Faktörler

Çocukluk çağında ALL için tanımlanmış olan prognostik faktörler;

1. Yaş: 1 yaş altı ve 10 yaş üzeri hastalar kötü prognoza sahiptir. Özellikle yaşın 1 yaş altı oluşu ile ilgili en kötü prognostik durumdur (15,31).

2. Lökosit sayısı: Lökosit sayısı arttıkça, prognoz kötüleşmektedir. Özellikle 50.000 /mm³ üzerinde lökosit sayısının kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. (15,31).

3. İmmünofenotip: B hücreli akut lösemiler arasında erken preB ALL'nin (sitoplazmik Ig-) prognozu, pre B ALL'ye (sitoplazmik Ig+) göre daha iyidir (31). Matür B daha öncelerde kötü survi oranlarına sahip iken; yeni agresif tedavi yaklaşımları sayesinde prognozda iyileşme görülmektedir. İleri yaş ve yüksek lökosit sayısı ile ilişkili olan T hücreli ALL'de prognoz daha kötüdür (15).

4. Kromozom sayısı ve DNA indeksi: Kromozomlarda sayısal bozukluk açısından hiperdiploidi (> 50 kromozom) ve DNA indeksinin 1.16 üzerinde oluşu iyi prognostik faktör olarak kabul edilir. Kromozom 4,10 ve 17'deki trizomiler prognozu olumlu etkiler (15). Hipodiploidi ise (kromozom sayısı 44'ün altında ve ya DNA indeksi 0.8' in altında) kötü prognostik faktör olarak kabul edilir (55).

5. Sitogenetik:

Kötü Prognozla İlişkili Olan Genetik Değişiklikler (3,38,55)

- t(9;22) (BCR/ABL) Philadelphia kromozomu (Ph)
- t(4;11) (MLL/AF4)
- t(11,19)
- t(9,11)
- t(8;14) (MYC/IGH)

İyi Prognozla İlişkili Olan Genetik Değişiklikler

- t(12;21) ETV6/RUNX1 (TEL/AML1)
- t(10;14)

6.Santral Sinir Sistemi Tutulumu: Tanı anında SSS tutulumu saptanması, yoğunlaştırılmış tedavilere rağmen prognozu olumsuz etkiler (15).

7. Tedaviye Erken Yanıt: İndüksiyon tedavisi sonunda remisyon sağlanamayan hasta kötü prognoza sahiptir. Tedavi duyarlılığını erken saptamak için 7 günlük prednizolon tedavisi sonrası 8.gün periferik kan blast sayısı değerlendirilir ve periferik kanda ≥ 1000 blast /mm³saptanması kötü prognoza işaret eder (10,15). On beşinci gün kemik iliğinde blast oranının %25'in altında ve 33. gün kemik iliği blast oranının %5'in altında olması iyi prognozla ilişkilidir(55).

2.3.7. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Yüksek Risk Kriterleri (56)

- t(9:22) BCR/ABL rekombinasyonu
- t(4:11)MLL/AF4 rekombinasyonu
- Hipodiploidi (kromozom sayısı<46)
- İndüksiyon sonrası blast oranı>%5 (genellikle 28.gün BFM için 33.gün)
- İndüksiyon tedavisinin 4-6.haftasında minimal rezidüel hastalık> %1
- Steroide yanıtın kötü olması (BFM'ye göre 8.gün periferik blast sayısı >1000/ μ)
- Erken T hücre immüfenotipi
- Lökosit sayısı> 100000/mm³

2.3.8. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerde Tedavi

Akut lenfoblastik lösemilerde tedavide temel amaç; lösemik hücreleri ortadan kaldırmak ve kemik iliğinin normal fonksiyonlarının idamesini sağlamaktır(57). Hastalara uygulanacak tedavi rejimleri risk temelli olarak hasta bazlı seçilmelidir. Çocukluk çağındaki ALL tedavisi 4 evreden oluşmaktadır. Remisyon-indüksiyon, santral sinir sistemi tutulumu ve relaps açısından SSS koruma tedavisi, konsolidasyon/intentifikasyon ve idame tedavileridir(10).

2.3.8.1. Remisyonİndüksiyon

Bu tedavi bloğunun ana amacı; hastada tanı anında gözlenen fizik muayane ve hematolojik bulguların tamamen kaybolması ve ayrıca kemik iliğinde normosellüler yapının geri kazanılıp; yine kemik iliğinde blast yüzdesinin %5'in altına düşürülmesidir(10,31).Bu blokta glukokortikoid ve vinkristin ikilisine L-asparaginaz(L-ASP) ve antrasiklin grubu ilaçların eklenmesi ile remisyon oranı %95 ve üstüne çıkmakta ve yüksek riskli hastalarda bile remisyon süresini uzamaktadır (31,57)Hastada SSS tutulumu varsa ya da tanı anında $50.000/mm^3$ üzerinde lökosit sayısı saptanıp, travmatik LP sonuçları varsa ek intratekal metotreksat (IT MTX) tedavilerinin uygulanması gerekir(57).

2.3.8.2. SSS Koruma Tedavisi

İndüksiyon dönemi ile birlikte başlayıp, sonrasında da devam eden; intravenöz verilen kemoterapötiklerin aynı yoğunlukta SSS geçememesi nedeniyle; metotreksat, sitarabin ve prednizolondan oluşan üçlü ilaç grubunun intratekal yolla verilmesi şeklindeki tedavilerdir. Ayrıca tanı anında ya da daha sonra SSS tutulumu saptandığı takdirde, blastlar kaybolana kadar haftada 1-2 kez intratekal ilaç uygulanması ve tedaviye radyoterapi eklenmesi gerekebilir (31).

2.3.8.3. Konsolidasyon/İdentifikasyon

Remisyon indüksiyon bloğu sonrası; tam remisyonu takiben rezidü blastların ortadan kaldırılmasının amaçlandığı yoğunlaştırılmış tedavi sürecidir. Remisyon-indüksiyon

tedavisi sonrası yoğunlaştırılmış bu tedavi uygulanmadığı takdirde ortalama 1-2 ay içinde relaps gözlenmektedir(1,15).

Bu blokta hastaların risk grubuna göre değişen dozlarda metotreksat ve 6-merkaptopürin tedavisi uygulanır. Yüksek riskli hastalara metotreksatı daha yüksek dozda vermenin yanısıra deksametazon, vinkristin, siklofosamid, sitarabin (ARA-C), L-asparaginaz gibi ilaçları içeren çok daha yoğun bloklar verilmektedir (57).

2.3.8.4. İdame Tedavisi

Normal kemik iliği öncüllerinin korunarak, blastların öldürülmeye devam edilmesi safhasıdır. En az yirmidört ay süre ile (104 hafta) günlük oral 6-MP ve haftalık MTX tedavisini kapsar. Risk grubuna göre değişen sayıda reindüksiyon bloğunun idame tedavisinin farklı zamanlarında verilmesi sağkalımı arttırmaktadır(57).

2.3.9. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Tedavi Süresince Kullanılan İlaçların Yan Etkileri

Prednizolon: Yan etkiler olarak; cushing sendromu, katarakt, diabetes mellitus, hipertansiyon, osteoporoz, avasküler nekroz, enfeksiyon riskinde artış, peptik ülser ve psikoz sayılabilir (11). Kısa dönem metabolik yan etkileri dışında; uzun dönemde osteonekroz riski mevcuttur. PAI-I, TYMS, VDR ve faktör V Leiden genlerinin ALL hastalarında osteonekroz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(58).

Vinkristin:Bitkisel kaynaklı antineoplastik ajan olup, mikrotübül formasyonunu inhibe ederek etki gösterir. Yan etki olarak periferik nöropati gelişimi önemlidir. Ek olarak; lokal selülit,paralitikileus, konstipasyon, nöbet, pitozis, minimal miyelosupresyon gözlenebilir. Nadir de olsa uygunsuz anti-diüretik hormon salınımı sendromuna (UADHS) yol açabilir(11,57).Bir genom çalışmasında CEP72 (rs924607) gen pozitifliği olanlarda vinkristin kullanıma bağlıUADHS sıklığının artırdığı gösterilmiş (59).Başka bir aday gen çalışmasında ise; ABCB1, ACTG1, ve CAPG varyantlarının ALL hastalarında nörotoksisiteyi arttırdığı gösterilmiş(60).

Daunorubicin:Antibiyotik türevi olan bir antineoplastik ajandır. DNA'ya bağlanarak interşelasyon ve serbest radikal hasarı ile etki gösterir. Yan etkilerinin

başında kardiyotoksik etkileri mevcuttur. Bu nedenle kullanımı öncesi EKG ve ekokardiografi ile kalp fonksiyonların kontrol edilmesi önerilir. Diğer yan etkileri olarak bulantı, kusma, kırmızı idrar, damar dışına sızarsa doku nekrozu, miyelosupresyon, konjuktivit, dermatit gözlenebilir(11,57). Aday-gen çalışmalarından CBR3 ve HAS3 gen taşıyanlarda antrasiklinlere kardiomyopati riskinin artmış olduğu gösterilmiştir(61,62).

L-asparaginaz(L-ASP):RNA'dan protein sentez basamağı L- asparaginin tüketimi ile etki gösterir(11). Vakaların %5-35 arasından hipersensitivite reaksiyonu gözlenmektedir(57). St. Jude Hastanesi'nde yapılmış bir çalışmada, tek nükleotid polimorfizm olarak kromozom 5q33 deki gen GRIA1 de gözlenen polimorfizminL-ASP allerjisi ilişkisi gösterilmiş(63).Daha geniş kapsamlı St Jude ve Childrens' Oncology Group (COG) hastalarının dahil edildiği bir başka çalışmada ise HLA-DRB1*07:01 varyantının ASP allerjisi ile ilişkisi gösterilmiş (64). L-ASP alerjik reaksiyon gelişmesi halinde 2 farklıtedavi seçeneği mevcuttur; pegile E.coli asparaginaz- pegaspargase (Oncaspar ©) ve ya Erwinia chrysanthemi ASP (Erwinase ©). Trombotik olay veya kanama gibi komplikasyonlardaL-ASP uygulamasından önce ve sonra koagülasyon parametrelerinin yakın izlemi gerekmektedir. Hepatotoksik etkileri mevcuttur. Hiperbilirubinemiye neden olabilir. Yine karaciğerden metabolize olan bir diğer ilaç olan vinkristinin,nöropatik etkisini uygulanmasından sonraki 12 haftaya kadar uzatabilir. Hiperglisemi yaratabilir. Pankreatit durumunda ASP tedavileri kontrendikedir. Ensefalopati, serebral disfonksiyon gözlenebilir. Böbrek hasarı ve geçici tiroit fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (11,57).

Siklofosfamid: Alkilleiyici ajandır, DNA sentezini inhibe eder. Bulantı, kusma, anafilaksi,pulmoner fibrozis, miyelosupresyon, hematüri, hemorajik sistit, ağrılı miksiyon, renal tübüler ve glomerüler hasar gibi yan etkileri mevcuttur. Hemorajik sistit gelişimini önlemek için üromiteksan ile birlikte kullanılır. Nadiren UADHS yapabilir. Ayrıca; bulantı, kusma, stomatit, spermatogenezde disfonksiyon, overyal disfonksiyon, kardiyotoksisite, tat almada bozukluk, bronkospazm, anafilaksi, dermatit, Stevens-Johnson sendromu, saç dökülmesi, nörotoksisite ve karaciğer hasarına neden olabilir (11,57).

Sitarabin (Ara-C):Pirimidin antagonisti olup, antimetabolit grubu antineoplastik ajandır. Yan etkiler olarak bulantı, kusma, myelosupresyon, GIS mukoza hasarı, enterit, intestinal duvar nekrozu, eritem, miyalji, kemik-eklem ağrısı, flushing, lökoensefalit, parapleji, seksüel disfonksiyon, aritmi, pulmoner ödem,alerjik reaksiyon ve böbrek hasarına neden olabilir. Yüksek dozlarda keratokonjunktivitler, taşiaritmi, serebellar ataksi, afazi, nistagmus gözlenebilir (11,57).

Metotreksat: Folik asid antagonistidir ve dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Yan etkiler olarak; miyelosupresyon, mukozit, stomatit, dermatit, hepatit görülebilir. Uzun dönem kullamında osteopeni ve kemik kırığı riski vardır. Yüksek doz uygulanmasında renal ve SSS toksisitesi gözlenebilir. İntratekal uygulamalarda ise, araknoiditis, lökoensefalopati, lökomiyelopati gözlenebilir. Yüksek doz kullanımlarda, kan düzeyi takibi yapılabilir ve renal disfonksiyona karşın lökoverin kurtarma tedavisi uygulanır (11).

2.4. Kanser ve Yorgunluk

2.4.1.Kanser İlişkili Yorgunluk Tanımı

Kanserli hastalarda en sık gözlenen semptomlardan birisi yorgunluktur. Ailelerle yapılan çalışmalarda 4-18 yaş grubu kanser tedavisi alan hastalarda en sık gözlenen 2. semptom kanser ilişkili yorgunluk olarak saptanmıştır (65).Türkiye’de İzmir il genelinde çocukluk çağında kanser tedavisi alan hastaların ebeveynleri ile yapılan çalışmada ise, ebeveynlere göre çocuklarda kanserle ilişkili bulgular arasında %49’ luk bir oran ile en sık bulgunun yorgunluk olduğu gösterilmiş (66).

Kanserli hastalarda yorgunluk; National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafından gündelik işlevleri yapmayı engelleyen, yaygın, sıkıntı verici ve sübjektif fiziksel, emosyonel ve/veya kognitif bitkinlik ve ya tükenme hissi olarak tanımlanmıştır(67). Amerikan Kanser Birliğine göre fiziksel, mental ve duygusal olarak bitkin hissetme, Avrupa Palyatif Bakım Birliği tarafından ise sübjektif bitkinlik, güçsüzlük veya enerji eksikliği hissi olarak tanımlanmıştır(68).Nursing Diagnoses, Definition and Classification (NANDA) topluluğu ise kanser ile ilişkili yorgunluğu; bireyin fiziksel ve zihinsel çalışma kapasitesinin azalması, kendini

yorgun hissetmesi ve dinlenmekle mevcut durumun geçmemesi hali olarak tanımlamıştır (4).

Çocuklarda ise kansere bağlı yorgunluk tanımlamalarında daha geniş kavramlara yer verilerek; çevresel etmenler, bireysel/sosyal etmenler, tedavi ilişkili ve diğer ek faktörlerin de etkisi ile çocukta oyun oynamada isteksizlik, konsantrasyon kaybı, sinirlilik/kızgınlık benzeri negatif duyguların gelişmesi (sinirlilik/kızgınlık) gibi sorunlar yaratabilen derin bir halsizlik, vücudunu hareket ettirmede güçsüzlük ve ya gözlerini açık tutmada zorluk çekmesi hali olarak değerlendirilmiştir (69). Çocuklarda yorgunluk, bakımını üstlenen profesyoneller tarafından, emosyonel ya da mental olarak kendini geri çekme, irritabilite ve kooperasyonda azalma şeklinde tarif edilebilecek mood değişiklikleri ile fiziksel olarak yatma/uzanma isteği, enerjinin tamamen kaybolması olarak ta tarif edilmiştir (5).

2.4.2.Kanser İlişkili Yorgunluk Risk Faktörleri

Kanser hastalarında yorgunluk, pek çok faktörün etki ettiği bütünsel bir süreçtir. Kişinin yaşı, cinsiyeti, tıbbi alt yapısı, biyolojik faktörler, psiko-sosyal ve davranışsal pek çok etmen tabloya etki etmektedir (4).Kansere bağlı yorgunluk açısından genetik ile açıklanmış faktörlerin yanı sıra (inflamasyon ilişkili sitokinlerle(IL1B, IL6, IL8, TNF α) ilişkili genlerdeki polimorfizmler), psikososyal ve davranışsal disregülasyonlar, depresyon, uyku bozuklukları, fiziksel aktivite, fiziksel bağımlılık, vücut kitle indeksi, istismar ve ihmal gibi etmenler, tedaviye ait nedenler ve komplikasyonlar risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir (4,70).Kemoterapi ve radyoterapinin toksik birikimi, kronik ağrı, hipermetabolizmanın eşlik ettiği tümör büyümesi, enfeksiyonlar, anemi, ameliyat ya da hastalığa eşlik eden diğer sorunların giderilmesine yönelik kullanılan ilaçların yan etkisine bağlı olarak da gelişebilir (66).Özellikle büyük çocuk ve ergenler kemoterapinin daha erken safhalarında yorgunluk semptomları sergilemektedirler (71).

2.4.3.Yorgunluğun Patofizyolojisi ve İlgili Kuramsal Modeller

Yorgunluğun patofizyolojisini açıklayabilmek için çeşitli kuramsal modeller geliştirilmiştir. Bu modeller arasında Piper'ın "*Bütünleştirilmiş Yorgunluk Modeli*" ve Wunningham'ın "*Psikobiyojik Enerji Hipotezi*" yorgunluğun patofizyolojisi anlamaya ve çözümlenmeye yardımcı olan ve üzerinde çok tartışılan, pek çok teorinin temelini oluşturmaktadır (72).

Piper'ın "*Bütünleştirilmiş Yorgunluk Modeli*" yorgunluğa neden olabilecek birden çok faktörü birlikte değerlendirerek yorgunluğu; altı alt boyut altında (yorgunluk süresi -zaman, davranış-şiddet, duygulanım, duyusal, bilişsel, ruhsal alt boyutlar) inceler. Wunningham'ın yorgunluk modelinin temelinde ise enerji yetersizliği ve buna bağlı etkilenimler vardır (72).

2.4.4.Kanser İlişkili Yorgunluğun Değerlendirilmesi

Çocukluk çağı kanserlerinde yorgunluğun değerlendirilmesi için dünya çapında geçerli bir ölçeklendirme olmamasına rağmen; konu ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda geliştirilmiş çeşitli ölçeklendirmeler (*Brief Fatigue Inventory*, NCI Yorgunluk Ölçeği (*National Cancer Institute Fatigue Scale*), *Piper Fatigue Self-Report Scale*, Görsel Yorgunluk Ölçeği (*Visual Analogue Scale for Fatigue*), *PedsQLMultidimensional Fatigue Scale*) mevcuttur.Bunlardan ilki olan *Fatigue ScaleChildhood* (FS-C) (Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası) kısa ve basit olmasına karşın çok yönlü değerlendirme yapabilmektedir (72).

Hockenberry ve arkadaşları tarafından geliştirilen yorgunluk skalası kanser tedavisi alan çocuklarda gözlenen kanser ilişkili yorgunluk için özgül tasarlanmış; subjektif, çocuk ve ergenlikteki hastanın kendisinin yanıtlamasına olanak sağlayan, kısa, basit; ayrıca duygusal-fiziksel-zihinsel durumları da sorgulayabilmeyi sağlayan çok yönlü geliştirilmiş ilk çocuk skalasıdır(5).Hinds ve arkadaşları tarafından 2010 yılında başlangıçta geliştirilen 14 sorudan oluşan skalanın; yapılan çalışma sonucu 10 soruluk skalaya (Cronbach's alpha = 0.76) indirgenebileceği ve halen geçerliliği ve güvenilirliği olduğu gösterilmiş. Ek olarak; FS-C ile aileye sorularak yapılan *Fatigue Scale Parent* (FS-P) arasında yakın korelasyon saptanmış(73).

Hockenberry ve Hinds'in geliştirmiş oldukları *Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalasının* güncel versiyonu ebeveynlerin çocuklarını değerlendirdikleri 17

sorulukFS-P, 7-12 yaş grubu çocuklara yönelik 14 sorulukFS-Cve 13-18 yaş adölozan grubuna yönelik14 soruluk*Fatigue Scale Adolescent* (FS-A)bölümden oluşmaktadır. Hastalara ve hasta yakınlarına yardımcı sağlık personeli eşliğinde sorular yönlendirilerek; mevcut sorunu 1-5 arasında derecelendirmeleri istenmektedir (5'li Likert skorlaması). FS-P değerlendirilmesinde skorlar 17-85 arasında, FS-C değerlendirilmesinde skorlar 14-70 arasında,FS-A değerlendirilmesinde 13-65 arasında skorlardağılım göstermektedir. Düşük skor düşük yorgunluk, yüksek skor yüksek yorgunlukla ilişkilidir. FS-Cve FS-A skalaların her birinde enerji, fonksiyon ve duygu-durumun sorgulandığı 3 alt grup bulunmaktadır (5,74).

Sadece İngilizce değil, Tayvan'da çocuk onkoloji hastalarında Çince versiyonun uygulanabilirliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (75). Hong Kong'da 2015 yılında yine FS-C'un Çince versiyonunun kullanıldığı çalışmada,Çin'li kemoterapi alan çocukların yorgunluk seviyeleri ile depresyon semptomları arasında güçlü pozitif korelasyon gösterilmiştir (76).Brezilya ve Yunanistan'da yapılan çalışmalarla etkinliği ve güvenilirliği gösterilen skalalar; Türkiye'de ilk olarak Genç ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (77).Genç ve arkadaşları Türkçe versiyonu, 60 pediatrik kanser hastasına ve bakımını yürüten annelerine uygulamış ve kanser hastalarında yorgunluğu değerlendirmek için güvenilir bir skala olduğu sonucuna varmışlardır(78,79).

