



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

---

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARIN TAM  
KÜR OLDUKTAN VE TEDAVİSİ TAMAMLANDIKTAN  
SONRA NÜTRİSYONEL DURUMLARININ  
ARAŞTIRILMASI**

---

Dr. Akbar AKBAROV  
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL  
Ekim, 2020

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

---

**AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARIN TAM  
KÜR OLDUKTAN VE TEDAVİSİ TAMAMLANDIKTAN  
SONRA NÜTRİSYONEL DURUMLARININ  
ARAŞTIRILMASI**

---

Dr. Akbar AKBAROV  
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN

İSTANBUL  
Ekim, 2020

## ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Akbar AKBAROV'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "ALL'Lİ HASTALARIN TAM KÜR OLDUKTAN VE TEDAVİSİ TAMAMLANDIKTAN SONRA NÜTRİSYONEL DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

**JÜRİ ÜYELERİ**

**İMZA**

**Tez Danışmanı:**

Doç. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

**Üyeler:**

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: \_\_/\_\_/2020

## Yazar Bildirimi

“AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ HASTALARIN TAM KÜR OLDUKTAN VE TEDAVİSİ TAMAMLANDIKTAN SONRA NÜTRİSYONEL DURUMLARININ ARAŞTIRIL-MASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Akbar AKBAROV;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2020

İmza:

---

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Aylin Canbolat AYHAN katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

*Dr. Akbar AKBAROV*

Tıpta uzmanlık eğitimimin kalan kısmını İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamlamam konusunda izin ve destek veren Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliğinin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İdari Sorumlusu ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Tıpta uzmanlık eğitimi sürecimde her zaman her konuda desteğini hissettiğim, güler yüzü ve tecrübesiyle bana yol gösteren, uzmanlık tezimin hazırlanma sürecinde desteğini her daim hissettiğim değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN'a,

Tıpta uzmanlık eğitimi sürecimde her zaman her konuda desteğini hissettiğim, güler yüzü ve tecrübesiyle bana yol gösteren, uzmanlık tezimin hazırlanma sürecinde desteğini her daim hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Hamdi Cihan EMEKSİZ'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, mesleki disiplin ve çalışkanlıkları ile her zaman örnek alacağım sayın hocalarıma,

Asistanlık süresince birlikte olduğum ve çalıştığım, birçok şeyi paylaştığım, tez çalışmam esnasında beni destekleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, kliniğimizde birlikte çalıştığımız personel arkadaşlarıma ve intörnlerime,

Bu hayatta bana verilen en büyük hediye olan canım eşim Neslihan YAZAR AKBAROV'a ve eğitimim için yıllardır onlardan uzakta yaşasam da maddi manevi hiçbir desteği esirgemeyen canım aileme;

Teşekkür ederim.

*Dr. Akbar AKBAROV*  
ekberakbarov@gmail.com

## Özet

### **“ALL’Lİ HASTALARIN TAM KÜR OLDUKTAN VE TEDAVİSİ TAMAMLANDIKTAN SONRA NÜTRİSYONEL DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI”**

**Giriş ve Amaç:** Çocukluk çağının en sık gözlenen malignitesi olan Akut Lenfoblastik Lösemi’nin (ALL) tanı ve tedavisinde ilerlemeler sağlanmış ve günümüzde kür oranı %90’ları aşmıştır. Bununla beraber ALL tedavisi almış ve tam kür olmuş çocuklarda hayatın ileri dönemlerinde meydana gelebilecek kronik sağlık sorunları üzerine odaklanma gereği ortaya çıkmıştır. Biz de çalışmamızda ALL tanısı almış ve tedavi sonucunda kür olmuş çocuk hastalarda nütisyonel durumun araştırılması ve etki eden faktörlerin belirlenmesini amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli çalışma tasarımı ile, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi’nde ALL tanısı almış ve tedavi edilmiş toplam 41 hasta seçilerek demografik verileri kaydedildi. Çocukların beslenme durumlarına yönelik hazırlanan anket uygulandı, fizik muayeneleri gerçekleştirildi ve laboratuvar tetkikleri yapılarak sonuçları kaydedildi. Elde edilen veriler istatistiksel analiz için SPSS paket program kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda incelenen 41 hastanın 22’si erkek 19’u kız, ortalama yaşları  $11.98 \pm 3.74$  yıldır. Hastaların %57.5’i (23 hasta) normal vücut kitle indeksine sahipken, 16 hasta (%40) fazla tartılı veya obezdir. Hastaların yüksek oranda (21 hasta, %51.5) işlenmiş gıda tükettikleri; çok az spor yaptıkları (8 hasta, %19.5) ve günün önemli bir bölümünü (1 saatten fazla) ekran karşısında geçirdikleri belirlenmiştir (40 hasta, %97,6). Hastaların tamamında (41 hasta, %100) D vitamini, 8 hastada da (%19.5) B12 vitamini düşük saptanmıştır. Ayrıca C vitamini eksikliği 5 hastada (%12,2), çinko eksikliği 12 hastada (%29,3) ve selenyum eksikliği 5 hastada (%12,2) saptanmıştır. Selenyum eksikliği ile tavuk tüketimi ve D vitamini eksikliği ile süt ve süt ürünleri tüketimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Fizik muayenede erkek hastalarda lipomasti gibi bulguların varlığı fazla tartılı, obez ve aşırı obez gruplarında anlamlı oranda

daha yüksektir. HbA1C değeri yüksek olan 5 hastamızın 2'si normal VKİ, 2'si aşırı obez iken 1 hastamız ise fazla tartılı olup HbA1C yüksek saptanmıştır. 41 hastamızın hiçbirinde puberte prekoks saptanmamıştır.

**Tartışma ve Sonuç:** Çalışmamızda incelenen ALL tedavisi almış ve tam kür olmuş çocuk hastalarda özellikle D vitamini düşüklüğü oranı dikkat çekicidir. Bu hastalarda proflaktik D vitamini verilmesi fayda sağlayabilir. Yine ALL tedavisi almış ve tam kür olmuşların beslenme durumları ile ilgili önemli hususlara yeterince dikkat etmedikleri göze çarpmaktadır. ALL tedavisi almış ve tam kür olmuş çocuk hastaların hem çocukluk hem erişkin dönemlerinde sağlıklı beslenmelerinin devam ettirilmesi, obezite ve diğer kronik sağlık problemleri riskinin en aza indirilmesi ve en uygun hasta yönetimi şemasının belirlenmesi için ileride yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk Çağı Lösemileri, ALL, Nütrisyonel Durum

## *Abstract*

### **“INVESTIGATION OF THE NUTRITIONAL CONDITIONS PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AFTER TREATMENT IS COMPLETED AND BE CURED”**

**Introduction and Aim:** Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common childhood malignancy. Significant improvements have been made in diagnosis and treatment and the cure rate has exceeded 90%. However, the need to focus on chronic health problems that may occur later in life in ALL survivors. In our study, we aimed to investigate the nutritional status and to determine the influencing factors in pediatric patients diagnosed with ALL and cured as a result of treatment.

**Materials and Methods:** In this study, which has a single-center study design, a total of 41 patients diagnosed and treated with ALL at Istanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital were selected and their demographic data were recorded. A questionnaire for the nutritional status of the children was applied, physical examinations were carried out and the results of the laboratory tests were recorded. The data obtained were evaluated by using SPSS package program for statistical analysis.

**Results:** A total of 41 patients examined in our study, 22 were male, 19 were female, and their mean age was  $11.98 \pm 3.74$  years. While 57.5% of the patients (23 patients) had normal body mass index, 16 patients (40%) were overweight or obese. Most of patients (21 patients, 51.5%) consumed processed food; did little sport (8 patients, 19.5%) and spent a significant part of the day (more than 1 hour) as screen time (40 patients, 97.6%). Vitamin D was found to be low in all patients (41 patients, 100%) and vitamin B12 was low in 8 patients (19.5%). In addition, vitamin C deficiency was detected in 5 patients (12.2%), zinc deficiency in 12 patients (29.3%) and selenium deficiency in 5 patients (12.2%). There was no significant relationship between selenium deficiency and chicken consumption, vitamin D deficiency and milk and dairy products consumption. The presence of findings such as lipomastia on physical examination was

significantly higher in the overweight, obese and extremely obese groups. 2 of our 5 patients with high HbA1C values were normal BMI, 2 of them were extremely obese, and 1 patient was overweight. None of our 41 patients had precocious puberty.