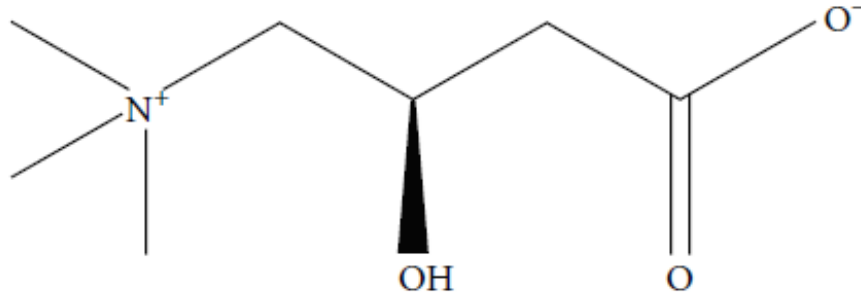
2.5.Karnitin

2.5.1.Karnitin Genel Bilgiler

Karnitin (3-hydroxy-4-N-trimethylammonio-butanoat) suda eriyen, 168 Dalton molekül ağırlığına sahip, vitamin benzeri bir bileşik olup, ilk kez 1905 yılında kasın nitrojen kısmı olarak tanımlanmış, daha sonra 1947'de Frankel ve arkadaşları tarafından karnitinun un kurdunun yaşamsal yapıtaşı olduğu ortaya atılmıştır (80).Bremer ve Fritz tarafından 1983 yılında, yağ asidi oksidasyonu için gerekli olan uzun zincirli yağ asitlerinin, mitokondri matriksine transportundan sorumlu olduğu bildirilmiştir (81).Günümüzde karnitinin; nörodejeneratif hastalıklarda, inflamatuvar hastalıklarda, diyabetes mellitusta, herediter ve ya kazanılmış miyopatilerde ve

sepsiste birtakım olumlu etkileri gösterilmiştir (82-84).L-karnitinin kimyasal yapısı şekil 1’de görülmektedir (82).

Şekil 1: L-Karnitinin Kimyasal Yapısı (82).



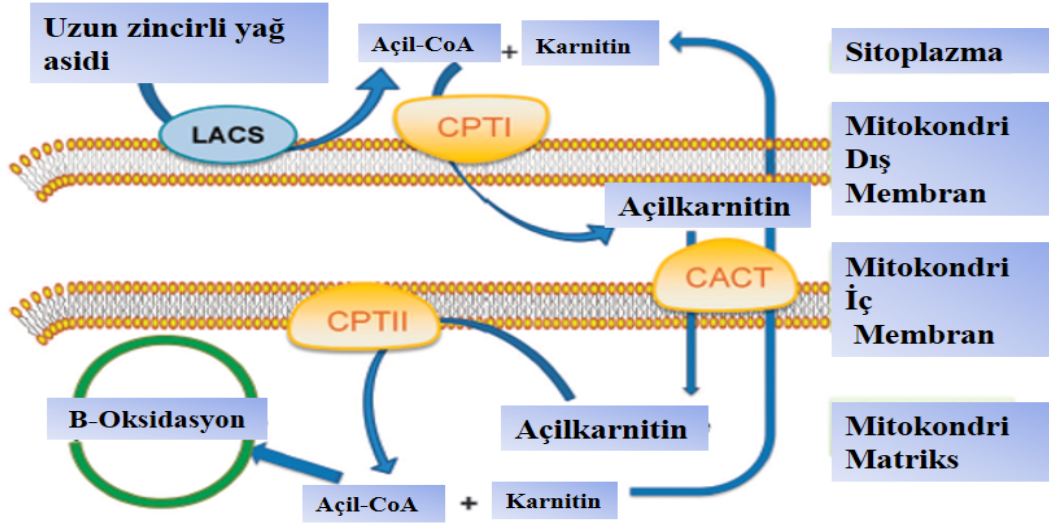
2.5.2.Karnitinin Fizyolojisi Ve Metabolizması

Enerji metabolizması açısından karnitin, mitokondri düzeyinde β -oksidasyon için önemli bir yapı taşıdır (83). Enerji gereksinimi fazla olan ve enerji kaynağı olarak uzun zincirli yağ asitlerini kullanan iskelet ve kalp kası gibi dokularda en yüksek konsantrasyonda bulunur(85).

Karnitinin yer aldığı fizyolojik süreçler; uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondrielerde β -oksidasyonu, mitokondri açıl KoA/KoA dengesinin sağlanması, açıl gruplarının uzaklaştırılması, yağ asitlerinin peroksizomlarda oksidasyonu, hücre içi iletişim, dallanmış yağ asitlerinin metabolizması ve membran stabilizasyonudur (85). Özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan mitokondriye oksidasyon amaçlı taşınması sırasında mitokondri dış membranında bulunan **karnitin palmitoiltransferaz I enzimi** (CPT I)etkisiyle serbest karnitindenaçilkarnitin üretilir. Mitokondri dış membranında açillenmiş olan yağ asidi, açilkarnitin molekülü sayesinde mitokondri içine transfer edilir. Mitokondri içinde ikinci bir enzim **karnitin palmitoiltransferaz II enzimi** (CPT II)yağ açil-KoA molekülünün

rejenerasyonunu katalizler. Böylece yağ asidi mitokondri iç membrana aktif şekilde taşınmış olur (82). Karnitin molekülünün mitokondri içine transferi şekil 2’de gösterilmiştir (86).

Şekil 2: Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri dış ve iç zarlarında bulunan enzimatik reaksiyonlar ve karnitin molekülü sayesinde mitokondri içine transferi (86).



Karnitinin yaklaşık %25’i endojen olarak sentezlenir, %75’i ise diyetle alınmaktadır. Diyetteki karnitin yüksek oranda ince barsaktan emilebilir (81). Kas dokusunda yoğun kullanımına karşın, kalp ve iskelet kasında karnitin sentezi yapılamamaktadır(85). Endojen olarak karaciğerde sentezi sırasında esansiyel aminoasitlerden olan lizin ve metionin kullanılır (83,87). Metionin aminoasidinden metil grubu, lizin amidoasidinden ise karbon zincirleri ve azot grupları temin edilerek, lizin aminoasidinin S-adenozilmetiyonin (SAM) ile metilasyonu ile endojen L-kartinin sentezi başlatılır (81,83). Ayrıca karnitin sentezi için askorbik asid, niasin, piridoksin, magnezyum (Mg^{+2}) elementi ve demir (Fe^{+2}) elementlerine gereksinim vardır (82,89).

Karnitin çoğunlukla vücutta L-karnitin formundadır. L-karnitin insanlarda yüksek oranda (%80) serbest halde bulunur. L-karnitin'in diğer kimyasal formları ise asetil-L-karnitin ve propionil-L-karnitin'dir. L-karnitin'inin metabolize olabilmesi için açılmesi ve açıl-karnitin formuna dönüşmesi gerekir(80,90).

L-karnitin plazmada hem açıl formda hem de serbest formda bulunur. Oran dengelidir ve normalde açıl karnitin /serbest karnitin (AC(AF) oranı ≤ 0.4 kadardır (85). Vücutta fonksiyonel olan doku karnitin düzeyini en iyi yansıtan fraksiyon ise plazma serbest karnitin düzeyidir (91).

L- karnitin vücuttan böbrekler yoluyla atılır. Glomerüllerden filtre edildikten sonra proksimal tübüllerden %98-99 oranında geri emilir. Özellikle sisplatin gibi böbrek tübülüs hasarı yapan ilaçların kullanımı nedeni ile karnitin'in vücuttan atılımı artabilmektedir (92).

2.5.3.Karnitin Eksiklikleri

Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondi iç membranına transportunda görevli olan karnitin'in eksikliklerinde hastada lipid depo hastalıklarına benzer klinik bulgular gözlenebilir ve mitokondrial miyopati gelişebilir(93).

Karnitin Eksikliği Sendromları aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir(93):

- Primer sistemik karnitin eksikliği
- Primer miyopatik karnitin eksiklikleri
- Sekonder karnitin eksiklikleri

2.5.3.1. Primer Sistemik Karnitin Eksikliği

Primer sistemik karnitin eksikliği, lipid metabolizma hastalıklarının en sık gözlenenidir. Otozomal resesif geçişi bilinen SLC22A5 (OMIM#603357 Solute carrier family 22 (Organic Cation Transporter) Member 5) geninde mutasyon sonucu, yüksek oranda sodyum kanal bağımlı olan karnitin'in membrandan taşınmasını sağlayan "organik katyon-karnitin taşınımı" proteininin "OCTN2" (OMIM #212140 Carnitine Deficiency, Systemic Primary; CDSP) böbrek, kalp, lenfosit ve fibroblastlarda defektif olması sonucu ortaya çıkar. (93,94).

SLC22A5 gen defekti varlığında karnitinin hücre içine alınmasında sorun olduğu ve hücre içindeki karnitin seviyesinde düşüklük olduğu gösterilmiştir (95). Primer sistemik karnitin eksikliklerinde, renal ve hepatik karnitin sentezinde defekt olabileceği gibi; renal fanconi sendromu benzeri bir tablo ile karnitin membran taşıma protein eksikliği nedeniyle renal kayıp ile de kan karnitin düzeyinde düşüş olmaktadır (11,93). Primer sistemik karnitin eksikliğinde genetik analizde olguların %70 inde SLC22A5 mutasyonu gösterilebilir (96). SLC22A5 geninde homozigot mutasyon olanlarda heterozigotlara göre kan serbest karnitin düzeylerinin anlamlı oranda düşük olduğu gösterilmiş ve homozigot mutasyon doğrudan fenotip olarak düşük kan karnitin seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (95). Dokuz yaşındaki bir Türk çocuğun anne ve babasında saptanmayıp hastada ve kız kardeşinde SCL22A5 geninde OCTN2 proteinini kodladığı bilinen 3 mutant varyantın (rs2631365, rs274558, rs274557) dışında karnitin uptake defekti yapabilecek yeni bir mutant varyantı (c.1427T>G →p.Leu476Arg) gösterilmiştir (97). Yunanistan'dan bildirilen bir homozigot missense c.1319C>T (P.Th440Met) mutasyona sahip olguda ise ilk kez kardiyomiyopati fenotipi saptanmıştır (98).

Primer sistemik karnitin defekti halinde, kan karnitin düzeyi normal değerlerin %5'inin altına düşebilir. En sık rastlanan tablo hızlı gelişen metabolik dekompanseasyon ve kardiyak ve/veya miyopatik dekompanseasyondur (97). Düşük kan karnitin seviyeleri nedeniyle karaciğere pasif difüzyon ile geçişi azalır ve karaciğerde ketogenez bozulur (99). Ketogenezin bozulması ile Reye benzeri akut hepatik ensefalopati tablosu gözlenebilir (11). Erken süt çocukluğu döneminde hipoketotik hipoglisemi atakları, geç süt çocukluğu ve erken oyun çocukluğu döneminde ise dilate kardiyomiyopati (DKM) ve ciddi büyüme geriliğine neden olur(99,100). Serebral infarktüs ve hipoglisemilerle provake olan miyopatiler gözlenebilir. Sistemik karnitin eksikliğinin ortalama semptom ortaya çıkış süresi 9 yaş civarındadır(11).

Primer karnitin eksikliği, bebeklik döneminden erişkin yaşa kadar değişik klinik bulgularla kendini gösterebilir.

Klinik fenotipleri(101);

- **İnfantın metabolik (hepatik) dekompanseasyonu**
- Miyopati ve kardiyomiyopati ile seyreden **çocukluk çağı formu**

- Yorgunlukla seyreden ve ya bazen kardiak tutulum gösteren **erişkin formu**
- **Gebelikte indüklenen form**

İnfantil tipi 3 ay-2 yaş arası çocuklarda açlık, üst solunum yolu ya da gastroenterit benzeri genel enfeksiyonlarla tekiklenebilen metabolik dekompanseasyon atakları şeklinde ilk klinik bulguları verir. Zayıf emme, irritabilite, letarji ile başvurulabilirler (94). İnfant hafif düzeyde hipotonik olabilir, fizik muayenede hepatomegali saptanabilir. Reye benzeri ensefalopati tablosu ile seyreder. Laboratuvarında yüksek amonyak seviyeleri, hipoketotik hipoglisemi, artmış karaciğer enzim düzeyi ve plazma, kas, karaciğer, kalp dokusunda azalmış karnitin seviyeleri gözlenir. Kriz anında serum total ve serbest karnitin seviyesi düşük saptanır. Açık karnitin profili, tüm açık değerleri düşük saptanabileceğinden ayırıcı tanıda yardımcı olmayacaktır. Karnitin eksikliğine bağlı metabolik krizlerin tedavisinde; normal glukoz konsantrasyonunu sağlamak için %10'luk dekstrozu mayi ve hastada karnitin eksikliği biliniyorsa intravenöz (IV) L-karnitin desteği verilmelidir (93,100). Günlük oral L-karnitin desteğinin 100- 400 mg/kg/gün 3-4 dozda gibi yüksek dozlarda kullanılması ve organ hasarı başlamadan eksikliğin yerine konması önerilmektedir(94,99). Glukoz infüzyon hızı, sadece kan glukoz seviyesine dayanarak ayarlanırsa, dokulardaki glikojen deposu azalmış olduğundan karbohidrat ihtiyacı yeterince karşılanmış olmaz (100).

Çocukluk çağı formunda miyopati, güçsüzlük, kaba motor gelişimde gerilik ve dilate kardiomyopati gözlenir ve genelde 2-4 yaşlar arasında tanı alabilir. Miyotonik formda klinikte hipotoni, dilate kardiomyopati, iskelet kaslarının zayıflığı beklenir (94). Laboratuvarında artmış serum kreatinin değeri tanıda yardımcıdır. Ketoasidoz genelde gözlenmez. Tanı konamaz ise hastalar aritmi, kalp yetmezliği veya ani ölüm ile kaybedilebilir. Serum ve dokularda karnitin seviyesi düşük saptanabilir. Karnitinin renal tübuler reabsorpsiyonu bozulmuş olmasına rağmen; idrarın gaz-kitle kromatografisi ile analizinde dikarboksilik asidüri gösterilemeyebilir (93). Tanı için kas biopsisi gereklidir. Kas lifleri içinde lipid damlacıkları Oil Red O, Sudan Black ve Nile Blue boyaları ile gösterilebilir. Kas biopsisinde internal nükleuslar, kas liflerinin yapısal değişiklikleri, endomiyel bağ dokusunda artış ve yer yer dejenerasyon gösterilir. Tanı anından itibaren oral L-

karnitinin 100 mg/kg/gün dozda verilmesinin yanı sıra prednizolon tedavisine de dramatik yanıt alındığını bildiren olgu sunumları mevcuttur (93,99).

Erişkin formları asemptomatik seyredebilir. Pek çokerişkin tip karnitin eksikliği olan hasta; çocuk sahibi olduktan sonra, çocuklarına uygulanan yenidoğan taramalarında düşük karnitin seviyesi saptanması üzerine yapılan incelemelerde tanı alır (94). Gebelikte artan enerji tüketimi ile ilişkili olarak **gebelikle indüklenen formu** görülebilir. L-karnitin plasentadan bebeğe fizyolojik olarak geçebilir. Gebelik sırasında kan karnitin düzeyinin gebe olmayan kontrollere göre daha düşük saptanmasına neden olabilir (94). Gebelikte düşük karnitin seviyeleri nedeniyle doğum sonrası bebeklerde de karnitin seviyeleri düşük saptanabilir (100).

Yenidoğan döneminde tandem mass spektrofotometrik yöntemle serbest karnitin düzeyi taranmaktadır. Taramalarda çok düşük serbest karnitin seviyeleri saptanması halinde ilgili hastalarda ileri tetkik olarak serbest karnitin, açıl karnitin ve total karnitin düzeylerine bakılarak primer sistemik karnitin eksikliği tanısı konulabilir (94).

2.5.3.2. Primer Miyopatik Karnitin Eksiklikleri

Sistemik karnitin eksiklerine benzer şekilde kas karnitin düzeyi düşüktür ancak serum karnitin düzeyi normaldir. Henüz etyolojisi açıklanamamış olsa da serum karnitinin genetik defekt nedeniyle kas dokusuna geçişinde sorun mevcuttur. Sistemik metabolik kriz gözlenmez ve daha çok yaşamın 2-3. dekadında kas ile ilgili problemlerle kendini gösterir. Yavaş seyirli progres sergiler (11).

Klinik olarak proksimal ekstremiteelerde, gövde ve yüzde progresif güçsüzlük ile kaslarda fluktuasyon gözlenir. Kas tonusunda azalma ve atrofi ile birlikte, derin tendon refleksleri de azalmış olabilir. Tanısal olarak iskelet kasında karnitin düzeyi çok düşüktür. Değişken serum karnitin düzeyi vardır; genelde normal veya normale yakın düzeydedir, plazma karnitin ester düzeyleri normaldir. Karaciğer ve kalp kasında karnitin düzeyi normaldir. Değişken serum kreatinin kinaz (CK) düzeyi saptanabilir. Biopsisinde elektron mikroskopide miyopatik değişiklikler gözlenir. Tedavisinde oral L-karnitin desteği 2-6 gr/gün önerilir. Ancak tedaviye yanıt primer sistemik karnitin eksikliği kadar etkin olmamaktadır (93,100).

2.5.3.3.Sekonder Karnitin Eksiklikleri

Karnitinin dokulara alım ve kullanımıyla ilgili genetik zeminli eksiklikleri olduğu gibi pek çok akkiz nedenlerle de eksiklikleri gözlenebilir. Sekonder eksiklikler daha çok artmış idrar atılımı ile karakterizedir. Tübüler reabsorbiyonda hasar ve açıl karnitin düzeyinde artışa neden olabilecek herhangi bir süreçte; idrarda serbest karnitin atılımı artar (102).

Karnitin metabolizmasının önemli basamağı olan böbreklerde gelişebilecek her türlü hasar sekonder eksiklere neden olabilir. Tübülopati ile karakterize renal fankoni sendromuna neden olabilecek tüm genetik ve kazanılmış nedenlerde (Lowe sendromu, sistinosiz) artmış renal karnitin kaybı nedeniyle sekonder eksiklik görülür (93).

Renal kayıpların yanında, kronik hemodiyaliz hastalarında renal sentezin bozulması, diyetle yetersiz L-karnitin alımı ve diyalizattan kayıp gerekçesiyle plazma ve doku düzeyinde karnitin eksikliği oluşabilir. Herbir kronik hemodiyaliz epizodu plazma karnitin düzeyinde progresif düşüşe neden olmakla birlikte; dokularda da orta ve uzun zincir açıl-karnitin birikimine neden olmaktadır (103). Diyaliz sonrası L-karnitin desteğinin gelişebilecek miyopatileri önlediği, egzersiz kapasitesini arttırdığı, eritropoetin dirençli anemileri ve azalmış kardiyak performansı düzelttiği bilinmektedir (102).

Foster ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel bir modelde, hipertansif farelerde üriner L-karnitin atılımının %150 artmış olduğu gösterilmiştir (104). Hipertansif hastalarda da idrarla karnitin kaybının fazla olduğu gösterilmiştir (105). Kepka ve arkadaşları tarafından 112 hipertansif çocuk ve adolesanda yapılan prospektif çalışmada; ambulatuvar kan basıncı ölçümü (ABPM) ile tanısı onaylanmış hasta grubunda üriner total ve serbest karnitin ekskresyonları kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Ayrıca sistolik kan basıncı yükseklikleri ile serbest karnitin/kreatinin, total karnitin/kreatinin, serum ürik asit ve serum kolestrol seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (104).Hipertansif erişkin hastalarda L-karnitin desteğinin kan basıncı düşüşü sağlayabilmek adına faydalı olabileceği belirtilmiştir (106).

Karnitin biyosentezi için gereken lizin amino asidinin artmış itrahi sonucu (lizinurik protein intoleransında) karnitin sentezi etkilendiği için, sekonder

yetmezliğine neden olabilmektedir (100). Amino asidopatilerde (propiyonik asidemi, metilmalonik asidüri, isovalerik asidüri, metilglutaronik asidüri, glutarik asidüri tip I gibi) ve üre siklüs defektlerinde de karnitin eksiklikleri gözlenmektedir (100).

Uzamış açlık ve tip I diabetes mellituslu çocuk hastalarda serum total ve serbest karnitin düzeyi düşük, AC/AForanı saptanmıştır (107). Bazı ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak (valproat, zidovudin, pivampisilin, emetin, siklosporin gibi) farklı mekanizmalarla sekonder karnitin eksikliği gelişebilir (100,102). Valproik asidin böbreklerden karnitin atılımını arttığı ve zidovudinin mitokondrial bozukluklara neden olarak kullanımını azalttığı doğal olarak hücresele düzeyde eksiklik oluşturduğu bilinen mekanizmalar arasındadır (100).

Selimoğlu ve arkadaşları sirozlu Türk çocuklarında; serum karnitin seviyelerini kronik karaciğer hastalarına ve sağlıklı çocuklara oranla anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (108). Baran ve arkadaşları ise erişkinlerde kronik hepatit B ve C ye bağlı sirotik hastalarda Selimoğlu ve arkadaşlarından farklı olarak kan karnitin seviyelerini yüksek saptanmışlar. Sirozun son evrelerinde (Child C ve sonrası) kan karnitin düzeylerinde bir miktar düşüş gözlenirse de hasta grubunda kontrol grubuna göre yine de yüksekliğin sebat ettiği görülmüş. Kan karnitin seviyesindeki bu yükseklik, olası kas yıkımı ya da safra asitleri ile bilirubinin tübüler reabsiyon için karnitin ile yarışması ile açıklanmıştır (109). Kronik karaciğer ve sirozlu hastalarda kan karnitin düzeyleri değişiklik göstermekle birlikte; hastaneye yatışı gerektiren ileri düzeyde siroz hastalarında diyet ile yetersiz alım, karaciğerde sentez kapasitesinin bozulmuş olması ve sentez için gerekli olacak lizin ve methionin aminoasitlerinin yetersiz alımı nedeniyle karnitin eksikliği gözlenebilir (102). Hepatik ensefalopatili hastalarda hiperamonnemiye bağlı serebral bulgulara asetil-L-karnitin desteğinin olumlu sonuçları bilinmektedir (85,102).

Karnitinin gastrointestinal sistemdeki rolü Crohn hastalığı üzerinden karnitin transporter gen OCTN1 (SLC22A4) ve OCTN2 (SLC22A5) mutasyonu ile açıklanmaktadır (110). Karnitinin neonatal farelerde intestinal gelişim ve diferansiyasyonu sağladığı ve eksikliğinde enterositlerin apoptozisinin, villus atrofisinin ve traktusta inflamasyonun arttığı gösterilmiştir (111).

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ve yenidoğan respiratuvar distress sendromu kan karnitin düzeyinin düşük saptandığı diğer nedenler arasındadır (112).

Persistan astımlı Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada; astım atakları sırasında serum karnitin düzeyinde düşüklük gözlenmiştir. Ratlarla yapılan deneysel astım modelinde karnitin tedavisi ile bronkokonstrüksiyonun düzelebildiği ve artan Lokotrien E4 (LTE4) seviyeleri sayesinde bronşiyal inflamasyonun azaldığı gösterilmiş ve anti-inflamatuvar etkisi üzerinde durulmuştur (112).

L-karnitin düşüklüğü ile bazı nörolojik tablolar arasındaki ilişkiyle ilgili kanıtlar mevcuttur. L-karnitin desteği sonrası ratlarda beyin korteksinde, hipokampuste ve stratum tabakasında dopamin seviyesinde artış saptanmıştır (113). Lizozomal depo hastalıklarından olan, çocukluk çağında semptomları başlayan nörodejenertif bir hastalık olan nöronal seroid lipofusinozun tedavisinde ve Alzheimer hastalığında mevcut oksidatif strese karşı asetil-L-karnitin desteğinin olumlu etkileri mevcuttur (102). Otizmlı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre plazma poliansature yağ asidi ve serum karnitin düzeylerinde düşüklük saptanmıştır (114).

2.5.4. Karnitinle İlişkili Diğer Genetik Bozukluklar

Karnitin palmitoiltransferaz I (CPT I) enzimi yağ asidi oksidasyonu için hız kısıtlayıcı enzimdir. Mitokondri dış membranında bulunan bu enzim sayesinde serbest karnitindenakarnitin üretilir ve uzun zincirli yağ asidinin mitokondri içine transportu sağlanır (82). CPT I enziminin bilinen 3 farklı izotipi vardır ve her geçen gün farklı alt tipleri keşfedilmektedir (115). Son yıllarda yapılan çalışmalarda; çeşitli kanser türlerinde, farklı kanser dokularında farklı izotiplerdeki CPT I enziminin aşırı eksprese olduğu; dolayısıyla kanserli hücrenin artmış metabolizma hızı için yüksek oranda yağ asidi oksidasyonunu bu yollar sayesinde temin ettiği gösterilmiştir (86).

Karnitin yolağındaki bir diğer enzim olan CPT II mitokondri iç zarında yer alıp, yağ açıl-KoA molekülünün rejenerasyonunu katalizler. Böylece yağ asidi mitokondri iç membranına aktif şekilde taşınmış olur (82). CPT II enzim eksikliği genelde klinik olarak benign seyirlidir. Ancak, infantil ve perinatal formu mutli organ tutulumu ile fatal seyredebilir. Miyalji ve miyoglobinüri gözlenebilir (102).

2.5.5. Karnitin – Hematoloji

Palmitik asid derivesi olan karnitin eksikliğinde eritrosit membran destabilizasyonu gelişebilmekte, eritrositlerde sodyum-potasyum pompa fonksiyonunda değişiklikler olabilmekte ve eritrosit yarı ömrü azalabilmektedir. Karnitin myeloid ve monositer hücrelerin farklılaşmasına da etki etmektedir (116).

2.5.6.Karnitin – Onkoloji

Malign hastalıklarda karnitin sistemi tümöral ve non-tümöral dokularda anormal ekspresyon göstermektedir. Melanoma, akciğer kanseri, kolorektal kanser, kronik miyeloid lösemi, serviks karsinomu gibi pek çok malign hastalıkta karnitin transporter OCTN2 kanser hücrelerinde yüksek oranda eksprese olmaktadır. Bunun yanısıra anormal plazma AC/AF oranı görülebilmektedir. Dismetabolik sendrom olarak tanımlanan tablo hakim olmaktadır (116).

Bu hastalıklarda kullanılan kemoterapötik ilaçlar nedeniyle de kan karnitin düzeyleri azalabilmekte ve detoksifikasyon basamakları etkilenebilmektedir. Kemoterapötiklerden ifosamid kloroasetil-KoA oluşumu aracılığıyla etki eder. Kloroasetil-KoA ya karnitin bağlanarak klor-asetil-karnitin kompleksi oluşur ve detoksifikasyon adımı olarak bu kompleks idrar ile atıldığı için sekonder karnitin eksikliği oluşur. Sisplatin, böbrek tübül hasarı oluşturarak karnitin filtrasyonunun artmasına neden olur, böylece böbreklerden kaybı artar (116,117).Sisplatinin reproduktif sistem üzerine etkileri, DNA hasarı oluşturarak, proliferatif üreme hücrelerine hasarı üzerinden açıklanmıştır (118).Ayrıca sisplatin serum testosteron seviyesini düşürüp, testislerde apopitotik hızı arttırmaktadır (119).Karnitinin spermatogenez, sperm maturasyonu, aktivitesi ve motilitesi açısından öneminin 2000’li yıllarda gösterilmiş olması üzerine, yakın dönemde fareler üzerinde yapılan çalışmada, sisplatin etkisi ile gelişen sperm kalitesinde, aktivitesinde ve serum testosteron seviyesinde azalmada, L- karnitin desteği sonrası anlamlı artış sağlandığı gösterilmiştir(119,120,121). Etoposidin hOCTN2 (insan OCTN2) kanalını inhibe ettiği ve inhibisyon sonrası üriner karnitin atılımının farelerde 1,5 kat, pediatrik kanser hastalarında 2,4 kat arttığı gösterilmiştir (122).Antrasiklin grubu bir kemoterapötik olan doksorubisinin geri dönüşümlü akut kardiyotoksik etkisi ritim bozukluğudur. Kümülatif doz bağımlı kardiyak etkisi ise kardiyomiyopati ve

tedaviden bir müddet sonra gözlenen konjestif kalp yetmezliğidir. Doksorubisin nedeniyle oluşan serbest radikaller, antrasiklin ve Fe⁺³ ile kompleks oluşumuna yol açarlar. Oluşan bu kompleksler aracılığıyla lipid peroksidasyonu gelişir ve mitokondriye Ca alımı kısıtlanmış olur (7). Doksorubisin ayrıca kalp dokusunda karnitin konsantrasyonunu azaltarak etki etmektedir. Böylece serbest yağ asidi, karnitin fosfat oksidasyonu, protein sentezi ve oksijen alımı azalır (116). Çocuklarda kanser tedavisinde kümülatif doz 300 mg/m² üzerine çıktığında EKO bulguları olarak sol ventrikül çapında artış ile sistolik, diyastolik fonksiyonlarda bozulma gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada mevcut EKO bulguları ile istatistiksel anlamlılıktailişki gösterilemese de serum L-karnitin düzeylerinde düşüş gözleendiği rapor edilmiştir (7).

Erişkin kanser hastalarında yapılan L-karnitin supplemantasyonun çalışıldığı bir Faz I-II klinik çalışmada, destek öncesinde çalışma popülasyonunda %76 gibi literatüre göre yüksek oranda karnitin eksikliği bildirilmiştir. Bu hastalarda L-karnitin desteği sonrası, kan düzeylerinde hedeflenen artış gözlenmiştir(8).

Daha önceki verilerden farklı olarak Amerika'da iki farklı merkezden 67 pediatrik onkoloji hastasında tedavi sonrasında bakılan serbest karnitin ve total karnitin düzeyleri tanı anında bakılanlara oranla anlamlı derecede yüksek saptanmış. Tedavi sonrası gözlenen bu yüksekliğin olası kan dolaşımına dokulardan salınımı ve kemoterapi ile karnitin metabolizmasının etkilenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (123). ALL'li çocuklarda BFM-ALL protokolü uygulanırken tedavinin 4 farklı aşamasında hastalardan kan karnitin düzeyi çalışılmış ve lösemili çocuk hastalarda tedavi süresince serum serbest ve total karnitin düzeylerinde, tedaviye başlanmadan önceki seviyeye göre anlamlı düşüş tespit edilmiş ve tedavi sonlandırıldıktan sonra ise kan karnitin seviyelerinin normale döndüğü saptanmıştır. Tüm fazlarda AC/AF oranında değişiklik olmadığı görülmüş, tanı anında hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek karnitin düzeyleri tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile hastalar arasında tedavi süresince ve tedavi bitiminden hemen sonra karnitin düzeyleri arasında farklılık saptanmaz iken; hasta grubunun tedavi sonlandıktan yıllar sonraki kontrollerinde yine anlamlı derecede yüksek karnitin düzeyleri saptanmış. Hasta grubunda tüm safhalarda karnitin düzeyine etki edebilecek vücut kitle indeksi (VKI), VKI z-skoru, kilo z-skoru ve boy z-skoru ile

ilişki saptanmamış. Hastalar protokole göre belirlenen risk grupları açısından incelendiğinde, risk grupları ile serum karnitin düzeyleri arasında anlamlı sonuç saptanmamış, ancak yüksek riskli grupta açıl/serbest karnitin oranı yüksek saptanmış. Tüm fazlarda cinsiyet açısından karnitin profilleri karşılaştırılmış, tanı anında ve tedavisinin 1.yılında açıl / serbest karnitin oranlarına cinsiyetler arasında farklılık gözlenmiş (9).

Endo ve arkadaşları tarafından yapılan baş boyun kanseri olan ve sisplatin içeren kemoterapi verilen erişkin hastalarda karnitin düzeylerinin kanser ilişkili yorgunlukla korelasyonu gösterilmiştir (117).Yüz kırk iki pediatrik kanser hastası ile yapılan bir çalışmada %20 oranında karnitin eksikliği saptandığı bildirilmiştir. Tedavisi devam eden ve tedavisi tamamlanmış hasta grupları arasında karnitin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, farklılık olduğu gösterilmiştir (124).

2.5.7.Kanser Hastalarında Karnitin Desteği

Kanserin karnitin sistemi üzerine olan etkileri ve klinik çalışmalarda kanser hastalarında sekonder karnitin eksiklikleri gösterildikçe, destek amaçlı erişkin kanser hastalarında kullanımı denenmiştir. Erişkin son dönem malign hastalık saptanmış olan 12 hasta ile yapılmış prospektif çalışmadan L-karnitin desteği ile yorgunluk skalası (*multidimensional fatigue symptom inventory-short form*) skorlarında gerileme ve semptomatik olarak hastalarda aşama kaydedildiği gözlenmiş, L-karnitin desteği ile kilo açısından değişiklik saptanmasa da iştah artışı kaydedilmiştir (125).

Daha çok sayıda erişkin kanserli hasta ile yapılan faz I-II çalışmada 38 hastanın 29'unda (%76), literatüre göre yüksek oranda karnitin eksikliği saptanmış ve bu hastaların 27'sinden bilgilendirilmiş hasta onamı alınabildikten sonra; 21'i kemoterapi devam ederken L-karnitin destek programını tamamlayabilmiş. Onyediyen hastada serum karnitin düzeyleri yükselirken 4 hastada desteğe rağmen karnitin eksikliği persistan seyretmiş. L-karnitin desteğine yanıt alınan hastalarda yorgunluk, uyku ve mood ile ilişkili semptomlarda düzelme saptanmış, iştah artışının anlamlı olduğu gözlenmiş. İlgili çalışma sonucunda Cruciani ve arkadaşları tarafından erişkin kanserli hastalarda 3000 mg/gün L-karnitini tolere edilebilir güvenli doz olarak önerilmiştir (8).

Kanser kaşeksi ilişkisi ile ilgili olarak yapılmış, 332 erişkin kanser hastasının dahil edildiği randomize kontrollü Faz III çalışmada, kaşeksi/anoreksiyi önlemek amaçlı 5 farklı supplemantasyon kombini verilmiş; L-karnitini de içeren (medoksipro-gesteron asetat ya da megestrol asetat, EPA ile zenginleştirilmiş nutrisyonel destek, L-karnitin ve talidomid) kombine nutrisyon desteğinin, performans kapasitesini ve yorgunluk seviyesini düzelttiği gösterilmiştir (126). Benzer şekilde yine erişkin kanser hastalarında L-karnitin, selekoksib (COX-2 inhibitörü) ve megestrol asetat kombinasyon desteklerinin, hastaların günlük fiziksel aktivite kapasitesinde artış, kaşeksi bulgularında azalma ve fonksiyonel kapasitelerinde artış sağladığı gösterilmiştir (127). Erişkinlerde kanser kaşeksi için L-karnitin diğer ek destekler ile birlikte verilmesi konusunda öneriler artmaktadır (128-130).

3.MATERYAL VE METOT

3.1.Çalışma Populasyonu

Kasım 2015-Ocak 2017 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Onkoloji Kliniği ve Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü'ne başvuran sitomorfolojik, immünohistokimyasal ve akım sitometrik çalışmalar ile akut lenfoblastik lösemi tanısı alan 28 hasta (Grup I) ve Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Polikliniği'ne sağlık kontrolleri için başvuran 30 sağlıklı çocuk (grup II) ile Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Onkoloji Polikliniği'nde tedavi sonrası izlemde olan (tedavi kesiminden sonra en az 6 ay geçmiş olan) 13 ALL'li çocuk (Grup III) dahil edildi.

ALL tanısı Wright boyası ile boyanmış kemik iliği aspirasyon yaymalarının hematolog ya da onkolog tarafından değerlendirilmesi, immünohistokimyasal boyamalar ve kemik iliğinden yapılan immünofenotiplendirme ile kondu. Hücre yüzey antijenleri geniş bir antikor paneli kullanılarak standart indirekt immüno floresans assay ile belirlendi. Sitogenetik ve moleküler genetik tetkikler yapıldı. ALL tanısı konan tüm hastalara lökosit sayıları $50000/\text{mm}^3$ ün altında ise tanı anında, üstünde ise lökosit sayısı $50000/\text{mm}^3$ ün altına indirildiğinde LP yapıldı. Travmatik olmayan LP de BOS hücre sayısı $>5/\text{mm}^3$ ve BOS yaymasında hücrelerin çoğunluğunu blastlar oluşturuyor ise, travmatik LP olduğunda eğer $\text{RBC}/\text{WBC} \leq 100/1$ ve hücre sayısı $> 5/\text{mm}^3$ ise ve yaymada hücre çoğunluğu blast ise ya da BOS yaymasında blast yüzdesi $>$ periferik kan blast yüzdesi ise SSS tutulumu kabul edildi. $\text{RBC}/\text{WBC} >100/1$ ve hücre sayısı $> 5/\text{mm}^3$ olan hastalara ise SSS tutulumu kabul edilmemekle birlikte indüksiyon tedavisi sırasında ek 2 doz intratekal üçlü tedavi verildi. Başka bir nedene bağlı olmayan kraniyal sinir felci olanlar (BOS ında hücre olmasa ya da BT/MRI tetkiklerinde patolojik bir lezyon olmasa da) ve nörolojik muayenesinde patoloji olması nedeni ile yapılan kraniyal görüntüleme intraserebral infiltrasyon saptanan olgular da SSS tutulumu pozitif kabul edildi. Klinik ve laboratuvar

bulguları ile BFM ALL 2009 protokolüne göre risk grupları belirlenerek tedavilerine başlandı.

GrupI'deki hastalardan tanı anında, Blok IA sonunda, Blok IB sonunda ve protokol M+HR1 Blok sonunda, Grup 2 ve Grup 3'teki çocuklardan 1 kez kan karnitin düzey analizi için kan örneği alındı ve eş zamanlı yorgunluk skalası uygulandı. Karnitin analizleri Düzen Laboratuvarları/Ankara'da çalışıldı. Kan karnitin düzeyi ile eş zamanlı olarak hemogram, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve kreatin kinaz düzeyleri çalışıldı. Hastaların boy ve kiloları çalışma başında ve GrupI'de tüm tedavi bloklarının sonunda ölçülerek VKI, boy z skorları ve kilo z skorları saptandı.

Çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurul 2015- 144-30/12 sayılı karar gereği onayı alınarak yapıldı. Onam belgesinin kopyası EK 1 de sunulmuştur. Tüm hasta ve kontrol gruplarında ailelerden yazılı onam alınarak çalışmaya dahil edildi.

3.2.Kan Karnitin Düzey Analizi

3.2.1.Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Çalışma gruplarından serbest ve total karnitin analizleri için düz tüpe 2 cc periferik kan ve açıl karnitin analizleri için heparinli tüpe 3 cc periferik kan alındı. Kan örneği temini sonrasında 30 dakika içerisinde kanlar santrifüj edilerek serum ve plazma bölümleri ayrıldı. Ayrılan serum ve plazma kısımları ayrı ayrı endorf tüplerinde analize kadar -20° C de saklandı. Örnekler analiz yapılacak olan laboratuvara soğuk zincir eşliğinde 30 günde bir iletildi.

3.2.2.Total Karnitin Analizi

Total karnitin analizi için -20° C de saklanan örnekler ve reaktifler; çalışma öncesinde oda sıcaklığına getirildi.

Aşağıdaki işlemler sırasıyla uygulandı:

-Ependorf tüplere örnekler pipetlendi.Internal Standart pipetlendi.1,0M KOH çözeltisi pipetlendi.Kısa karıştırıldı.Etüvde 60°C de 15 dakika inkübe edildi.Reaksiyon 1M HCl çözeltisi ile durduruldu.Kısa karıştırıldı.Beş dakika Stanrifüj edildi.Üst fazdan 20µl alınır ve yeni ependorf tüplere pipetlendi.Internal Standart pipetlendi.Kısa karıştırıldı.On dakika ultrasonik banyoda sonike edildi.Beş dakika Stanrifüj edildi.Üst faz distile su ile 1/5 oranında dilüe olacak şekilde vial içerisinde karıştırıldı.Waters marka, LC-MS/MS (Liquid chromatography mass spectrometry) cihazında okutuldu. Standartlara göre yapılan kalibrasyon sonucunda total sonuçları kantitatif olarak değerlendirildi(131,132).

3.2.3.Serbest Karnitin Analizi

Serbest karnitin analizi için -20°C de saklanan örnekler ve reaktifler; çalışma öncesinde oda sıcaklığına getirildi.

Aşağıdaki işlemler sırasıyla uygulandı:

-Ependorf tüplere örnekler pipetlendi.Internal Standart pipetlendi.Kısa karıştırıldı.10 dakika ultrasonik banyoda sonike edildi.5 dakika sanrifüj edildi.Üst faz distile su ile 1/5 oranında dilüe olacak şekilde vial içerisinde karıştırıldı.Waters marka, LC-MS/MS (Liquid chromatography mass spectrometry) cihazında okutuldu. Standartlara göre yapılan kalibrasyon sonucunda total karnitin sonuçları kantitatif olarak değerlendirildi(130,131).

3.2.4.Açıl Karnitin Profili Analizi

Açilkarnitin kantitatif metodu için -20°C de saklanan örnekler ve reaktifler; çalışma öncesinde oda sıcaklığına getirildi.

Aşağıdaki işlemler sırasıyla uygulandı;

-Ependorf tüplere Internal Standart pipetlendi.Örnek pipetlendi.Kısa karıştırıldı.Asetonitril pipetlendi.İki dakika karıştırıldı.Stanrifüj edildi.Üst faz cam konik tüplere alındı.Tüpler azot gazı altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı.Butanol-HCl çözeltisi pipetlendi.İki dakika karıştırıldı.Etüvde 60°C de 15 dakika inkübe edildi.Tüpler

azot gazı altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı.Asetonitril:Distile su (9:1 v/v) ile çözüldü ve viallere alındı.Waters marka, Xevo TQS LC-MS/MS (Liquid chromatography mass spectrometry) cihazında okutuldu. Standartlara göre yapılan kalibrasyon sonucunda açilkarnitin sonuçları kantitatif olarak değerlendirildi(130-131). Hastalardan açil karnitin profili olarak C0, C2, C3, C4, C5, C6, C8, C10, C12, C14, C16, C18 çalışıldı.

3.3.Çocuklarda Kansere Bağlı Yorgunluk Skalasının Uygulanması

Çalışmaya alınan tüm çocuklara karnitin analizi için örnek alımı ile eş zamanlı olarak çocukluk çağı yorgunluk skalası uygulandı. Kreatif yazarından yazılı izin alındıktan sonra; İngilizce metinli skalalar Türkçe'ye yeminli tercüman aracılığıyla çevirildi. Elde edilen skalalar 2 farklı onkoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Elde edilen skalalar ayrıca orjinal skalayı 2005 yılında Türkiye'de yaptıkları çalışmada kullanan Ekti ve arkadaşlarının uyguladığı Türkçe versiyon ile de karşılaştırıldı. Tam uyum gözlenen skalalar küçük bir pilot çalışma sonucunda aileler ve hastalar tarafından anlaşılmayan noktalar düzeltildikten sonra uygulandı.

Çocukluk çağı yorgunluk skalasının ebeveyn formu (FS-P); tüm çalışma grubundaki çocukların bakımlarını üstlenen ve son 7 gün içerisindeki durumunu izleyen ebeveynlere uygulandı. Yedi -12 yaş grubu için uygulanan skala (FS-C) ve 13-18 yaş grubu için uygulanan skala (FS-A) hastalara yardımcı sağlık personeli gözetiminde uygulandı. FS-P 17 sorudan, FS-C 14 sorudan ve FS-A 13 sorudan oluşmaktaydı. Skalalarda 5'li Likert skorlaması kullanıldı. Toplam skorlar ebeveynlere yöneltilen FS-P skalasında 17-85 arasında, 7-12 yaş grubuna yöneltilen FS-C skalasında skorlar 14-70 aralığında; 13-18 yaş grubuna yöneltilen FS-A skalasında skorlar 13-65 arasında dağılım göstermekteydi. En düşük skor alan hastalar yorgunluk düzeyi en düşük; yüksek skor alan hastaların yorgunluk düzeyi en yüksek olacak şekilde analizler değerlendirildi. Ekte skalaların orijinal İngilizce ve Türkçe formlar verilmektedir.