**Discussion and Conclusion:** In our pediatric patients who have recovered from ALL examined in our study, especially the low vitamin D rate is remarkable. It may be beneficial to give prophylactic vitamin D in these patients. It seems that the survivors of ALL do not pay enough attention to important matters regarding their nutritional status. Comprehensive future studies are needed in order to maintain healthy nutrition in both childhood and adulthood of children who have survived ALL, to minimize the risk of obesity and other chronic health problems and to determine the most appropriate patient management algorithm.

**Key Words:** Childhood Leukemia, ALL, Nutritional Status

---

# İçindekiler

---

|                                                   |           |
|---------------------------------------------------|-----------|
| <b>Şekil Listesi</b>                              | <b>x</b>  |
| <b>Tablo Listesi</b>                              | <b>xi</b> |
| <b>GİRİŞ ve AMAÇ</b>                              | <b>1</b>  |
| <b>GENEL BİLGİLER</b>                             | <b>3</b>  |
| 2.1 AKUT LENFOBLASTİK LOSEMI.....                 | 3         |
| 2.1.1 Tanım .....                                 | 3         |
| 2.1.2 Tarihçe.....                                | 3         |
| 2.1.3 Epidemiyoloji.....                          | 4         |
| 2.1.4 Etyoloji .....                              | 5         |
| 2.1.5 Patogenez ve Sınıflama.....                 | 6         |
| 2.1.6 Klinik Bulgular.....                        | 8         |
| 2.1.7 Laboratuvar Bulguları .....                 | 9         |
| 2.1.8 Tanı ve Ayırıcı Tanı .....                  | 10        |
| 2.1.9 Tedavi .....                                | 17        |
| 2.1.10 Tedavi Komplikasyonları .....              | 22        |
| 2.1.10.1 Erken Dönem Komplikasyonlar .....        | 22        |
| 2.1.10.2 Geç Dönem Komplikasyonlar.....           | 25        |
| 2.1.11 Prognoz.....                               | 27        |
| 2.2 ÇOCUKLARDA NÜTRİSYONEL DURUM VE OBEZİTE ..... | 28        |
| 2.3 PUBERTE.....                                  | 35        |
| 2.3.1 Pubertenin Tanımı.....                      | 35        |
| 2.3.2 Kızlarda Normal Pubertal Gelişim.....       | 35        |
| 2.3.3 Erkeklerde Normal Pubertal Gelişim .....    | 36        |
| 2.3.4 Erken Puberte .....                         | 36        |
| <b>GEREÇ ve YÖNTEM</b>                            | <b>37</b> |
| <b>BULGULAR</b>                                   | <b>42</b> |
| <b>TARTIŞMA ve SONUÇ</b>                          | <b>66</b> |
| 5.1 TARTIŞMA.....                                 | 66        |
| 5.2 SONUÇ VE ÖNERİLER.....                        | 72        |
| <b>Kaynaklar</b>                                  | <b>75</b> |
| <b>Ek A. Etik Kurul Onay Formu</b>                | <b>91</b> |
| <b>Ek B. Çalışma Anket Formu</b>                  | <b>93</b> |

---

## Şekil Listesi

---

|      |                                                                                          |    |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1: | Çalışmaya Alınan Hastaların VKİ SDS Dağılımı .....                                       | 45 |
| 4.2: | Çalışmaya Alınan Hastaların Boy Yaşına Göre VKİ Persentil Değerlerine Göre Dağılımı..... | 46 |
| 4.3: | Günlük Tablet-PC-TV Başında Geçirilen Süre .....                                         | 48 |
| 4.4: | D Vitamini Düzeylerinin Analizi. ....                                                    | 53 |
| 4.5: | Çalışmaya Alınan Hastaların B12 Vitamini Düzeyi Analizi .....                            | 56 |
| 4.6: | Çalışmaya Alınan Hastaların Kırmızı Et Tüketim Sıklığı.....                              | 57 |
| 4.7: | Çalışmaya Alınan Hastaların Selenyum Düzeylerinin Analizi.....                           | 59 |