3.4. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma, ortanca, minimum ve maximum değerler kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare ve Fisher Kesin Ki-kare testleri ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlanıyorsa iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç grubun karşılaştırılmasında ise parametrik test varsayımları yerine geliyorsa tek yönlü varyans analizi (ANOVA), gelmiyorsa Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında fark bulunduğu grupların ikişerli karşılaştırılması çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Tukey Testi ile, Kruskal-Wallis varyans analizinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması ise Dunn testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren tekrarlı ölçümler için zamana göre değişimler tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile, normal dağılım göstermeyenlerde Friedman testi ile analiz edildi. Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi sonucu anlamlı bulunduğu zamanların ikişerli karşılaştırılması Bonferroni testi ile, Friedman testinde alt grupların ikişerli karşılaştırılması Dunn testi ile yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişki parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Pearson korelasyon analizi ile sağlanmıyorsa Spearman korelasyon analizi ile incelendi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 28 yeni tanı almış ALL hastası (Grup I), 30 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak (Grup II) ve ALL tedavisi en az 6 ay önce sona ermiş remisyonda 13 çocuk (Grup III) olmak üzere toplamda 71 çocuk dahil edildi. Tüm olguların median yaşı 103 ay idi ve yaşlar 25-240 ay arasında dağılım göstermekteydi. Grup I'de median yaş 71.5 ay (min -max 34-200 ay), Grup II'de median yaş 109.5 ay (min -max 25-196 ay) ve Grup III'de median yaş 116 ay (min -max 83-240 ay) idi. Gruplar arasında yaş bakımından farklılık saptanmadı ($p=0.220$).

Tüm çalışma grubunun 31'i kız (%43.7), 40'ı (%56.3) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet bakımından farklılık gözlenmedi ($p=0.261$). Hasta gruplarının yaşları, cinsiyet dağılımları tablo 6' de verilmektedir.

Kilo, kilo z skorları, boy, boy z skorları ve vücut kütle indeks detayları tablo 6'da verilmiştir. Kilo açısından değerlendirildiklerinde, Grup I ile Grup II, Grup II ile Grup III benzerlik göstermekle birlikte ($p>0.050$), Grup I ve Grup III arasında kiloları açısından farklılık gözlendi ($p= 0.016$), ancak kilo z skorları bakımından hasta grupları arasında istatistiksel anlamlılıkta fark saptanmadı ($p=0.095$). Gruplar arasında boy ve boy z skorları bakımından da farklılık görülmedi ($p= 0.392$, $p=0.196$).

VKI açısından değerlendirildiklerinde gruplar arasında istatistiksel farklılık gözlendi ($p=0.027$). Grup I ile II ve Grup II ile Grup III arasında farklılık saptanmazken ($p>0.050$), Grup I ile Grup III arasında farklılık gözlendi ($p= 0.009$).

Tablo 6. Tüm Grupların Demografik Özellikleri

	Grup I n=28		Grup II n=30		Grup III n=13		p
Yaş (ortanca, ay) (min-max)	71.5 (34-200)		109.5 (25-196)		116.0 (83-240)		0.220
Cins	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	0.261
Kız	9	32.1	16	53.3	6	46.2	
Erkek	19	69.9	14	46.7	7	53.8	
Boy (cm, median) (min- max)	120.0 (90-182)		131.5 (86-177)		131.0 (115-179.0)		0.392
Boy z skorlar	0.15 ± 0.97 (-1.82 -2.19)		0.58 ± 0.91 (-0.77 -3.07)		-0.06 ± 0.93 (-2.03 -1.15)		0.196
Kilo (kg, median) (min- max)	20.0 (12.8-74.0)		29.5 (12.0-72.0)		31.0 (20.0-84.0)		0.039
Kilo z skorları	0.13 ± 1.27 (-1.33 – 4.0)		0.43 ± 0.91 (-1.67- 2.61)		0.66 ± 1.01 (-0.69 – 3.10)		0.095
VKI (median) (min- max)	16.59 (9.73-24.91)		16.73 (13.08-24.91)		18.62 (14.61-26.22)		0.027

Kilo z skorlarının Grup I’de tedavi süresince değişimleri tablo 7’de verilmektedir. Grup I’de hastaların tedavi süresince her blok sonunda hesaplanan kilo z skorları değişimleri istatistiksel olarak anlamlı oranda farklı saptandı (**p=0.033**). Hastaların kilo z skorları değişimindeki mevcut farklılığın tanı anı ile Blok IA sonundaki değişimden (**p=0.002**) ve sonrasında Blok IA sonu ile IB sonu arasındaki değişimden (**p= 0.006**) kaynaklandığı görüldü. En düşük kilo z skoru Blok IA sonunda elde edildi.

Tablo 7. Grup I’de Kilo z Skorları ve Vücut Kitle İndekslerinin Tedavi Süresince Değişimi

	Tanı Anında	Blok IA sonu	Blok IB sonu	Protokol M +HR1 sonu
VKİ				
Ortalama ± SD	16.75 ± 3.19	15.91 ± 2.73	16.68 ± 2.85	16.40 ± 2.2
Min – Max	9.73 - 24.91	9.73 - 22.34	10.0 - 22.8	13.2 - 19.8
n	28	28	26	21
Kilo z Skoru				
Ortalama ± SD	0.13 ± 1.27	-0.24 ± 1.02	0.011 ± 0.95	-0.085 ± 0.86
Min- Max	-1.33 – 4.0	-1.86 -2.3	-1.38 – 2.23	-1.33 – 1.70

Grup I’de tedavi süresince VKİ değişimleri tablo 7’de verilmektedir. Hastaların tedavi süresince her blok sonunda hesaplanan VKİ değişimlerinin anlamlı olduğu görüldü (**p=0.009**). VKİ değişimlerindeki mevcut farklılığın tanı anı ile Blok IA sonundaki farkın (**p=0.008**) ve sonrasında Blok IA sonu ile IB sonu ve Protokol M sonu arasındaki farkların anlamlı olması (**p=0.012, p=0.041**) ile ilişkili olduğu tespit edildi. En düşük VKİ’nin Blok IA sonundaki değer olduğu görüldü.

4.1.Grup I’de Hastaların Başvuru Yakınmaları

Grup I’de hastaların başvuru anında ortalama semptom süresi 15.96 ±18.34 gün idi. Geliş yakınmaları açısından değerlendirildiğinde 22’sinin (%78.57) birden fazla yakınma, 6’sının (%21.42) tek yakınma ile başvurduğu görüldü. Başvuru anındaki en sık yakınmaların ateş, halsizlik/yorgunluk ve kas/kemik/eklem ağrıları olduğu tespit edildi. Başvuru anındaki sıklık sırasına göre başvuru yakınmaları ve oranları tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Grup I’de Hastalarının Başvuru Yakınmaları

Yakınma	Yeni Tanı ALL n (%)
Ateş	9 (32.1)
Halsizlik	9 (32.1)
Kas – Eklem – Kemik Ağrısı	9 (32.1)
Solukluk	6 (21.4)
GİS yakınmaları	6 (21.4)
Döküntü – Morluk	5(17.9)
Kilo Kaybı	4(14.3)
ÜSYE yakınmaları	4(14.3)
Kanama	2(7.1)
İştahsızlık	2(7.1)
Göğüs Ağrısı	2(7.1)
Gece Terlemesi	1(3.6)
Boyunda şişlik fark edilmesi	1(3.6)
Yutma Güçlüğü	1(3.6)

4.2.Grup I’de Hastalarının Fizik Muayene Bulguları

Grup I’de hastaların başvuru anında fizik muayene bulguları arasında patolojik boyutta lenfadenopati olması (n=14, %50) en sık bulgu iken; priapizm, onikomikoz, strabismus nadir gözlenen fizik muayene bulguları arasında idi. Tablo9’da tüm geliş fizik muayene bulguları görülme sıklığına göre özetlenmiştir.

Tablo 9. Grup I’de Hastalarının Başvuru Anında Fizik Muayene Bulguları

Fizik Muayene Bulgusu	Yeni Tanı ALL n (%)
Lenfadenopati	14 (50)
Splenomegali (yaş grubuna göre)	11(39.3)
Hepatomegali(yaş grubuna göre)	9 (32.1)
Solukluk	7 (25.9)
Eklem -Kemik patolojisi	6 (21.4)
Peteşi -Ekimoz-Kanama	4 (14.3)
Ateş	2 (7.1)
Üfürüm, taşikardi	2 (7.1)
Onikomikoz	1 (3.6)
Strabismus	1 (3.6)
Preseptal selülit	1 (3.6)
Priapizm	1 (3.6)

4.3. Grup I'de Hastalarının Başvuru Anında Laboratuvar Bulguları

Grup I'in tanı anındaki laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımlarında hastaların 27'sinde (%96) yaş grubuna göre anemi, 12'sinde (%42) lökopeni (4000/mm³altında) mm, 6'sında 20,000/mm³ ve üzerinde lökosit sayısı, 3'ünde 50,000/mm³ ve üzerinde lökosit sayısı, 2'sinde 100,000/mm³ ve üzerinde lökosit sayısı ve 7'sinde (%25) 20,000 mm³/dl'nin altında trombosit sayısı saptandı. Tüm gruplarda ilk değerlendirme esnasındaki tam kan sayımı dağılımları tablo 10'da verilmektedir.

Tablo 10. Tüm Gruplarda İlk Değerlendirme Esnasındaki Tam Kan Sayımı Dağılımları

	Grup I n=28	Grup II n=30	Grup III n=13
Hemoglobin gr/dl			
Median (min – max)	7.7 (3.9-13.4)	12.3 (10.2-13.9)	12.9 (11.9-15.4)
Hemotokrit %			
Median (min – max)	22.8 (7.3-40.6)	37.9 (31.4-43.5)	39.1 (36.7-48.5)
Lökosit sayısı mm³/dl			
Median (min- max)	6,150 (900-583,000)	7,550 (5,200-13,600)	7,300 (3,900-11,100)
Trombosit sayısı mm³/dl			
Median (min- max)	43,500 (4,000-414,000)	344,000 (238,000-510,000)	255,000 (96,000-345,000)

Hastalarının beyin omurilik sıvı (BOS) bulguları normaldi. Yeni tanı ALL' li grupta hastaların immünofenotipik sınıflandırılmasında 26'sı (%92.9) pre -B ALL, 1'i (%3.6) T hücreli ALL ve 1'i (%3.6) matür B hücreli ALL olarak değerlendirildi. Karyotip analizi yapılan 23 hastanın 3'ünde hipodiploidi, 2'sinde hiperdiploidi saptandı. Moleküler genetik incelemelerde t(9;22), t(1;19), t(4;11), 11q23 pozitifliği saptanan hasta yoktu. Dört hastada t(12;21)pozitifliği,1 hastada monozomi 7 pozitifliği saptandı. İki hastada TPMT *1/*1 pozitifliği, 2 hastada WT1 pozitifliği, 1 hastada zayıf WT1 pozitifliği, 1 hastada TPMT*1/*3C, 1 hastada Ig H ekspresyon pozitifliği saptandı.

Hastalar BFM ALL 2009 tedavi protokolünün risk sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde 2 hasta (%3.5) düşük risk grubu (SR), 15 hasta (%53) orta risk grubu (IR) ve 11 hasta (%39.3) yüksek risk grubu (HR) olarak kabul edildi. Rölaps olan bir hasta düşük risk grubunda idi. Ölen 2 hastadan biri IR, diğeri HR grubundaydı. Yüksek risk grubunda olan 3 hastaya kök hücre nakli yapıldı.

Çalışmada sadece 2 olgudan oluşan düşük risk (SR) grubu, orta risk grubu (IR) ile birleştirilerek, yüksek risk grubundaki (HR) hastalar ile yaş, cinsiyet ve semptom süreleri açısından karşılaştırıldı. Elde edilen veriler tablo 11’de özetlenmiştir. Her iki grup arasında cinsiyet, yaş, semptom süresi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yüksek riskli ALL hastalarının grubunda 8. gün periferik kanda mutlak blast sayısı (ABS) 1000 hücre /mm³ üzerinde olan hasta sayısı anlamlı şekilde yüksek saptandı (**p=0.016**). Ayrıca 15. gün kemik iliği değerlendirilmesinde M3 kemik iliği oranı HR grubunda SR+IR grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı (**p=0.005**). Otuz üçüncü gün kemik iliği değerlendirilmesinde HR grubundaki hastalarda remisyon oranı diğer gruba oranla anlamlı oranda düşük çıktı (**p=0.006**).

Tablo 11. Risk Gruplarına Göre ALL Hasta Özelliklerinin Dağılımları

	Risk Grubu		p değeri
	SR + IR n=17	HR n=11	
Cinsiyet			
Kız	5 (%29.4)	4 (%34.6)	1.000
Erkek	12 (%70.6)	7 (%63.6)	
Yaş (median ay) (min-max ay)	67 (38- 197)	76 (34-200)	0.517
Semptom süresi ort (gün)	17.35 ± 21.1	13.82 ± 12.96	0.926
8. gün ABS 1000 altında 1000 üzerinde	17 (%100) 0 (%0)	7 (%63.6) 4 (%36.4)	0.016
15. gün Kemik İliği Değerlendirilmesi M1 kemik iliği M2 Kemik İliği M3 Kemik İliği Hiposellüler	5(%29.4) 8(%47.1) 2(%11.8) 2(%11.1)	0 3(%27.3) 8(%72.7) 0	0.005
33. gün Kemik İliği Değerlendirilmesi Remisyonunda olan Remisyonunda olmayan	16(%100) 0	6(%54.5) 5(%45.5)	0.006

4.4.Karnitin Sonuçları

Tüm grupların serbest karnitin, total karnitin, açıl karnitin toplamları, AC/AF oranları ve ortalamaları tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Grupların Tedavi Bloklarına Göre Her İki Cinste Serbest Karnitin, Total Karnitin ve Açıl Karnitin Düzeyleri ve AC/AF oranları

	Total Karnitin µmol/L (ort ± SD) (min – max)	Serbest Karnitin µmol/L (ort ± SD) (min – max)	Açıl Karnitin µmol/L (ort ± SD) (min – max)	AC/AF oranı
Grup I- Tanı Anında ort	55.44 ± 18.53 (32.79-116.92)	45.53 ± 12.18 (31.08-84.38)	6.10 ± 3.21 (3.09 – 14.80)	0.13 ± 0.066
Kız n= 8	59.17 ± 21.16	49.58 ± 16.49	6.72 ± 3.43	0.14 ± 0.065
Erkek n= 19	53.88 ± 17.69	43.83 ± 9.90	5.84 ± 3.18	0.12 ± 0.067
p değeri	0.515	0.418	0.449	0.333
Grup I- Blok IA Sonu ort	47.52 ± 19.80 (15.68 – 105.56)	40.60 ± 18.90 (10.3 – 97.87)	6.61 ± 4.67 (1.74 -26.09)	0.15 ± 0.089
Kız n=9	49.05 ± 25.15	43.49 ± 23.83	7.48 ± 7.28	0.16 ± 0.100
Erkek n= 18	46.75 ± 17.33	39.16 ± 16.51	6.18 ± 2.79	0.15 ± 0.086
p değeri	0.940	1.000	0.820	0.940
Grup I- Blok IB Sonu ort	28.62 ± 11.96 (11.1- 63.15)	23.53 ± 9.29 (8.11- 50.39)	4.63 ± 4.56 (1.03 -18.43)	0.16 ± 0.104
Kız n=9	28.11 ± 16.48	22.31 ± 12.48	4.68 ± 5.44	0.16 ± 0.096
Erkek n=17	28.90 ± 9.35	24.18 ± 7.47	4.61 ± 4.21	0.16 ± 0.111
p değeri	0.458	0.241	0.792	1.000
Grup I- Protokol M + HR1 Blok Sonu ort	37.86 ± 11.86 (18.43-64.56)	31.10 ± 10.26 (14.42- 58.20)	5.68 ± 2.75 (1.45- 11.73)	0.20 ± 0.111
Kız n=7	29.81 ± 7.3	25.37 ± 7.38	4.06 ± 2.06	0.17 ± 0.076
Erkek n=13	42.20 ± 11.74	34.18 ± 10.49	6.55 ± 2.73	0.22 ± 0.126
p değeri	0.030	0.067	0.046	0.485
Grup II - ort	46.25 ± 9.4 (26.85- 63.39)	30.19 ± 8.59 (19.12 – 56.21)	6,36 ± 2,65 (2,54-12,33)	0.19 ± 0.096
Kız n=16	47.06 ± 9.63	29.78 ± 9.66	5.73 ± 2.19	0.16 ± 0.071
Erkek n=14	45.32 ± 9.39	30.65 ± 7.50	7.08 ± 3.02	0.21 ± 0,115
p değeri	0.621	0.448	0.377	0.313
Grup III - ort	49.92 ± 8.80 (31.7-61.21)	39.59 ± 7.49 (24.04 – 47.65)	⑤	⑤
Kız n=6	50.07 ± 12.20	37.73 ± 8.39		

Erkek n=7	49.79 ± 5.56	41.4 ± 6.88		
p değeri	0.836	0.366		

© Tedavisi sona eren ALL hastalarından (Grup III) açıl karnitin düzeyleri çalışılmadı.

*p değerleri cinsiyetler arasında istatistiksel farkı

4.4.1.Yeni Tanı Alan ALL Grubu (Grup I) Kan Karnitin Sonuçları

Total karnitin düzeyleri yaş gruplarının referans aralıklarına göre değerlendirildiğinde; tanı anında hastaların %7.4'ünde düşüklük saptandı. Bu oranın Blok IA sonunda %25.92'ye ve Blok IB sonunda %65.4'e yükseldiği tespit edildi. Yaşa göre referans değerler dikkate alındığında; protokol M+HR1 blok sonunda total karnitin değerlerindeki düşüklüğün %45'e gerilediği gözlemlendi. Bloklar arasında referans değerlerine göre en fazla oranla düşüklük Blok IB sonunda gözlemlendi.

Serbest karnitin düzeyleri yaş grubu referans aralıklarına göre tanı anında düşüklük saptanmaz iken; Blok IA sonunda hastaların %18.5'inde ve Blok IB sonunda hastaların %46.6'sında düşüklük tespit edildi. Serbest karnitin düzeyinde düşüklük, protokol M + HR1 blok sonunda %18'e gerilediği görüldü. Bloklar arasında referans değerlerine göre en fazla düşüklük Blok IB sonunda gözlemlendi.

4.4.1.1.Tanı Anında

Yeni tanı alan ALL hastalarının tanı anında total karnitin düzeylerinin ortalaması $55.44 \pm 18.53 \mu\text{mol/L}$, serbest karnitin düzeylerinin ortalaması $45.53 \pm 12.18 \mu\text{mol/L}$, açıl karnitin ortalamaları 6.10 ± 3.21 ve AC/AF oranı 0.13 ± 0.06 saptandı. Tanı anında Grup I'deki hastaların total karnitin düzeyleri bakımından kontrol grubu ile arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.177$). Serbest karnitin düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.001$). Açıl karnitin ortalamaları bakımından Grup I ile Grup II arasında fark saptanmaz iken ($p=0.224$) ve AC/AF oranı Grup I de Grup II ye göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.007$).

Grup I'deki hastalar risk gruplarına göre karnitin düzeyleri açısından değerlendirilmelerinde SR+IR grubundaki hastaların total ve serbest karnitin ortalamaları; HR grubunun ortalamalarına göre yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p= 0.342$, $p=0.342$). Tanı anındaki açıl karnitin düzeyleri ve AC/AF oranları açısından risk grupları arasında istatistiksel farklılık

saptanmadı ($p=0.368$, $p=0.680$). Grup I'de blok sonlarında risk gruplarına göre karnitin değerlerinin dağılımı aşağıda tablo 13'de verilmiştir.

4.4.1.2. Blok IA Sonu

Remisyon induksiyon tedavisinin IA bloğu sonunda Grup I'de hastaların total karnitin düzeylerinin ortalaması 47.52 ± 19.80 $\mu\text{mol/L}$, serbest karnitin düzeylerinin ortalaması 40.60 ± 18.9 $\mu\text{mol/L}$ ve açıl karnitin düzeylerinin ortalamaları 6.61 ± 4.67 ve AC/AF oranı 0.15 ± 0.089 saptandı. Grup II ile karşılaştırıldığında total karnitin düzeyleri arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p= 0.763$), ancak serbest karnitin düzeyi Grup II'ye göre anlamlı yüksek saptandı (**$p=0.020$**). Gruplar arasında açıl karnitin ve AC/AF oranında Blok IA sonunda farklılık saptanmadı ($p=0.924$, $p= 0.169$).

Risk grupları karnitin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde Blok IA sonunda SR+ IR grubu ile HR grubu arasında total ve serbest karnitin düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p=0.863$, $p=0.824$). Açıl karnitin düzeyleri ve AC/AF oranları açısından da risk grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.264$, $p=0.570$). Grup I'de blok sonlarında risk gruplarına göre karnitin değerlerinin dağılımı aşağıda tablo 13'de verilmiştir.

4.4.1.3. Blok IB Sonu

Remisyon induksiyon tedavisinin IB bloğunun sonunda Grup I'de hastaların total karnitin seviyesi ortalaması 28.62 ± 11.96 $\mu\text{mol/L}$, serbest karnitin ortalaması 23.53 ± 9.29 $\mu\text{mol/L}$ ve açıl karnitin ortalaması 4.63 ± 4.56 ve AC/AF oranı 0.16 ± 0.104 saptandı. Grup II ile karşılaştırıldığında total ve serbest karnitin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük tespit edildi (**$p < 0.001$, $p= 0.006$**). Açıl karnitin ortalamalarında da Grup II'ye göre anlamlı düşüklük saptandı (**$p=0.001$** , ancak AC/AF oranı açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=1.000$)).

Risk grupları karnitin düzeyleri açısından değerlendirildiğinde Blok IB sonunda total karnitin, serbest karnitin ortalamalarının HR grubunda SR+IR grubuna göre yüksek olduğu gözlemlense de istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.660$, $p=0.776$).

Açıl karnitin düzeyleri ve AC/AF oranları açısından risk grupları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=1.000$, $p=0.551$). Grup I'de blok sonlarında risk gruplarına göre karnitin değerlerinin dağılımı aşağıda tablo 13'de verilmiştir.

4.4.1.4. Protokol M + HR1 Blok Sonu

SR+IR gruplarındaki hastaların konsolidasyon tedavisinin (M blok) sonunda ve HR grubundaki hastaların ilk HR bloğu sonunda (HR1) bakılan karnitin düzeyleri bu fazda karşılaştırıldı. Grup I'de hastaların total karnitin düzeylerinin ortalaması 37.86 ± 11.86 $\mu\text{mol/L}$, serbest karnitin düzeylerinin ortalaması 31.10 ± 10.26 $\mu\text{mol/L}$ ve açıl karnitin ortalaması 5.68 ± 2.75 ve AC/AF oranı 0.20 ± 0.111 saptandı. Bu fazdaki tüm hastaların (SR+ IR+ HR) genel ortalaması Grup II ile karşılaştırıldığında total karnitin düzeyindeki düşüklük anlamlı bulundu ($p= 0.008$). Serbest karnitin düzeyinde kontrol grubu ile fark saptanmadı ($p=0.843$). Protokol M+HR1 Blok sonunda açıl karnitin ortalaması ve AC/AF oranı yeni tanı alan ALL hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.417$, $p=0,607$).

Risk gruplarına göre tedavi rejimlerinde ilaç dozları ve sayısı açısından farklılık olan bu fazda; karnitin düzeyleri bakımından Protokol M+HR1 Blok sonunda SR ve IR grubu ile HR grubu arasında total karnitin, serbest karnitin, açıl karnitin düzeyleri ve AC/AF oranlarında istatistiksel anlamlılıkta farklılık saptanmadı ($p=0.438$, $p=0.438$, $p=0.817$, $p=0.241$). Grup I'de blok sonlarında risk gruplarına göre karnitin değerlerinin dağılımı aşağıda tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Grup I'de Blok Sonlarında Risk Gruplarına Göre Karnitin Değerlerinin Dağılımı

	Total Karnitin $\mu\text{mol/L}$ (ort \pm SD)	Serbest Karnitin $\mu\text{mol/L}$ (ort \pm SD)	Açıl Karnitin $\mu\text{mol/L}$ (ort \pm SD)	AC/AF oranı
TanıAnında				
SR+IR grubu	54.36 \pm 19.07	43.44 \pm 10.50	5.83 \pm 3.45	0.12 \pm 0.072
HR grubu	57.02 \pm 18.50	48.57 \pm 14.24	6.49 \pm 2.96	0.13 \pm 0.060
p değeri	0.342	0.342	0.368	0.680
Blok IA Sonu				
SR+IR grubu	46.96 \pm 15.66	39.83 \pm 13.56	5.52 \pm 2.72	0.15 \pm 0.092
HR grubu	48.48 \pm 26.37	41.9 \pm 26.5	8.47 \pm 6.61	0.17 \pm 0.086
p değeri	0.863	0.824	0.264	0.570
Blok IB Sonu				
SR+IR grubu	27.03 \pm 10.39	22.43 \pm 8.35	4.52 \pm 4.35	0.15 \pm 0.116
HR grubu	31.16 \pm 14.35	25.30 \pm 10.86	4,81 \pm 5.12	0.16 \pm 0.087
p değeri	0.660	0.776	1.000	0.551
Protokol M+HR1 Blok Sonu				
SR+IR grubu	36.73 \pm 12.41	29.53 \pm 9.9	5.86 \pm 2.98	0.22 \pm 0.113
HR grubu	39.98 \pm 11.36	34.02 \pm 11.06	5.33 \pm 2.44	0.17 \pm 0.109
p değeri	0.438	0.438	0.817	0.241

4.4.2.Kontrol Grubunun (Grup II) Kan Karnitin Sonuçları

Grup II'de total karnitin seviyelerinin ortalaması $46.25 \pm 9.4 \mu\text{mol/L}$, serbest karnitin ortalaması $30.19 \pm 8.59 \mu\text{mol/L}$, açıl karnitin ortalamaları 6.36 ± 2.65 ve AC/AF oranı 0.19 ± 0.096 saptandı. Total karnitin düzeyleri yaş grubu referans aralıklarına göre incelendiğinde sadece 1 hastada (%3.33) düşüklük saptandı. Serbest karnitin düzeylerinde ise 5 hastada referans değere göre düşüklük (%16.66) saptandı, diğerleri normal aralıktaydı. Yaş grubuna göre serbest karnitin düşüklüğü olan 4 hastanın total karnitin değeri referans aralıkları içinde saptandı. Referans değerlerine göre kontrol grubundan serbest ve total karnitin değerlerinde yükseklik saptanmadı.

4.4.3.Tedavisi Tamamlanmış ALL Hastalarının (Grup III) Kan Karnitin Sonuçları

Grup III'de olan 13 hastanın total karnitin düzeylerinin ortalaması 49.92 ± 8.88 $\mu\text{mol/L}$, serbest karnitin düzeylerinin ortalaması 39.59 ± 17.49 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Grup III ile Grup II arasında total karnitin bakımından farklılık saptanmadı; ancak serbest karnitin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (**p=0.001**).

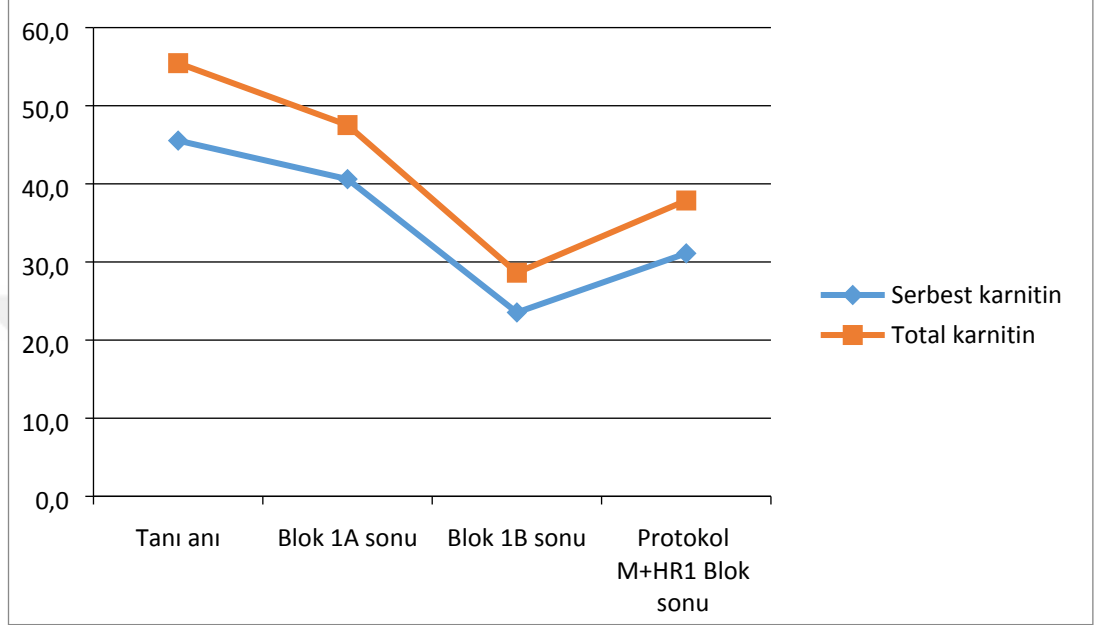
Grup I ile Grup III arasında total karnitin ve serbest karnitin bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.170$, $p=0.177$). Serbest ve total karnitin yaş grubu referans aralıklarına göre tüm hastaların (n:13, %100) normal değerlerde olduğu görüldü.

4.4.4.Grup I'de Tüm Tedavi Bloklarının Sonlarında Total ve Serbest Karnitin Düzeylerindeki Değişimlerin Karşılaştırılması

Grup I'de tedavi protokolü boyunca serbest karnitin değerlerinin tedavi blokları sonlarındaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.001**). Blok sonlarında serbest karnitin düzeylerindeki değişimler ikili olarak karşılaştırıldığında; tanı anı ile Blok IB arasındaki değişim (**p=0.000**), Blok IA ile Blok IB arasındaki değişim (**p=0.000**), Blok IB ile protokol M+HR1 blok sonu arasındaki değişim (**p=0.015**), tanı anı ile protokol M+HR1 blok sonu arasındaki değişim (**p=0.009**) anlamlı saptandı.

Grup I'de tedavi protokolü boyunca total karnitin değerlerinin tedavi blokları sonlarındaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.003**). Blok sonu değerlendirmelerindeki değişimler ikili olarak karşılaştırıldığında; tanı anı ile Blok IB arasında değişim (**p=0.000**), Blok IA sonu ile Blok IB sonu arasında değişim (**p=0.001**), Blok IB sonu ile protokol M + HR1 blok sonu değişim (**p=0.015**), tanı anı ile protokol M + HR1 blok sonu arasındaki değişim (**p=0.009**) anlamlı saptandı. Tüm değişimler Grafik 2 'de görülmektedir.

Grafik 2:Grup I'de Serbest Ve Total Karnitin Blok Sonlarındaki Değişim Paterni



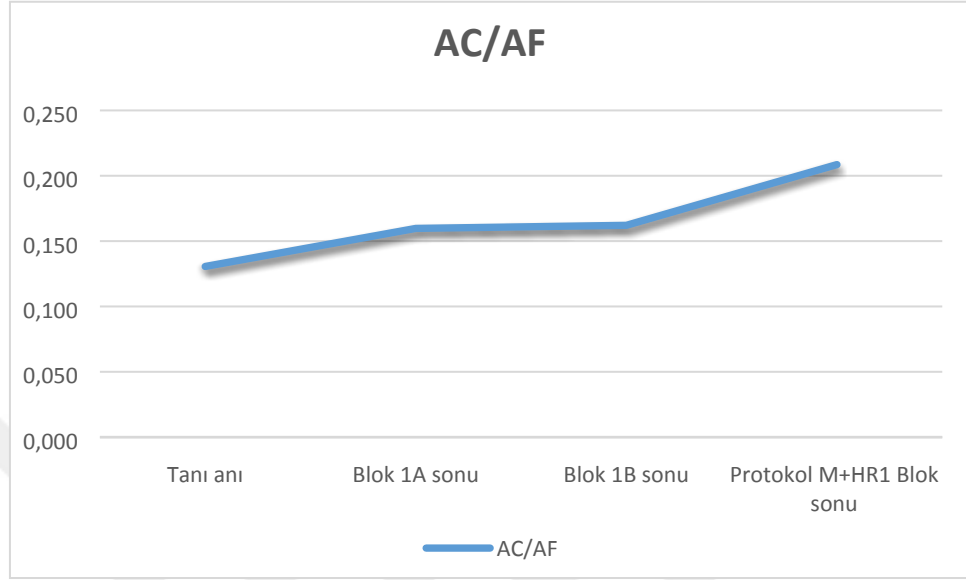
4.4.5.Grup I'de Tüm Tedavi Bloklarının Sonlarında Açıl Karnitin Değişimlerin Karşılaştırılması

Grup I'de açıl karnitin toplamlarının blok sonlarındaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.601$).

4.4.6.Grup I'de Tüm Tedavi Bloklarının Sonlarında AC/AF Oranlarının Değişimlerin Karşılaştırılması

AC/AF oranlarının blok sonlarındaki değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$). Bu farklılığın tanı anı ile protokol M+HR1 blok sonundaki farklılıktan kaynaklandığı görüldü ($p=0.007$). AC/AF oranlarının blok sonlarındaki değişim paterni grafik 3'de verilmiştir.

Grafik3:Grup I'de AC/AF Oranın Sonlarındaki Değişim Paterni



4.4.7.Kan Karnitin Düzeylerinin CRP ile İlişkisi

Grup I'de tanı anında ve tedavi bloklarının sonlarında kan karnitin düzeyi analizi ile eş zamanlı C-Reaktif Protein (CRP) düzeyi analizi yapıldı ve CRP pozitif kabul edilen hastalarla negatif olan hastalar arasında karnitin düzeyleri açısından farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

4.4.8.GIS Komplikasyonları ve Kan Karnitin Düzeyleri ile İlişkisi

Grup I'de bloklar boyunca hastalarda gelişen gastrointestinal sistem komplikasyonları (mukozit, oral aft, diyare, karın ağrısı, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu) kaydedildi. GIS komplikasyonların varlığı ile kan karnitin düzeyleri karşılaştırıldığında blok sonlarında serbest ve total karnitin düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p> 0.05$).

4.4.9.Kreatinin Kinaz (CK) Değerleri ile Kan Karnitin Düzeyi İlişkisi

Grup I’de hastaların tedavi blokları sonundaki kreatinin kinaz (CK) ve kan karnitin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

4.4.10.Vitamin B12 Düzeyi ve Kan Karnitin Düzeyleri İlişkisi

Grup I’de hastaların tanı anında bakılan vitamin B12 düzeyleri ile serbest ve total karnitin arasındaki korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

4.5.Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası Sonuçları

4.5.1.Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası, Ebeveyn Değerlendirmesi (FS-P)

Tüm çalışma grupları kapsamında; ebeveynlere uygulanan çocukluk çağı yorgunluk skalalarının değerlendirilmelerinde Grup I’in skor ortalaması 46.46 ± 10.54 , Grup II’nin 42.17 ± 8.28 ve Grup III’ün 35.77 ± 9.31 olarak saptandı. Üç grubun FS-P skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p=0.005$), bu farkın Grup I ile Grup III ($p=0.001$) ve Grup II ile Grup III arasında ($p=0.045$) olduğu saptandı. Grup I’de skorlar kontrol grubuna göre belirgin yüksek olsa da farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.087$). Ebeveyn yorgunluk skalasının (FS-P) skorlarının gruplara göre dağılımı tablo 14’de verilmiştir.

Grup I’de FS-P tanı anı skorları ile hastaların cinsiyetleri ve yaşları arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$, $p>0.05$). FS-P skorlarının tedavi zamanları boyunca değişimlerinde de istatistiksel anlamlılıkta fark gözlenmedi ($p=0.227$). Tedavi bloklarına göre skorlardaki değişimler tablo 14’de sunulmuştur.

Tablo 14. Ebeveyn Yorgunluk Skalasının (FS-P) Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı

Gruplar	FS-P Skorları
Grup I -Tanı Anı ortalamalar \pm sd min – max n	46.46 \pm 10.54 26-66 28
Grup II ortalamaları \pm sd min – max n	42.17 \pm 8.28 24-58 30
Grup III ortalamaları \pm sd min – max n	35.77 \pm 9.31 24-58 13

Ebeveyn skalalarının skorları risk grupları açısından karşılaştırıldığında yüksek risk grubunda tanı anında ve protokol M+ HR1 Blok sonunda daha yüksek skorlar olduğu görüldü (**p=0.034**, **p=0.025**) Hastaların risk gruplarına göre ebeveyn skorlarının ortalamaları Tablo 15’de verilmiştir.

Tablo 15. FS-P Skorlarının Risk Gruplarına Göre Dağılımı

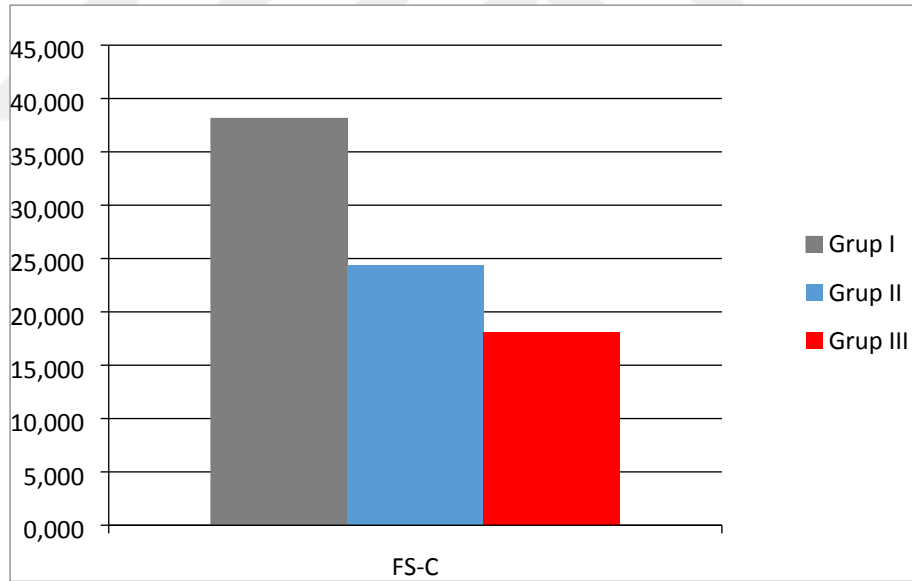
FS-P Skorlar	TanıAnında	Blok IA Sonu	Blok IB Sonu	Protokol M +HR1 Blok Sonu
SR +IR grubu	43.12 \pm 8.47	41.94 \pm 8.54	40.56 \pm 11.3	41.28 \pm 5.78
HRgrubu	51.64 \pm 11.7	46.63 \pm 9.54	47.3 \pm 8.98	52.28 \pm 10.4
p değeri	0.034	0.187	0.077	0.025

Grup I’deki hastaların blok sonlarındaki FS-P skorları, Grup II’nin FS-P skorları ile karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı.

4.5.2.Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası, 7-12 Yaş Çocuk Grubu (FS-C)

7-12 yaş grubundaki çocuklara uygulanan, kendilerini değerlendirdikleri çocukluk çağı yorgunluk skalalarının (FS-C) değerlendirmelerinde Grup I'in skor ortalaması 38.14 ± 13.24 ortanca skor 41, grup II skor ortalaması 24.35 ± 6.30 , ortanca skor 23, grup III'ün skor ortalaması 18.12 ± 2.53 , ortanca skor 18 olarak saptandı. Üç grup arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p=0 < 0.001$). İkili karşılaştırmalarda Grup I'in skorlarının Grup II ve Grup III'e göre anlamlı yüksek ($p=0.020$, $p=0.001$) ve Grup III'ün skorlarının Grup II'ye göre anlamlı düşük ($p=0.002$) olduğu görüldü. 7-12 yaş grubuna uygulanan FS-C skorlarının gruplara göre dağılımı grafik 4'de gösterilmiştir.

Grafik4. FS- C Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı



Grup I'deki hastaların tanı anı ve tedavi bloklarının sonunda FS-C skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.311$).

Grup I'in blok sonlarındaki FS-C skorları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Blok IA sonu skorunun kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p=0.020$) olduğu görüldü. Blok IB ve Protokol M+HR1 Blok sonu skorlarında kontrol grubu ile farklılık gözlenmedi ($p=0.312$, $p=0.622$).

4.5.3.Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası, 13-18 Yaş Çocuk Grubu, (FS-A)

Grup I'in tanı anı FS-A skor ortalaması 31.83 ± 6.96 ortanca skor 30.5, Grup II'nin skor ortalaması 24.66 ± 6.94 ortanca skor 24.5 saptandı. Grup III'te bu yaş grubunda sadece 1 hasta olduğu için istatistiksel değerlendirmeye katılmadı. Grup I ve Grup II'nin FS-A skorları arasında farklılık saptanmadı ($p=0.180$).

Grup I'de blok sonlarındaki FS-A skorları kontrol grubununkilerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup I'de tanı anı ve blok sonlarındaki FS-A skorları karşılaştırıldığında da farklılık saptanmadı ($p=0.692$). Zamanlara göre skorlardaki değişimler tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16. FS-P, FS-C, FS-A Skorlarının Tedavi Blokları Sonu Zamanla Değişimi

	Tanı Anında	Blok IA Sonu	Blok IB Sonu	Protokol M +HR1Blok Sonu
FS-P Ebeveyn versiyonu				
Ortalama \pm SD	46.46 ± 10.546	43.78 ± 9.08	43.15 ± 10.85	44.95 ± 9.10
Min – Max	26-66	31-62	21-69	32-65
n	28	28	26	21
FS-C 7-12 yaş çocuk grubu				
Ortalama \pm SD	38.14 ± 13.24	36.7 ± 11.08	25.33 ± 4.08	26 ± 6.81
Ortanca	41	39	24.5	23.0
Min -Max	21-55	19-49	21-32	20-36
n	7	7	6	5
FS-A 13-18 yaş adolesan grubu				
Ortalama \pm SD)	31.83 ± 6.96	28.83 ± 11.6	32.2 ± 12.31	25.2 ± 7.94
Ortanca	30.5	28.5	28.0	24.0
Min -Max	25-42	15-42	18-47	15-35
n	6	6	5	5

4.5.4.Grup I'de Hastaların Hemogram Değerlerindeki Değişimlerin FS-P Skorları ile Korelasyonu

Grup I'de FS-P skorları ile hemogramlar arasında korelasyon incelendiğinde; tanı anındaki hemogram ile tanı anındaki FS-P skorları arasında negatif yönlü, zayıf bir korelasyon gözlemlendi ($r=-0.250$, $p=0.036$). Diğer blok sonlarında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

4.5.5.Tedavi Blokları Süresince Kan Karnitin Değerlerindeki Değişimler ve Yorgunluk Skorları ile Korelasyonu

Grup I'de tedavi blokları sonlarında bakılan kan serbest karnitin, total karnitin düzeylerinin sonuçları ile eş zamanlı uygulanan FS-P skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmadı($p>0.05$). Tüm zamanlarda AC/AF oranları ile yorgunluk skorları arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında en sık görülen malign hastalık olan akut lösemilerde kür oranları arttıkça, hastalarda tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra yaşam kalitelerini etkileyen durumlar, önemli birer sorun olarak görülmeye ve araştırma konusu olmaya başlamıştır.