---

## Tablo Listesi

---

|       |                                                                                                                                                    |    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1:  | FAB Sınıflamasına Göre ALL Gruplarının Özellikleri .....                                                                                           | 12 |
| 2.2:  | ALL'de İmmünolojik Alt Tipe Göre Klinik Özellikler .....                                                                                           | 14 |
| 2.3:  | Akut lenfoblastik Lösemi (ALL) Tedavisinde Kullanılan Ajanların Erken ve Geç Dönemde Görülebilen Komplikasyonları .....                            | 21 |
| 2.4:  | Bebek, Çocuk ve Ergenlerde Tahmini Enerji Gereksinimi (Düşük-Orta düzey aktivite) ve Seçilen Besin İçerikleri için Önerilen Diyet Miktarları ..... | 32 |
| 2.5:  | Bir Yaşından Büyük Çocuklarda Beslenme ile İlgili Kurallar .....                                                                                   | 34 |
| 4.1:  | Çalışmaya Alınan Hastaların Tanımlayıcı İstatistikleri (n: 41).....                                                                                | 42 |
| 4.2:  | Çalışmada Analiz Edilen 41 Hastanın Hemogram Değerlendirmesi (n: 41).....                                                                          | 42 |
| 4.3:  | Çalışmada Analiz Edilen 41 Hastanın Demir ve İlişkili Değerlerinin Analizi (n:41).....                                                             | 43 |
| 4.4:  | Hastaların Karaciğer, Böbrek Fonksiyon Testleri ve Serum Elektrolit Düzeyleri (n: 41) .....                                                        | 43 |
| 4.5:  | Serum Hormon ve Vitamin Düzeyleri (n: 41).....                                                                                                     | 44 |
| 4.6:  | Metabolik Parametrelerin ve Lipid Profilinin Değerlendirilmesi .....                                                                               | 44 |
| 4.7:  | Çalışmaya Alınan Hastaların VKİ SDS'lerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı.....                                                                        | 45 |
| 4.8:  | Boy Yaşına Göre VKİ Persentili .....                                                                                                               | 46 |
| 4.9:  | Çalışmaya Alınan Hastaların Boy Yaşına Göre VKİ Persentilinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı .....                                                     | 46 |
| 4.10: | Hastaların Aldığı Günlük Öğün Sayısı Analizi.....                                                                                                  | 47 |
| 4.11: | Hastaların Aldığı Öğünlerin Ağırlığının Analizi.....                                                                                               | 47 |
| 4.12: | Hastaların İşlenmiş Gıda Alma Durumlarının Analizi.....                                                                                            | 47 |
| 4.13: | Hastaların Spor Yapma Durumlarının Analizi.....                                                                                                    | 48 |
| 4.14: | Hastaların Ekran (Tablet-PC-TV) Karşısında Geçirilen Süre Analizi .....                                                                            | 48 |
| 4.15: | Hastaların Tedavi Sonrası Beslenmenin Olumsuz Yönde Değişme Durum Analizi .....                                                                    | 49 |
| 4.16: | Hastaların Tedavi Sonrası Ek Takviye Alma Durum Analizi.....                                                                                       | 49 |
| 4.17: | Hastaların Aktardan Bitkisel İlaç/Takviye Alma Durum Analizi.....                                                                                  | 49 |
| 4.18: | Besinlerin Tüketim Sıklığının Değerlendirilmesi .....                                                                                              | 50 |
| 4.19: | VKİ Persentili .....                                                                                                                               | 51 |