Çocukluk çağı lösemilerinde en sık karşılaşılan semptomlar arasında yorgunluk, halsizlik, çabuk yorulma, efor dispnesi, kanamalar, ateş ve enfeksiyon bulguları sayılabilir (31). En sık bulgulardan olan yorgunluk, son yıllarda diğer kanser türleri ile birlikte lösemili hastalarda da önemli araştırma konularından birisidir. Kanserli çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda yorgunluk daha çok ebeveynlerin ve profesyonel sağlık çalışanlarının görüşleri alınarak tarif edilmektedir ve kansere bağlı yorgunluk özellikle çocukların bakımından sorumlu ebeveynlerin en fazla tarif ettiği bulgulardandır (65,66). Gibson ve arkadaşlarının İngiltere genelinde 20 merkezi kapsayan kanserli çocuk hastalarla yaptıkları çalışmada; ebeveynlerin %57'sinin çocuklarının haftada en az bir kez yorgunluktan yakındıklarını ve sağlık profesyonellerinin de takip ettikleri hastalarının %56'sının yorgunluğa dair bulgular sergilediklerini söylediği bildirilmiş ve çocukların yaşadığı, kansere bağlı yorgunluğun, belirgin bir problem olduğu kanısına varılmış (133). Kanada'da yapılan bir başka çalışmada da benzer şekilde ebeveynlerin %80 gibi yüksek oranlarda çocuklarında kanser ilişkili yorgunluk yaşadıklarını bildirdiği görülmüştür (65). Yılmaz ve arkadaşlarının kanserli Türk çocuklarının ebeveynleri ile yaptıkları çalışmada %49 ile yorgunluk en yüksek oranda karşılaşılan sorun olarak bildirilmiştir (66). Yorgunluk bizim çalışmamızda da başvuru anında %32 ile en sık görülen yakınmalardan birisi olmuştur (72).

Çocuklarda kanser ilişkili yorgunluğun değerlendirilmesi amaçlı Hinds ve Hockenberry tarafından geliştirilen yorgunluk skalası; kanser tedavisi alan çocuklarda gözlenen kanser ilişkili yorgunluk için özgül tasarlanmış; subjektif, çocuk

ve ergenlikteki hastanın kendisinin yanıtlanmasına olanak sağlayan, kısa, basit; ayrıca duygusal, fiziksel, zihinsel durumları da sorgulayabilmesi adına çok yönlü geliştirilmiş ilk çocuk skalasıdır (65). Bu ölçek Çin, Tayvan, Yunanistan ve Brazilya'da yerel dillere çevrilmiş; geçerliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (77). Türkiye' de de Genç ve arkadaşları tarafından Türkçe versiyonu İzmir'de 60 pediatrik kanser hastasına ve bakımlarını yürüten annelerine uygulanarak geçerliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (Cronbach α indeks 0,87 saptanmış) (79).

Yan Ho ve arkadaşları lösemi-lenfoma ve solid tümörlü hastalarla yaptıkları çalışmada kanser tedavisi devam eden hastalar ile tedavisi kesilmiş çocuklar ve sağlıklı çocukları FS-C'ı kullanarak karşılaştırmış ve en yüksek yorgunluk skorlarının kanser tedavisi için hastanede yatışı devam eden çocuklarda; daha sonra tedavisi sona ermiş pediatrik kanser hastalarında ve en düşük yorgunluk skorlarının da sağlıklı çocuklarda gözleendiğini saptamışlardır (76). Biz çalışmamızda ALL tanısı alarak aynı tedavi protokolü ile tedavi edilendaha homojen bir gruba hem tanı anında, hem de tedavinin farklı aşamalarında, tedavisi kesilmiş akut lenfoblastik lösemili çocuklara ve sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubuna FS-P, FS-C ve FS-A'ı uyguladığımızda; yeni tanı almış ALL hastalarımızın tedavisi sona ermiş grup ile kontrol grubuna göre FS-C skorları, Yan Hu'nun çalışması ile benzer şekilde, anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Yeni tanı alan hastaların FS-P ve FS-A skorlarının ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Yeni tanı alan ALL'li hastaların FS-P skorları risk grupları açısından karşılaştırıldığında, yüksek risk grubunda tanı anında ve protokol M ve HR1 Blok sonunda daha yüksek skorlar olduğu görülmüştür. Yüksek risk grubunda tanı anındaki yüksek skorların, bu hasta grubunun tanı anındaki genel durumlarının daha kötü olması, Protokol M ve HR1 blok sonlarındaki farkın ise bu blokta yüksek riskli hastaların daha yoğun tedavi almaları ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Bizim çalışma grubumuzda farklı olarak tedavisi kesilmiş olan ALL'li çocukların hem FS-P hem de FS-C skorlarının kontrol grubunun skorlarından anlamlı oranda düşük olduğu görülmüştür.

Hockenberry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çocukluk çağı yorgunluk skalalarında yüksek skorlara neden olabilen 2 önemli faktörün kemoterapi uygulamaları ve düşük kan sayımı olduğu ileri sürülmüştür (65). Kemoterapi

uygulamalarının yorgunluk düzeyleri üzerine etkilerini göstermek için Perdikaris ve arkadaşlarının 69 kanserli çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada, yorgunluk skalaları ilk olarak tanı anında, daha sonra özellikle yoğun MTX aldıkları protokolleri takiben ve son olarak tedavileri kesildikten sonraki poliklinik kontrollerinde uygulanmış ve kemoterapi sonrası uygulamada tanı anına göre daha yüksek yorgunluk skorları saptanmıştır (134). Çalışmamızda tanı anının yanı sıra, her birinde farklı ilaçların farklı yoğunluklarda uygulandığı üç tedavi bloğu sonunda tekrarlayan değerlendirmeler yapılmıştır. En yüksek skorların tanı anında saptanmış olmasına rağmen Perdikaris ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak tanı anı ve kemoterapi blokları sonrası skorlarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (134). Hooke'un da belirttiği gibi tanının kesinleştiği ilk dönemlerde hastaların ve ailelerin yaşadıkları duygusal stresin tanı anındaki skorların yüksekliğinin bir nedeni olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda kemoterapinin yorgunluk üzerine etkisi gösterilememiştir (74).

Yorgunluğa etki edebilecek diğer faktörler incelendiğinde Perdikaris ve arkadaşları ebeveyn skorlarının hastaların yaş grubuna göre değiştiğini; yaş arttıkça ebeveyn skorların azaldığını, yani ebeveynlerin daha az yorgunluk tarif ettiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca, 7-12 yaş grubuna uygulanan FS-C skorlarının kızlarda erkeklere oranla yüksek olduğunu saptamışlardır (134). Çalışmamızda ise ebeveyn skorları ile hastalarının cinsiyet ve yaşları ile ilişki saptanmamıştır. Hockenberry ve arkadaşları tarafından gösterilen düşük hemoglobin değerleri ile yorgunluk skorları arasındaki korelasyona benzer şekilde çalışmamızda da tanı anındaki hemogram düzeyleri ile tanı anındaki ebeveyn değerlendirmesine dayanan skorlar arasında negatif yönlü, zayıf bir korelasyon gözlenmiştir (5,69). Tedavi blokları sonunda alınan hemogram düzeylerinin daha yüksek olduğu ve blok sonlarındaki yorgunluk skorlarının tanı anına göre daha düşük olduğu görülmüş ve bizim hasta grubumuz değerlendirildiğinde kemoterapinin değil ama aneminin yorgunluk üzerine etkisi olduğu düşünülmüştür. Hockenberry ve bizim çalışmamızdan farklı olarak hemoglobin düzeyleri ile yorgunluk skorları arasında korelasyon gösterilemeyen çalışmalar da vardır (75,79,134).

Enerji metabolizması açısından mitokondri düzeyinde β -oksidasyon için önemli bir yapı taşı olan karnitin, kanser ilişkili yorgunluk üzerine etkili olabilecek

faktörler arasında değerlendirilmiştir. Kanserli hastalarda karnitin düzeylerinde değişiklik geliştiği ve bu hasta grubuna karnitin desteği verildiğinde, yorgunluk üzerinde olumlu etkiler elde edildiğine dair bildirimler mevcuttur (8,74,83,116,135). Erişkin son dönem malign hastalarla yapılan prospektif çalışmada L-karnitin desteği ile yorgunluk skalası (*multidimensional fatigue symptom inventory-short form*) skorlarında gerileme ve semptomatik olarak hastalarda aşama kaydedildiği gözlenmiştir (125). Yine erişkin kanser hastalarının yer aldığı bir faz I-II çalışmada %76 gibi yüksek bir oranda, hastalarda karnitin eksikliği saptanmış ve bu hastalara L-karnitin desteği verilmesi sonrasında yorgunluk, uyku ve mood ile ilişkili semptomlarda düzelme, iştah artışı gibi olumlu sonuçlar elde edilmiştir (8). Yarış ve arkadaşları lenfoma ve solid organ tümörü tanılı Türk çocuklarda yaptıkları çalışmada; tanı anında kanserli çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna göre total karnitin seviyeleri açısından farklılık yok iken; total karnitin seviyelerinde tedavinin 3. ayında tanı anına göre anlamlı düşüş saptamışlar (135). Yine çocuk kanser hastaları ile yapılan iki farklı çalışmada da kemoterapi sonrasında serum total ve serbest karnitin düzeylerinde düşüşler bildirilmiştir (74,123).

Kanserli hastalarda alım azlığı, kemoterapi ilaçlarının etkisi ile kayıp, üretim defekti ya da kemoterapötiklerin karnitin metabolizmasına direkt etkisi gibi nedenlerle hastaların izlemi süresince total ve serbest karnitin düzeylerinde değişiklikler oluştuğu düşünülmektedir (9,83,135). Bizim hasta grubumuzu oluşturan ALL tedavisi göz önünde bulundurulacak olursa; Blok IA'da yüksek doz streoid, vinkristin, daunorubisin, L-ASP; Blok IB'de siklofosfamid, 6- merkaptopurin, ARA-C ve intratekal MTX; Protokol M'de SR ve IR grubu hastalarda oral 6-MP, orta dozda MTX, intratekal MTX ve HR grubunda daha yoğun bir konsolidasyon tedavisi olarak deksametazon, vinkristin, ARA-C, yüksek doz MTX, siklofosfamid ve L-ASP kullanılmaktadır(57). Çalışmamızdaki amaçlarımızdan birisi karnitin düzeylerinin, farklı kemoterapi ajanları ya da farklı dozlarda benzer kemoterapi ajanlarının kullanımından etkilenip etkilenmediğini saptamak olduğu için, yukarıda bahsedilen tedavi blokları sonunda bakılan karnitin düzeyleri tanı anı ve birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Steroidlerin karnitin metabolizması üzerine etkilerini göstermek için sıçanlarda yapılan bir çalışmada deksametazon uygulanması sonrası kalp ve böbrekte

doku düzeyinde serbest ve total karnitin konsantrasyonlarının arttığı, karaciğerde ise değişmediği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise prednizolon tedavisi sonrası yine sıçanlarda erken dönemde karaciğer dokusu serbest karnitin konsantrasyonlarının düştüğü ancak bunun uzun dönemde vücut sıvıları ve dokulardaki serbest karnitin konsantrasyonlarını etkilemediği gösterilmiştir (136). Hastalarımızda yüksek doz prednizolon uygulanan Blok IA sonu total ve serbest karnitin düzeylerinde tanı anına göre düşüş gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Konsolidasyon tedavisi olarak HR 1 blok uygulanan ve yüksek doz deksametazon alan hastaların serbest ve total karnitin düzeylerinin ise tanı anına göre anlamlı düşüş gösterdiği saptanmıştır.

Daunorobisinin akut ve biriken dozlarda kalp üzerine toksik etkileri kanserli çocuk hastalarda da bildirilmiştir (7,61,62). Çalışmamızdaki yeni tanı ALL'li hastalarda ve tedavisi kesilmiş olan ALL'li çocukların arasında ekokardiyografik değerlendirilmesinde patoloji saptanan olgu olmadığı için kardiyak fonksiyon bozukluğu ile bu grupların karnitin düzeyleri arasında ilişki varlığı değerlendirilememiştir, ancak tekrarlayan daunorobisin uygulamaları olan Blok IA'da karnitin desteği gerektirebilecek bir düzey düşüklüğü olup olmadığı incelendiğinde, total karnitin düzeyleri açısından bu grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Risk grupları açısından tedavide majör MTX doz farklılığı olan protokol M alan SR+IR grubundaki hastalar ile HR1 blok alan HR grubundaki hastalar arasında literatüre uyumlu şekilde serbest ve total karnitin düzeyleri açısından da istatistiksel fark saptanmadı (9).

İfosfamid; kloroasetil-KoA formasyonuna neden olarak, karnitin kloroasetil-KoA'ya bağlanarak kloro-asetil-karnitin formasyonunda idrarla atılımı artırdığı ve sekonder eksiklik gelişimine olduğu farklı çalışmalarda bildirilmiştir (123,137). Hastalarımızda iki kez siklofosfamid uygulanan protokol IB sonundaki karnitin düzeylerinin saptadığımız en düşük düzeyler olması ve bu düşüklüğün hem kontrol grubu ile hem de diğer gruplar ile anlamlı farklılık göstermesi, bize bu dönemde siklofosfamidin de ifosfamidde olduğu gibi karnitin idrarla atılımını artırdığını düşündürmüştür. Ancak çalışmamızda karnitin üriner atılımına bakmadığımız için kesin yorum yapılamamıştır.

Çeşitli kemoterapötiklere bağlı gastrointestinal mukozanın hasar görmesi ile ilişkili olarak kanserli hastalarda ortaya çıkabilecek emilim bozuklukları nedeni ile de karnitin eksikliği gelişebileceği bildirilmiştir (9). Çalışmamızda gastrointestinal sistem komplikasyon sayısı ile karnitin düzeyleri arasında korelasyon saptamamış olmamıza rağmen, lösemi tedavisinde kullandığımız kemoteropötiklerden, en fazla mukozal hasara neden olduğunu bildiğimiz metotreksatın yoğun olarak uygulandığı protokol M ve HR1 bloklarının sonundaki karnitin düzeylerini incelediğimizde tanı anına, Blok IA ve Grup II'ye göre anlamlı düşüklük olması bize mukozal hasarın da emilim bozukluğu nedeniyle bu hasta grubunda karnitin düzeylerindeki düşüş nedenlerinden birisi olabileceğini düşündürmüştür. Ancak metotreksatın daha yüksek dozda verilmesinin karnitin düzeylerinde daha fazla düşüğe neden olup olmadığını anlamak için, bu ilacı farklı dozlarda alan protokol M ve HR1 sonu karnitin düzeylerini incelediğimizde, istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu durumun konsolidasyon tedavisi alan hastalarımızı, protokol M ve HR1 blok alanlar olarak ayırdığımızda, hasta sayılarımızın yetersiz olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki gruplar karnitin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında total karnitin düzeyleri, yeni tanıli hastalarımızda kontrol grubuna oranla yüksek olsa da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde serbest karnitin düzeylerinde tanı anında saptanan yüksekliklerin, renal kaybı karşılamak için, dokudan kan dolaşımına hızlı salınım nedeniyle geliştiği, tedavi sırasında artan kaybın ise karşılanamadığı spekülasyonlarına uygun şekilde serbest karnitin düzeylerinde kontrol grubuna göre tanı anında anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (74,123). İzlem süresince total karnitin düzeylerinde hızlı bir düşüş gözlenmekte birlikte; en yüksek oranda düşüş Blok IB sonunda tespit edilmiştir. Blok IB sonunda gözlenen düşüş sonrası, protokol M+HR1 Blok sonu yükselme trendine girse de tanı anına, Blok IA ve kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük devam etmiştir. Çocukluk çağı ALL'inde kan karnitin düzeylerindeki değişiklikleri inceleyen Rogalidou ve arkadaşlarının çalışmalarında da; çalışmamıza benzer şekilde total ve serbest karnitin düzeylerinde lösemi tedavisine bağlı karnitin düzeylerinde düşüş bildirilmiştir (9). Ayrıca Rogalidoau ve arkadaşları tedavisiz izlemde olan ALL'li hastalarda total karnitin düzeylerinin normale döndüğünü göstermiştir, aynı şekilde bizim çalışmamızdaki tedavisi

tamamlanmış lösemili çocuklarda da karnitin düzeylerinin normale döndüğü saptanmıştır (9).

L-karnitin plazmada hem açıl formda, hem de serbest formda bulunur. AC/AF oranı dolaşımdaki açillenmiş karnitinlerin serbest karnitine oranını ifade eder. Oran dengelidir ve normalde açıl karnitin /serbest karnitin oranı ≤ 0.4 kadardır (85). Pek çok erişkin kanser türünde karnitin metabolizmasının anormal olduğu ve plazma AC/AF oranında artış olduğu gösterilmiştir (116). Çalışmamızda AC/AF oranlarının literatürde belirtildiği gibi 0.4'ün üzerine çıktığı gözlenmediği gibi, hastalarımızda AC/AF oranlarının tanı anında kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu görülmüş, tanı anındaki AC/AF oranlarındaki bu düşüklüğün serbest karnitin artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda protokol M+HR1 blok sonunda tanı anına göre serbest karnitin düzeyi düşerken AC/AF oranında anlamlı artış saptanmıştır. Bu artışın Hooke 'un bahsettiği şekilde açıl karnitin serbest karnitin kullanımı sonrası oluşan artık ürün olabileceği şeklindeki düşüncesiyle uyumlu olduğu, ayrıca kemoterapötiklerin biriken kümülatif etkileri nedeniyle detoksifikasyon basamaklarında oluşabilecek defektler ile ilişkili olarak ta gelişmiş olabileceği düşünülmüştür (74,116).

Çalışmamızın ana hedeflerinden birisi olan kan karnitin düzeyleri ile çocukluk çağı kansere bağlı yorgunluk skalalarındaki skorların ilişkisini değerlendiren ilk çalışma Hockenberry ve arkadaşları tarafından yapılmış olup; doksorubisin, ifosfamid ve sisplatin tedavileri uygulanan 7-18 yaş grubu hastalarda; ilaç uygulanması öncesi ve uygulamadan 1 hafta sonra karnitin analizi ile eş zamanlı FS-A, FS-C uygulanarak yorgunluk düzeyi tayin edilmiştir (123). Çalışmada öncesinde benzer ilaçları almış olmalarına rağmen adölesanlarda kemoterapiden 1 hafta sonrasında karnitin düzeylerinde düşüş ile yorgunluk skorları arasında negatif korelasyon saptanmış, ancak 7-12 yaş grubu çocuklarda adölesan grubunun bulgularına zıt olacak şekilde; yüksek karnitin düzeyleri ile yorgunluk skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (123). Hooke ve arkadaşlarının sisplatin, doksorubisin ve ifosfomid kullanılan, çeşitli kanser tanılara sahip 3-18 yaş çocuk grubunda; yorgunluk skalasının karnitin düzeylerindeki değişimle olan korelasyonunu inceledikleri çalışmada da kemoterapiler sonrasında karnitin düzeylerinde belirgin düşüş saptanırken; düşen karnitin seviyeleri ile yorgunluk

skorları arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (74). Hooke'un çalışması ile benzer şekilde bizim çalışmamızdaki lösemili çocuklarda da karnitin düzeylerindeki değişimler ile yorgunluk skorları arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir (74).

Sonuç olarak; ALL tanısı alan çocuk hastalardan tanı anında istatistiksel olarak anlamlı olmasada, sağlıklı çocuklara ve tedavisi tamamlanmış lösemili çocuklara oranla yüksek yorgunluk skorları tespit edilmiştir. Tedavi süresince alınan kemoterapiler sonucunda yorgunluğun arttığına kanıt oluşturabilecek skor artışı saptanmamıştır.

ALL tanısı alan hastalarda tanı anında ve henüz remisyon indüksiyon tedavisinin ilk bloğunun sonunda sağlıklı kontrol grubu ve tedavisi tamamlanmış lösemili çocuklara oranla anlamlı yüksek serbest karnitin seviyeleri gösterilmiştir. Tekrarlayan kemoterapi uygulamaları sonrasında ise karnitin düzeylerindeki düşüş anlamlı olduğu için ALL'li hastalarda kemoterapinin karnitin düzeylerine etkisi olduğu düşünülmüştür. Tedavi alan hastalarda AC/AF oranının tedavinin ilerleyen dönemlerinde giderek arttığı görülmüş, bu artışın kemoterapilerin kümülatif toksik etkisi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Karnitin düzeylerindeki tüm bu değişimlere rağmen, lösemili çocuklarda yorgunluk skorları ile kan karnitin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilememiştir. Karnitinin yorgunluk skorlarına etkisi tarafımızca gösterilemese de, literatürde karnitin desteğinin kanser hastalarında yorgunluk üzerine olumlu etkilerinin gösterilmiş olması ve çalışmamızda saptadığımız kemoterapi ilişkili karnitin düzeylerindeki düşümlere dayanarak bu hasta grubunda karnitin desteğinin yararlı olabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

- ALL'li hastalarda en sık gözlenen başvuru yakınmalarından birisi yorgunluk idi.
- Total karnitin düzeyleri yeni tanı alan ALL'li hastalarda tanı anında kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tanı anında serbest karnitin düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik tespit edildi.
- Total karnitin düzeylerinde tedavi ile birlikte hızlı bir düşüş gözlenmekte ve en yüksek oranda düşüş Blok IB sonunda tespit edildi.Tanı anı ve Blok IA sonunda kontrol grubuna göre düşüklük/farklılık saptanmaz iken; Blok IB sonunda total karnitin bakımından kontrol grubuna göre anlamlı düşüş olduğu gösterildi.Total karnitin düzeyleri Blok IB sonunda gözlenen düşüş sonrası, Protokol M+HR1 Blok sonunda yükselme trendine girse de; Protokol M+HR1 Blok sonu total karnitin seviyesi tanı anına, Blok IA ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük kalmaya devam etti.
- Serbest karnitin düzeylerindeki yükseklik Blok IA sonunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olmasına rağmen; Blok IB sonunda en düşük seviyelere indi. Blok IB'deki düşüşün hem kontrol grubuna, göre hem de tanı ve diğer blok sonlarındaki değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Serbest karnitin düzeyleriBlok IB sonunda gözlenen düşüş sonrası, Protokol M+ HR1 Blok sonu yükselme gösterip, protokol M+HR1 Blok sonu serbest karnitin seviyesi kontrol grubu ile benzer saptandı.
- AC/AF oranı literatürde verilen normal sınırlarda seyretmekle birlikte protokol M+HR1 Blok sonunda tanı anına göre anlamlı artış saptandı.
- Tedavi süresince yaşanan düşüşe karşın tedavisi tamamlanmış gruptaki hastaların tamamında total karnitin düzeyleri normal seviyelerdeydi ve henüz kemoterapi

başlanmadan bakılan yeni tanı alan ALL hastalarının tanı anındaki total karnitin düzeyleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

-Yeni tanı alan ALL hastalarında, ebeveyn değerlendirmelerine dayanan FS-P ve adölesanlara uygulanan FS-A skorları tanı anında ortalama olarak kontrol grubundan yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Yedi-oniki yaş grubuna uygulanan FS-C skor ortalamaları ise tanı anında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı.

-ALL'li hastalarda FS-P, FS-A, FS-C skorlarının tedavi zamanları boyunca değişimlerinde de istatistiksel anlamlılıkta fark gözlenmedi.

-ALL'li hastalarda FS-P tanı anı skorları ile hastaların cinsiyetleri ve yaşları arasında ilişki saptanmadı.

-FS-P skorları risk grupları açısından karşılaştırıldığında yüksek risk grubunda tanı anında ve protokol M+HR1 Blok sonunda daha yüksek skorlar olduğu görüldü.

-Yeni tanı alan ALL hastalarında kemoterapinin yorgunluk skorları üzerine etkisi gösterilemedi.

-ALL'li hastalarda saptanan düşük hemoglobin düzeyleri ile tanı anı FS-P skor ortalamaları arasında negatif yönlü zayıf korelasyon saptandı.

-Karnitin düzeylerinde tekrarlayan kemoterapilerle oluşan değişimlere rağmen, yorgunluk skorları ile kan karnitin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilemedi.

7. KAYNAKLAR

- 1) Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Williams-Wilkins, p: 538-590, 2006.
- 2)The Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Cancer Statistics Review 1975-2013. National Cancer Institute. 2016.
- 3)Uzunhan TA, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi.Çocuk Dergisi, 12(1):6-15, 2012.
- 4) Kudubeş AA. Çocuğun kansere bağlı yaşadığı yorgunluk ve hemşirelik bakımı.*Türk Onkoloji Dergisi*, 29(3):120-124, 2014.
- 5) Hockenberry MJ, Hinds PS, Barrera P, Bryant R, Adams-McNeill J, Hooke C, Rasco-Baggott C.,Patterson-Kelly K, Gattuso J, Manteuffel B.Three Instruments to Assess Fatigue in Children with Cancer: The Child, Parent and Staff Perspectives . *Journal of Pain and Symptom Management*. 25(4): April 2003.
- 6) Fukuda S, Koyama H, Kondo K, Fujii H, Hirayama Y, Tabata T, Okamura M, Yamakawa T, Okada S, Hirata S, Kiyama H, Kajimoto O, Watanabe Y, Inaba M, Nishizawa Y. Effects of Nutritional Supplementation on Fatigue, and Autonomic and Immune Dysfunction in Patients with End-Stage Renal Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *PLoS ONE*. 2015;10(3): e011957
- 7) Yaris N, Ceviz N, Coskun T, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Serum carnitine levels during the doxorubisin therapy. Its role in cardiotoxicity. *J Exp Clin Cancer Res*. 21(2): 165-170, 2002.
- 8) Cruciani R A, Dvorkin E, Homel P, Malamud S, Culliney B, Lapin J, Portenoy R, Esteban-Cruciani N. Safety, Tolerability and Symptom Outcomes Associated with L-Carnitine Supplementation in Patients with Cancer, Fatigue, and Carnitine Deficiency: A Phase I/II Study. *Journal of Pain and Symptom Management* 32: 551-559, 2006.

- 9) Rogalidou M, Evangeliou A, Stiakaki E, Giahnakis E, Kalmanti M J Serum Carnitine Levels in Childhood Leukemia *Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:e61-e69.
- 10) Seth R, Singh A. Leukemias in Children *Indian J Pediatr* (September) 82(9):817–824, 2015.
- 11) Kliegman RM, Stanton B, St Geme III JW, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics. Edition 20 th. Philadelphia, PA. Elsevier. 2016.
- 12) Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study *Lancet* 364: 2097–105, 2004.
- 13) Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer*, 103 :1457-67, 2005.
- 14) Türkiye Kanser İstatistikleri, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı; Ankara, 2016
- 15) Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Lanzkowsky's Manual Of Pediatric Hematology And Oncology. 6th edition, pp.367-389, Elsevier, London, United Kingdom, 2016.
- 16) Bajin İY, Kutluk MT. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi Ve Risk Faktörleri. *Kanser Gündemi Dergisi*. 4/1-2: 21-25, 2016.
- 17) Howlader N, Noone AM, Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, Section 28. Bethesda, MD, National Cancer Institute. April 2014.
- 18) Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia: In Pui CH (ed). Childhood Leukemias. New York: Cambridge University Press, pp. 439-472, 2007.
- 19) Ağaoğlu L. Akut Lenfoblastik Lösemi. *Kanser Gündemi Dergisi*. 4/1-2: 66-71, 2016.
- 20) Apak H. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Sempozyum No:45.:155-9. Kasım 2005.

- 21) Daşdağ S. İyonlaştırıcı radyasyonlar ve kanser Ionizing radiations and cancer *Dicle Med J.*, 37(2): 177-185, 2010.
- 22) Türkkan A. Çocukluk Çağı Lösemileri ve Elektromanyetik Alan. *Journal of Current Pediatrics*, 7: 137-41, 2009.
- 23)Şevik M. Onkojenik Retroviruslar. *Selçuk Tıp Derg.*, 29 Onkoloji Ek Sayı-1: 1-4, 2013.
- 24)Levis B, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Oski FA, Nathan DG Eds. *Oncology of Infancy and Childhood*, Philadelphia: Saunders Co,297-331, 2009.
- 25)Pui CH, Sandlund JT, Pei D,Campana D,Rivera GK,Ribeiro RC,Rubnitz JE, Razzouk BI,Howard SC,Hudson MM,Cheng C,Kun LE,Raimondi SC,Behm FG,Downing JR,Relling MV,Evans E. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of total therapy study XIII B at St Jude Children' s research hospital. *Blood*; 104:2690-2696, 2004.
- 26)Pui CH, Ewans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 354:166-178, 2006.
- 27)Ravindranath Y. Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloidleukemia. *Curr Opin Oncol.*, 15:23-35, 2003.
- 28)Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.*, 64:83, 2014.
- 29)Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007.*Blood*, 119:34, 2012.
- 30)Sevinir BB, Durmaz O. Kanserli Çocuklarda Anemi. *Güncel Pediatri*, 1 : 35-41, 2003.
- 31)Yümlü K. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri.*Kocatepe Medical Journal*,16: 83-89, 2015.

- 32) Horton TM, Steuber CP. Overview of the presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. 2016
<http://www.uptodate.com/contents/overviewofthepresentationanddiagnosisofacutelymphoblasticleukemiainchildrenandadolescents?topicKey=H...>
- 33) Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop*. 28(1):20, 2008.
- 34) Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, Borkhardt A, Kuhlen M. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 101(11):1295-1305, 2016.
- 35) Hijjiya N, Liu W, Sandlund JT, Jeha S, Razzouk BI, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Howard SC, Kyzer EP, Redd DS, Cheng C, Rivera GK, Hudson MM, Relling MV, Pui C-H. Overt testicular disease at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of therapeutic role of local irradiation. *Leukemia*, (19): 1399–1403, 2005.
- 36) Orhan B, Malbora B, Bayar SA, Avcı Z, Alioğlu B, Özbek N. Lösemili Çocuklarda Oftalmolojik Bulgular: Tek Merkezli Bir Çalışma. *Türk Oftalmoloji Dergisi*. 46(2): 62-67, 2016.
- 37) Türk Hematoloji Derneği Kılavuz, 2011.
- 38) Kęsy J, Januszkiewicz-Lewandowska D. Genes and childhood leukemia *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 69: 302-308, 2015.
- 39) Paulsson K, Lilljebjörn H, Biloglav A, Olsson L, Rissler M, Castor A, Barbany G, Fogelstrand L, Nordgren A, Sjögren H, Fioretos T, Johansson B. The genomic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*, 47(6): 672-6, 2015.
- 40) Paulsson K, Johansson B: High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*, 48(8): 637-60, 2009.

- 41) Synold TW, Relling MV, Boyett JM, Rivera GK, Sandlund JT, Mahmoud H, Crist WM, Pui CH, Evans WE. Blast cell methotrexate-polyglutamate accumulation in vivo differs by lineage, ploidy, and methotrexate dose in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*, 94(5): 1996-2001, 1994.
- 42) Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, Camitta BM, Pullen J, Schultz KR, Borowitz MJ, Gaynon PS, Carroll AJ, Heerema NA.: High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. *Leukemia*, 19(5):734-40, 2005.
- 43) Heerema NA, Harbott J, Galimberti S, et al. for the Acute Lymphoblastic Leukemia Study Groups : Secondary cytogenetic aberrations in childhood Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia are nonrandom and may be associated with outcome. *Leukemia*, 18(4): 693-702, 2004.
- 44) Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al.: The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. March; 45(3): 242–252, 2013.
- 45) Irving J, Matheson E, Minto L, Blair H, Case M, Halsey C, Swidenbank I, Ponthan F, Kirschner-Schwabe R, Groeneveld-Krentz S, Hof J, Allan J, Harrison C, Vormoor J, von Stackelberg A, Eckert C. Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition. *Blood*, 124(23): 3420-30, 2014.
- 46) Attarbaschi A, Mann G, König M, Dworzak MN, Trebo MM, Mühlegger N, Gadner H, Haas OA. on behalf of the Austrian Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Cooperative Study Group. Incidence and relevance of secondary chromosome abnormalities in childhood TEL/AML1+ acute lymphoblastic leukemia: an interphase FISH analysis. *Leukemia*, 18(10): 1611-6, 2004.

- 47)Seeger K, Stackelberg AV, Taube T, Buchwald D, Körner G, Suttorp M, Dörffel W, Tausch W, Henze G .Relapse of TEL-AML1--positive acute lymphoblastic leukemia in childhood: a matched-pair analysis. *J Clin Oncol*, 19(13): 3188-93, 2001.
- 48)Hunger SP. Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood*,87 (4): 1211-24, 1996.
- 49) Uckun FM, Sensel MG, Sather HN, Gaynon PS, Arthur DC, Lange BJ, Steinherz PG, Kraft P, Hutchinson R, Nachman JB, Reaman GH, Heerema NA. Clinical significance of translocation t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.*,16(2): 527-35, 1998.
- 50)Jeha S, Pei D, Raimondi SC, Onciu M, Campana D, Cheng C, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Howard SC, Downing JR, Evans WE, Relling MV, Pui CHIncreased risk for CNS relapse in pre-B cell leukemia with the t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia*,23(8): 1406-9, 2009.
- 51)Pui CH, Chessells JM, Camitta B, et al.: Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia*, 17(4): 700-6, 2003.
- 52)Raimondi SC, Peiper SC, Kitchingman GR, Behm FG, Williams DL, Hancock ML, Mirro J Jr.Childhood acute lymphoblastic leukemia with chromosomal breakpoints at 11q23. *Blood*,73(6): 1627-34, 1989.
- 53)Harrison CJ, Moorman AV, Barber KE, Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Jalali GR, Robinson HM, Strefford JC, Stewart A, Wright S, Griffiths M, Ross FM, Harewood L, Martineau M.Interphase molecular cytogenetic screening for chromosomal abnormalities of prognostic significance in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a UK Cancer Cytogenetics Group Study. *Br J Haematol*, 129(4): 520-30, 2005.

54)Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, Hovi L, LeBlanc T, Szczepanski T, Ferster A, Janka G, Rubnitz J, Silverman L, Stary J, Campbell M, Li CK, Mann G, Suppiah R, Biondi A, Vora A, Valsecchi MG.A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 370, (9583): 240-50,2007.

55)Demirağ B., Çocukluk Çağı Akut Lösemilerinde Flt3 Ve Wt1 Mutasyonları, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Yandal Uzmanlık Tezi.İzmir, 2009

56)Castello BE:Lösemilerde transplantasyon yönetimi, *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi*,3:128-30, 2009.

57)Campbell M, Castillo L, Riccheri C et al. ALL IC BFM-2009 Final version of therapy protocol from Aug14, p:47-94, 2009.

58)Moriyama T, Relling MV Yang j. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, (25)125:26, June 2015

59)Diouf B, Crews K, Lew G, et al. Association of an inherited genetic variant with vincristine related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia *JAMA*.;313(8):815-823, 2015.

60)Ceppi F, Langlois-Pelletier C, Gagn'e V, et al. Polymorphisms of the vincristine pathway and response to treatment in children with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics*. 15(8):1105-1116, 2014.

61)Blanco JG, Sun CL, Landier W, et al. Anthracycline-related cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 30(13):1415-1421, 2012.

61)Wang X, Liu W, Sun CL, et al. Hyaluronan synthase 3 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 32(7):647-653, 2014.

- 63)Chen SH, Pei D, Yang W, et al. Genetic variations in GRIA1 on chromosome 5q33 related to asparaginase hypersensitivity. *Clin Pharmacol Ther*;88(2):191-196, 2010.
- 64)Fernandez CA, Smith C, Yang W, et al. HLADRB1* 07:01 is associated with a higher risk of asparaginase allergies. *Blood*. 124(8): 1266-1276, 2014.
- 65)Dupuis LL, Milne-Wren C, Cassidy M, Barrera M, Portwine C, Johnston DL, Silva MP, Sibbald C, Leaker M, Routh S, Sung L.Symptom assessment in children receiving cancer therapy:the parents' perspective.*Support Care Cancer*, 18:281–299, 2010.
- 66)Yılmaz HB, Muslu GK, Taş F, Başbakkal Z, Kantar M. Çocukların kansere bağlı yaşadıkları semptomlar ve yorgunluğa ebeveyn bakışı Parental views regarding symptoms in children with cancer and recognition of cancer-related fatigue *Türk Onkoloji Dergisi*,24(3):122-127, 2009.
- 67)Yılmaz HB. Fatigue in Pediatric Oncology Patients, *Contemporary Pediatrics. InTech*. 345-354, 2012.
- 68)O'Neil-Page E, Anderson PR, Dean GE. Fatigue,*Oxford Textbook of Palliative Nursing*. pp. 154-167, 2010.
- 69)Hockenberry-Eaton M, Hinds PS. Fatigue in children and adolescents with cancer: evolution of a program of study. *Semin Oncol Nurs.*,16(4):261-78, 2000.
- 70)Bower JE.Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments.*Nat Rev Clin Oncol*. 11(10): 597–609, October; 2014.
- 71)Hockenberry MJ, Taylor OA, Pasvogel A, Rodgers C, McCarthy K, Gundy P, Montgomery DW, Ribbeck P, Scheurer ME, Moore IM (Ki).The Influence of Oxidative Stress on Symptom Occurrence, Severity and Distress During Childhood Leukemia Treatment.*Oncol Nurs Forum*. 1; 41(4): E238–E247, July 2014.
- 72)Can G.Kanser Hastasında Yorgunluk. *Hemşirelikte Eğitim Araştırma Dergisi*, 3(2):10-17,2006.

- 73)Hinds PS, Yang J, Gattuso JS, Hockenberry M, Jones H, Zupanec S, Li C, Crabtree VM, Mandrell BN, Schoumacher RA, Vallance K, Sanford S, Srivastava DK. Psychometric and Clinical Assessment of the 10-item Reduced Version of the Fatigue Scale –Child Instrument. *J Pain Symptom Manage.* 39(3): 572–578, March 2010.
- 74)Hooke MC, McCarthy K, Taylor O, Hockenberry MJ.Fatigue and carnitine levels over multiple cycles of chemotherapy in children and adolescents.*European Journal of Oncology Nursing*, 19: 7-12, 2015.
- 75)Chiang Y-C, Hinds PS, Yeh C-H & Yang C-P.Development and psychometric testing of a Chinese version of the Fatigue Scale-Children in Taiwan. *Journal of Clinical Nursing*, 17: 1201–1210 2008.
- 76) Yan Ho KY, Li WHC,Lam KWK,Chiu SY, Chan CFG. The Psychometric Properties of the Chinese Version of the Fatigue Scale for Children. *Cancer Nursing*,p. 1-8, 2015.
- 77) Nunes MDR, Silva MCM, Rocha EL, Garcia de lima RA, Nascimento LC. Measurement of fatigue in children and adolescents with cancer: an integrative review.*Text context nursing*, Florianópolis, 23(2): 492-501, 2014.
- 78)Ekti Genç R, Conk Z. Impact of Effective Nursing Interventions to the Fatigue Syndrome in Children Who Receive Chemotherapy. *Cancer Nursing*, 31(4),2008.
- 79) Ekti Genç Kemoterapi alan çocuklarda Etkili Hemşirelik girişimlerinin yorgunluk skalarını etkisi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık bilimleri Enstitüsü Yandal Uzmanlık Tezi. İzmir, 2005.
- 80) Kurt Ö,El SN. Biyoaktif bir gıda bileşeni L-karnitin: beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı *TÜBAV Bilim*,4(2): 97-102, 2011.
- 81) Yavuz H, Kurtoğlu F.Biyokimyasal Özellikleri ile L – Karnitin. Istanbul Üniv. Vet. Fak. Derg. 38(2): 207-218, 2012.

- 82) D'Antona G, Nabavi SM, Micheletti P, Di Lorenzo A, Aquilani R, Nisoli, Rondanelli M, Daglia M. Creatine, L-Carnitine, and ω 3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation from Healthy to Diseased Skeletal Muscle Giuseppe. *BioMed Research International*, Article ID 613890: 16, 2014.
- 83) Puskarich MA, Finkel MA, Karnovsky A, E. Jones A, Trexel J, Harris BN, ve Stringer KA. Pharmacometabolomics of L-Carnitine Treatment Response Phenotypes in Patients with Septic Shock. *Ann Am Thorac Soc.*, 12(19): 46–56, 2015.
- 84) Lee B, Lin JS, LinYC, LinPT. Antiinflammatory effects of L-carnitine supplementation (1000 mg/d) in coronary artery disease patients. *Nutrition*, 31: 475–479, 2015.
- 85) Özdemir S, Aydın A . Karnitin Ve Karaciğer Hastalıklarının Tedavisindeki Yeri. *Nobel Medicus* 27, 9(3): 5-8, 2012.
- 86) Qu Q, Zeng F, Liu X, Wang QJ and Deng F. Fatty acid oxidation and carnitine palmitoyltransferase I: emerging therapeutic targets in cancer *Cell Death and Disease* 7, e: 2226;p:1-9, 2016.
- 87) Ozsoy SY, Ozsoy B, Ozyildiz Z, Aytakin I. Protective effect of L-carnitine on experimental lead toxicity in rats: a clinical, histopathological and Immunohistochemical study. *Biotech Histochem*; 86: 436-443, 2011.
- 88) Monograph. L-carnitine. *Altern Med Rev.*, 10: 42-50, 2005.
- 89) Ali SA, Faddah L, Abdel-Baky A, Bayoumi A. Protective effect of Lcarnitine and coenzyme Q10 on CCl₄-induced liver injury in rats. *Sci Pharm*; 23(78): 881-896, 2010.
- 90) Marin, V.B., Azocar, M., Molina, M., Guerrero JL, Ratner R and Cano F. Total Carnitine and Acylated Carnitine Ratio: Relationship of Free Carnitine with Lipid Parameters in Pediatric Dialysis Patients. *Advances in Peritoneal Dialysis*; 22:130-5, 2006.
- 91) Schreiber B. Levocarnitine and dialysis: a review. *Nutr Clin Prac.*; 20:218–243, 2005.

- 92) Endo K, Tsuji A, Kondo S, Wakisaka N, Murono S, Yoshizaki T. Carnitine is associated with fatigue following chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oto-Laryngologica*, 135(8): 846-852, 2015.
- 93) Darras TB, MD. Metabolic myopathies caused by disorders of lipid and purine metabolism 2016. *Uptodate*
- 94) El-Hattab AW. Systemic Primary Carnitine Deficiency. *GeneReviews*[®] [Internet J]. Online access: December 2016 Last Update: November 3, 2016.
- 95) Shibbani K, Fahed AC, Al-Shaar L, Arabi M, Nemer G, Bitar F, Majdalani M. Primary carnitine deficiency: novel mutations and insights into the cardiac phenotype. *Clin Genet.*, 85: 127–137, 2014.
- 96) Li FY, El-Hattab AW, Bawle EV, Boles RG, Schmitt ES, Scaglia F, Wong LJ. Molecular spectrum of SLC22A5 (OCTN2) gene mutations detected in 143 subjects evaluated for systemic carnitine deficiency. *Hum Mutat.*, 31:E16-32, 2010.
- 97) Mutlu-Albayrak H, Bene J, Oflaz MB, Tanyalçın T, Çaksen H, Melegh B. Case Report Identification of SLC22A5 Gene Mutation in a Family with Carnitine Uptake Defect. *Case Reports in Genetics Volume 2015*, Article ID 259627, 5 pages
- 98) Papadopoulou-Legbelou K, Gogou M, Dokousli V, Eboriadou M, Evangelidou A. Dilated Cardiomyopathy as the Only Clinical Manifestation of Carnitine Transporter Deficiency. *Indian J Pediatr.* Online yayın : 03.11.2016
- 99) Okutan V, Yozgat Y, Aydın Hİ, Yavuz ST, Lenk MK. Primer sistemik karnitin eksikliğine bağlı dilate kardiyomyopati iki kardeş. *Gülhane Tıp Dergisi*, 50: 209-212, 2008.
- 100) Koç F, Sarıca Y, Yerdelen D. *Mitokondrial Hastalıklar Arşiv*; 12 (Ek Sayı): 32 s. 32-79, 2003.
- 101) Magoulas P, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7:68, 2012.

- 102) Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MDP, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutrition & Metabolism*, 7:30,2010.
- 103) Sgambat K, Frank L, Ellini A, Sable C, Moudgil A. Carnitine supplementation improves cardiac strain rate in children on chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 27:1381–1387, 2012.
- 104) Keppa A, Kuroczycka –Saniutycz E, Chojnowska S, Filonowicz R, Korzeniecka –Korzerska A, Wasilewska A. Urine L-carnitine excretion in hypertensive adolescents. *Ir J Med Sci* .184(1): 219–225, 2015.
- 105) Winter S, Buist NRM, Longo N, Armenian SH, Lopaschuk G, Wasilewska A. Round Table Discussion Carnitine Deficiency Disorders in Pediatrics. *Ann Nutr Metab.*,68(suppl 3):21–23, 2016.
- 106) Ruggenti P, Cattaneo D, Loriga G, Ledda F, Motterlini N, Gherardi G, Orisio S, Remuzzi G. Ameliorating hypertension and insulin resistans in subjects at increased cardiovascular risk: effects of acetyl-L –carnitine therapy. *Hypertension*,54: 567-574, 2009.
- 107) Mamoulakis D, Galanakis E, Dionyssopoulou E, Evangeliou A, Sbyrakis S. Carnitine deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*, 18:271–274, 2004.
- 108) Selimoğlu MA, Aydoğdu S, Yağcı RV, Huseyinov A. Plasma and liver carnitine status of children with chronic liver disease and cirrhosis. *Pediatrics International*, 43: 391–395, 2001.
- 109) Baran A, Özdemir S, Zeybek ÇA, Yalvaç S, Kahveci A, Önal H, Aydın A, Akın P. Karaciğer Sirozlu Hastalarda Artmış Plazma Karnitin Seviyeleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*; 40(2): 41-44, 2009.
- 110) Babusukumar U, Wang T, McGuire E, Broeckel U, Kugathasan S. Contribution of OCTN variants within the IBD5 locus to pediatric onset Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*.101:1354–61, 2006.

- 111) Sonne S, Shekhawat PS, Matern D, Ganapathy V, Ignatowicz L. Carnitine deficiency in OCTN2^{-/-} newborn mice leads to a severe gut and immune phenotype with widespread atrophy, apoptosis and a pro-inflammatory response. *PLoS ONE*. 2012;7: e47729
- 112) Asilsoy S, Bekem Ö, Karaman Ö, Uzuner N, Kavukçu S. Serum total and free carnitine levels in children with asthma. *World J Pediatr.*, 5(1):60-62, 2009.
- 113) Juliet PA, Balasubramaniam D, Balasubramaniam N, Panneerselvam C. Carnitine: a neuromodulator in aged rats. *J Gerontol A Biol. Sci. Med. Sci.* 2003; 58:970–4.
- 114) Mostafa GA, AL-Ayadhi LY. Reduced levels of plasma polyunsaturated fatty acids and serum carnitine in autistic children: relation to gastrointestinal manifestations. *Behavioral and Brain Functions*, 11:4: 2015
- 115) Pucci S, Zonetti MJ, Fisco T, Polidoro C, Bocchinfuso G, Palleschi A, Novelli G, Spagnoli LG, Mazzarelli P. Carnitine palmitoyl transferase-1A (CPT1A): a new tumor specific target in human breast cancer. *Oncotarget*, 7(15): 19983-96, 2016.
- 116) Peluso G, Nicolai R, Reda E, et al. Cancer and anticancer therapy-induced modifications on metabolism mediated by carnitine system. *J Cell Physiol.* 182:339–350, 2000.
- 117) Endo K, Tsuji A, Kondo S, Wakisaka N, Muroso S, Yoshizaki T. Carnitine is associated with fatigue following chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oto-Laryngologica*, 135 (8): 846-852, 2015.
- 118) Tripathi DN, Jena GB. Astaxanthin inhibits cytotoxic and genotoxic effects of cyclophosphamide in mice germ cells. *Toxicology*, 248(2-3):96-103, 2008.
- 119) Zhu B, Zheng Y, Cao Y, Zhang L, Li X, Liu T, Jiao Z, Wang Q, Zhao Z. Protective effect of L-carnitine in cyclophosphamide-induced germ cell apoptosis. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)* 16(9):780-787, 2015.
- 120) Topcu-Tarladacalisir Y, Kanter M, Uzal MC. Role of L-carnitine in the prevention of seminiferous tubules damage induced by gamma radiation: a light and electron microscopic study. *Arch. Toxicol.*, 83(8):735-746, 2009.

- 121) Matalliotakis I, Koumantaki Y, Evageliou A, Matalliotakis G, Goumenou A, Koumantakis E. L-Carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: correlation with sperm quality. *Int. J. Fertil. Womens Med.*, 45(3):236-240, 2000.
- 122) Hu C, Lancaster CS, Zuo Z, Hu S, Chen Z, Rubnitz JE, Baker SD, Sparreboom A. Inhibition of OCTN2-Mediated Transport of Carnitine by Etoposide. *Mol Cancer Ther.* 11(4): 921–929, April; 2012.
- 123) Hockenberry MJ, Hooke MC, Gregurich WM, McCarthy K. Carnitine Plasma Levels and Fatigue in Children/Adolescents Receiving Cisplatin, Ifosfamide, or Doxorubicin. *J Pediatr Hematol Oncol.* 31:664–669, 2009.
- 124) Lai JS, Haertling T, Weinstein J, Rademaker AW, Goldman S. A cross-sectional study of carnitine deficiency and fatigue in pediatric cancer patients. *Childs Nerv Syst.*, 32:475–483, 2016.
- 125) Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, Massa E, Serpe R, Deiana L, Lamonica G, Dessì M, Spiga C, Astarà G, Macciò A, Mantovani G. Efficacy of L-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition*, 22: 136–145, 2006.
- 126) Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Serpe R, Massa E, Dessì M, Panzone F, Contu P. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist*, 15(2):200–11, 2010.
- 127) Madeddu C, Dessì M, Panzone F, Serpe R, Antoni G, Cau MC, Montaldo L, Mela Q, Mura M, Astarà G, Tanca FM, Macciò A, Mantovani G. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrolacetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr.*, 31(2):176–82, April, 2012.
- 128) Muscaritoli M, Molino A, Lucia SS, Fanelli FR. Cachexia: A preventable comorbidity of cancer. A T.A.R.G.E.T. approach. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 94: 251–259, 2015.

- 129) Sharma M, Kambadur R, Sriram S, Lokireddy S, McFarlane CD. Molecular targets of cancer cachexia: Opportunities for pharmanutritional approaches. *PharmaNutrition*,2: 126–128, 2014.
- 130) Silve´ rio R, Laviano A, Fanelli FR, Seelaender M. L-Carnitine and cancer cachexia: clinical and experimental aspects. *Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle*;2:37–44, 2011.
- 131) Minzhi Peng M, Liu L, Jiang M, Liang C, Zhao X, Chai Y, Sheng H, Ou Z, Luo H. Measurement of free carnitine and acylcarnitines in plasma by HILIC-ESI-MS/MS without derivatization. *Journal of Chromatography B*.932: 12–18, 2013
- 132) Rinaldo P, Cowan TM, Matern D. Acylcarnitine profile analysis. *Genetics IN Medicine*, 10(2):151-156, 2008.
- 133) Gibson F, Garnet M, Alison R, Jacqueline E, Beth S. Heavy to Carry: A Survey of Parents' and Healthcare Professionals' Perceptions of Cancer-related Fatigue in Children and Young People. *Cancer Nursing*: January/February 28(1): 27-35, 2005.
- 134) Perdikaris P, Merkouris A, Patiraki E, Tsoumakas K, Vasilatou-Kosmidis E, Matziou V. Evaluating cancer related fatigue during treatment according to children's, adolescents' and parents' perspectives in a sample of Greek young patients. *European Journal of Oncology Nursing*;13:399–408, 2009.
- 135) Yariş N, Coşkun T, Büyükpamukçu M. Serum carnitine level of pediatric cancer patients. *Pediatric Hematology and Oncology*, 9:1-8, 2002.
- 136) Topaloğlu N, Gündüz Z. Steroid Tedavisinin Karnitin Düzeyi Üzerine Etkileri. *Van Tıp Dergisi*. 18 (2):61-67, 2011.
- 137) Graziano F, Bissoni R, Catalano V, Silva R, Rovidati S, Mencarini E, Ferraro B, Canestrari F, Baldelli AM, De Gaetano A, Giordani P, Testa E ve Lai V. Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anaemic cancer patients. *British Journal of Cancer*;86: 1854–1857, 2002

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 30/12/2015
TOPLANTI NO : 2015/14

KARARLAR :

- 4- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2015-144-30/12 Protokol no'lu "Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemilerinde Kan Karnitin Seviyesi ve Yorgunluk Skalası ile İlişkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalasının Kullanılabilme İzni

14.02.2017

RE: abt. fatigue severity scale - ertug toroslu

RE: abt. fatigue severity scale

Hinds, Pamela <PSHinds@childrensnational.org>

Wed 10/21/2015 1:18 PM

To: ertug toroslu <ertugtoroslu@hotmail.com>;

Good morning!

I am so supportive of your role and your interest in fatigue! You most certainly have my permission to use the fatigue scales. Did you want the 24 hour or day version and did you want the child or adolescent version?

My best,
Pam

From: ertug toroslu [mailto:ertugtoroslu@hotmail.com]

Sent: Wednesday, October 21, 2015 4:30 AM

To: Hinds, Pamela

Subject: abt. fatigue severity scale

Dear Prof. Pamela S. Hinds, PhD, RN, FAAN

I m a 3 year pediatric resident from Turkey . I m highly interest with the scale that you and your colleagues desinged.

We are planing to measure the fatigue on our pediatric oncology patients for my finishing thesis . We found the FS-C is one of the best way to measure mentioned in the literature , previosly.

I m writing for the permission of the usage of the scale for my final thesis . And could you give us further informations about the prosedureess that we need to do .

And also we need the whole published scale and further informations for data analysis and comparings.

Thank for your interest

Dr Ertug Toroslu
3. th year Pediatric Resident
Pedaitrics Department
Bulent Ecevit School of Medicine
Zonguldak / Turkey

web : <http://web.beun.edu.tr/tip/akademik-birimler/dahili-tip-bilimleri/cocuk-sagligi-ve-hastaliklari-anabilim-dali/>

Confidentiality Notice: This e-mail message, including any attachments, is for the sole use of the intended recipient(s) and may contain confidential and privileged information. Any unauthorized review, use, disclosure or distribution is prohibited. If you are not the intended recipient, please contact the sender by reply e-mail and destroy all copies of the original message.

<https://outlook.live.com/owa/?viewmodel=ReadMessageItem&ItemID=AQMKAADAwATY3ZmYAZS05MGRJLWNiY2U1MDACLTAwCgBGAAADIxMsVhQ6...> 1/1

Ek 3: Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası Ölçekleri

ID#: _____
Date: _____
Time Point: _____
Protocol: _____

THE FATIGUE SCALE FOR 13-TO 18- YEAR-OLDS (Weekly, FS-A)

How have you been feeling during the past 7 days? Please circle the one choice for each statement below that tells how true the statement is for you.	Please circle one answer for each answer				
	Not At All	A Little	About Half the Time	Quite a Bit	All the Time
1. My body has felt tired.	1	2	3	4	5
2. My mind has felt worn out.	1	2	3	4	5
3. I move more slowly.	1	2	3	4	5
4. I want to rest more.	1	2	3	4	5
5. I sleep more often.	1	2	3	4	5
6. It's harder to keep up with schoolwork.	1	2	3	4	5
7. I don't feel like doing much.	1	2	3	4	5
8. My body hasn't kept up with others.	1	2	3	4	5
9. I have felt angry.	1	2	3	4	5
10. I have not felt like talking.	1	2	3	4	5
11. I need help to do my usual activities.	1	2	3	4	5
12. I don't feel like being with others.	1	2	3	4	5
13. I have to work harder to do my usual activities.	1	2	3	4	5

ID#: _____

Date: _____

Time Point: _____

Protocol: _____

THE FATIGUE SCALE FOR 13-TO 18- YEAR-OLDS (FS-A) – PART II

ID#: _____

Date: _____

During the past 7 days, have any of the following caused you to be tired?	(Please circle one answer for each item)				
	Not At All	A Little	About Half the Time	Quite a Bit	All the Time
1. Noise.	1	2	3	4	5
2. Staying overnight in the hospital.	1	2	3	4	5
3. Treatment (chemotherapy, radiation, surgery.	1	2	3	4	5
4. Other people.	1	2	3	4	5
5. Problems sleeping.	1	2	3	4	5
6. Doing too many activities.	1	2	3	4	5
7. Being worried.	1	2	3	4	5
8. Being bored.	1	2	3	4	5
9. Pain.	1	2	3	4	5
10. Feeling sick.	1	2	3	4	5
11. Anything else causes you to be tired?					

Skalayı uygulayan :
Ailenin bireyin adı :
Sağlık personelinin adı :

Hasta Ad-Soyadı
Tarih:
Primer Tanı:
Boy : Kilo :

13-18-Yaş Grubu için Yorgunluk Skalası (Haftalık , FS-A)

Son 7 gündür nasıl hissetmektesiniz? Mevcut durumunuz ile ilgili soruları değerlendirerek ,ilgili sayılardan birini SIKLIK duruma göre 1-5 e kadar olan derecelendirme yaparak ,daire icine alınız.	Her bir soru için bir adet uygun rakam daire içine alınız.				
	Hiç bir zaman	Nadiren	Zaman zaman	Çoğu Zaman	Her zaman
1. Vücudumu yorgun hissediyorum .	1	2	3	4	5
2. Zihnimi yıpranmış / yorgun hissediyorum .	1	2	3	4	5
3. Yavaş hareket edebilmekteyim.	1	2	3	4	5
4. Daha çok dinlenme ihtiyacı hissediyorum.	1	2	3	4	5
5. Çok daha fazla uyuyorum .	1	2	3	4	5
6. Okul görevlerini yapmakta zorlanıyorum .	1	2	3	4	5
7. Çoğu şeyi yapabiliyor /basarabiliyor gibi hissetmiyorum.	1	2	3	4	5
8. Başkalarından destek almadan vücudumu kaldıramıyorum.	1	2	3	4	5
9. Sinirli hissediyorum .	1	2	3	4	5
10. Konuşmaktan hoşlanmıyorum .	1	2	3	4	5
11. Günlük aktivitelerim için yardıma ihtiyacım var.	1	2	3	4	5
12. Başkaları ile birlikte olmaktan hoşlanmıyorum .	1	2	3	4	5
13. Günlük aktivitelerimi yapabilmek için ekstra efor sarfediyorum.	1	2	3	4	5

Skalayı uygulayan :
Ailenin bireyin adı :
Sağlık personelinin adı :

Hasta Ad-Soyadı
Tarih:
Primer Tanı:
Boy : Kilo :

13-18-Yaş Grubu için Yorgunluk Skalası (Haftalık , FS-A KISIM II)

Son 7 gün süresince , aşağıdakilerden hangisi yorgunluğuna neden oluyor olabilir?	Her bir soru için bir adet uygun rakam daire içine alınız.				
	Hiç bir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu zaman	Her zaman
1. Gürültü	1	2	3	4	5
2. Gece boyunca hastanede olmak.	1	2	3	4	5
3. Tedavi (kemoterapi , radioterapi , cerrahi)	1	2	3	4	5
4. Çevremdeki insanlar	1	2	3	4	5
5. Uyku problemleri	1	2	3	4	5
6. Çok fazla aktivite yapılması	1	2	3	4	5
7. Üzgün olmak	1	2	3	4	5
8. Sıkılmak	1	2	3	4	5
9. Ağrı	1	2	3	4	5
10. Kendimi hasta hissetmem	1	2	3	4	5
11. Daha başka neler size yorgun hissetmenize neden oluyor?					



ID#: _____
Date: _____
Time Point: _____
Protocol: _____

CHILD FATIGUE SCALE-R (WEEKLY)

(7-12 year olds)

Scale Administered by:
Parent: _____
Staff: _____
Child: _____

HOW HAVE YOU BEEN FEELING DURING THE PAST WEEK?	(Please circle one answer for each item)				
	Not at all	A Little	Some	Quite A Bit	A lot
1. I have been tired.	1	2	3	4	5
2. My body has felt different.	1	2	3	4	5
3. I have been tired in the morning.	1	2	3	4	5
4. I have needed a nap.	1	2	3	4	5
5. I've been too tired to play.	1	2	3	4	5
6. I have been lying around.	1	2	3	4	5
7. I have been sad.	1	2	3	4	5
8. I have been mad.	1	2	3	4	5
9. I have had to stop and rest when walking.	1	2	3	4	5
10. I've been too tired to do my usual activities.	1	2	3	4	5
11. I've been too tired to run.	1	2	3	4	5
12. It has been hard to keep my eyes open.	1	2	3	4	5
13. I slept more at night.	1	2	3	4	5
14. I have trouble thinking.	1	2	3	4	5

Skalayı uygulayan ;
Ailenin bireyin adı : ____
Sağlık personelinin adı :

Hasta adı soyadı _____
Tarih : _____
Primer Tanı : _____
Boy: _____ Kilo: _____

Çocuk Çağı Yorgunluk Skalası (Haftalık , FS-C)
(7-12 yaş grubu)

Son 7 gündür nasıl hissetmektesiniz?	Her bir soru için bir adet uygun rakam daire içine alınız.				
	Hiç bir zaman	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
1. Yorgun hissediyorum .	1	2	3	4	5
2. Bedenimi farklı hissediyorum .	1	2	3	4	5
3. Sabahları yorgun oluyorum .	1	2	3	4	5
4. Gün içinde kısa süreli uyuklama ihtiyacım oluyor.	1	2	3	4	5
5. Oyun oynamak için yorgunum .	1	2	3	4	5
6. Uzanma ihtiyacım oluyor.	1	2	3	4	5
7. Üzgün hissediyorum .	1	2	3	4	5
8. Sinirli / kızgın hissediyorum .	1	2	3	4	5
9. Yürürken durma ve dinlenme ihtiyacı oluyor.	1	2	3	4	5
10. Günlük aktivitelerimi yapabilmek için çok yorgun hissediyorum .	1	2	3	4	5
11. Koşmak için çok yorgun hissediyorum .	1	2	3	4	5
12. Gözlerimi açık tutabilmek için zorlanıyorum .	1	2	3	4	5
13. Akşamları öncekine göre daha çok uyuyorum .	1	2	3	4	5
14. Konstre olamıyorum .	1	2	3	4	5

CHILDHOOD CANCER FATIGUE SCALE PARENT VERSION

Please indicate how the questions reflect your child's behaviors during the past 24 hours using the scale on the right from 1 to 5.					
	Not at all	Almost Never	Sometimes	Almost Always	Always
1. My child has been tired in the morning.	1	2	3	4	5
2. My child has had a hard time getting out of bed.	1	2	3	4	5
3. My child has been too tired to eat.	1	2	3	4	5
4. My child has not slept through the night.	1	2	3	4	5
5. My child has been tired in the afternoon.	1	2	3	4	5
6. My child has needed a nap.	1	2	3	4	5
7. My child has not had the energy to participate in daily activities.	1	2	3	4	5
8. My child has been well-rested after each night's sleep.	1	2	3	4	5
9. My child is able to play as much as he/she would like to.	1	2	3	4	5
10. My child has wanted only to lie down and rest.	1	2	3	4	5
11. My child has had to stop and rest when walking.	1	2	2	4	5
12. My child has been more quiet.	1	2	3	4	5
13. My child has been interactive with family and friends.	1	2	3	4	5
14. My child has been more irritable.	1	2	3	4	5
15. My child has been in a good mood.	1	2	3	4	5
16. My child has been uncooperative.	1	2	3	4	5
17. My child has had dark circles under the eyes.	1	2	3	4	5

Skalay uygulayan
Ailenin bireyin adı :
Sağlık personelinin adı :

Hasta Adı- Soyadı :
Tarih :
Tanı :
Boy : Kilo:

Çocukluk Çağı Yorgunluk Skalası – Ebeveyn Versiyonu (Haftalık ,FS- P)

Çocuğunuzun son 7 gündür durumunuz ile ilgili soruları değerlendirerek , ilgili SIKLIK derecesine göre 1-5 kadar olan sayılardan birini daire icine alınız.	Her bir soru için bir adet uygun rakam daire içine alınız.				
	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Çoğu Zaman	Her Zaman
1. Çocuğum sabahları yorgun oluyor.	1	2	3	4	5
2. Çocuğum sabahları yataktan zor kalkıyor.	1	2	3	4	5
3. Çocuğum yorgunluk nedeniyle yemek yerken zorlanıyor.	1	2	3	4	5
4. Çocuğum gece boyunca uyuyamıyor.	1	2	3	4	5
5. Çocuğum ikindi vakitleri yorgunluk çekiyor.	1	2	3	4	5
6. Çocuğum gün içinde uyuklama ihtiyacı oluyor.	1	2	3	4	5
7. Çocuğum gün içinde günlük aktivitelerini yerine getirecek enerji bulamıyor.	1	2	3	4	5
8. Çocuğum gece uykusu sonrası yeterince dinlenebiliyor.	1	2	3	4	5
9. Çocuğum arzu ettiği gibi oyun oynayabiliyor.	1	2	3	4	5
10. Çocuğum uzanıp , yatmak ; dinlenmek istiyor.	1	2	3	4	5
11. Çocuğum yürürken yoruluyor ; durup , dinlenmesi gerekebiliyor.	1	2	2	4	5
12. Çocuğum daha sessizleşti.	1	2	3	4	5
13. Çocuğum arkadaşları ve ailesi ile iletişim halinde.	1	2	3	4	5
14. Çocuğum daha çok huzursuzlaştı.	1	2	3	4	5
15. Çocuğum keyifli bir ruh hali içinde.	1	2	3	4	5
16. Çocuğum kooperasyon (iş birliği, iletişim) sağlayamıyor.	1	2	3	4	5
17. Çocuğumun gözlerinin çevresinde mor halkalar mevcut.	1	2	3	4	5