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.20: Tablet/PC/TV Gibi Ekran Karşısında Geçirilen Süre ile Obezite İlişkisi .....       | 51 |
| 4.21: Erkek Hastalarda Lipomasti .....                                                   | 52 |
| 4.22: Erkek Hastalarda Jinekomasti.....                                                  | 52 |
| 4.23: D vitamini Dağılımı .....                                                          | 52 |
| 4.24: D vitamini Yetersizliği vs. Eksikliğinin Obezite Gruplarına Göre Dağılımı.....     | 53 |
| 4.25: D Vitamini Düzeyi ile Süt Tüketim Sıklığı Arasındaki İlişki .....                  | 54 |
| 4.26: D Vitamini Düzeyi ile Yumurta Tüketim Sıklığı Arasındaki İlişki ....               | 54 |
| 4.27: D Vitamini Düzeyi ile Balık Tüketim Sıklığı Arasındaki İlişki.....                 | 55 |
| 4.28: D vitamini düzeyi ile PTH Düzeyi Analizi .....                                     | 55 |
| 4.29: Vitamin B12 Düzeylerinin Analiz Edilmesi .....                                     | 56 |
| 4.30: Vitamin B12 ile Kırmızı Et Tüketim Sıklığı İlişkisi.....                           | 57 |
| 4.31: Hastaların Kırmızı Et Tüketimi ve Ferritin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....        | 58 |
| 4.32: Hastaların Tavuk Tüketim Sıklığı ile Kan Selenyum Düzeyleri Arasındaki İlişki..... | 59 |
| 4.33: Hastaların Kan Bakır Düzeylerinin Analizi .....                                    | 60 |
| 4.34: Bakır Düzeyleri ile Ceviz Badem Fındık Tüketim Sıklığı Arasındaki İlişki.....      | 60 |
| 4.35: Hastaların Kan Çinko Düzeylerinin Analizi.....                                     | 61 |
| 4.36: Hastaların Kan C vitamini Düzeylerinin Analizi .....                               | 61 |
| 4.37: Hastaların Kan A vitamini Düzeylerinin Analizi .....                               | 61 |
| 4.38: Hastaların Kan E vitamini Düzeylerinin Analizi .....                               | 61 |
| 4.39: Vitamin B12 Düşüklüğü Olan hastalarda MCV Değerlendirmesi ....                     | 62 |
| 4.40: Bakır Eksikliği Olan Hastaların MCV, Hg, Demir ve Ferritin Analizi                 | 62 |
| 4.41: Ferritin Düşüklüğü Olan Hastaların MCV ve Hemoglobin Analizi ...                   | 62 |
| 4.42: Glukoz Düzeyinin VKİ Persentile Göre Analizi.....                                  | 63 |
| 4.43: HbA1C Düzeyinin VKİ Persentile Göre Analizi.....                                   | 63 |
| 4.44: ACTH Düzeyinin VKİ Persentile Göre Analizi .....                                   | 64 |
| 4.45: Kortizol Düzeyinin VKİ Persentile Göre Analizi.....                                | 65 |

|             |                                                                                                                          |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACTH .....  | Adreno-Kortiko-Tropik Hormon                                                                                             |
| ADH .....   | Anti-diüretik Hormon                                                                                                     |
| ALA .....   | Alfa-Linolenik Asit                                                                                                      |
| ALL .....   | Akut Lenfoblastik Lösemi                                                                                                 |
| ALT .....   | Alanin Amino Transferaz                                                                                                  |
| AML .....   | Akut myeloid lösemi                                                                                                      |
| AST .....   | Aspartat Amino Transferaz                                                                                                |
| BFM .....   | Berlin-Frankfurt-Münster                                                                                                 |
| BH .....    | Büyüme Hormonu                                                                                                           |
| BOS .....   | Beyin Omurilik Sıvısı                                                                                                    |
| CD .....    | Cluster of Differentiation (Farklılaşma Kümesi)                                                                          |
| CDC .....   | Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)                                          |
| COG.....    | Children Oncology Group (Çocuk Onkoloji Grubu)                                                                           |
| DM.....     | Diabetes Mellitus                                                                                                        |
| E2 .....    | Estradiol                                                                                                                |
| EBV .....   | Epstein-Barr virüsü                                                                                                      |
| EGIL.....   | European Group for the immunologic characterization leukemias (İmmünolojik karakterizasyon lösemileri için Avrupa Grubu) |
| EKG .....   | Elektrokardiyografi                                                                                                      |
| FAB.....    | French-American-British (Fransız-Amerikan-İngiliz)                                                                       |
| FSH.....    | Foliküler Stimüle Edici Hormon                                                                                           |
| GGT .....   | Gama Glutamil Transferaz                                                                                                 |
| HbA1C ..... | Hemoglobin A1C                                                                                                           |
| HDL .....   | Yüksek Dansiteli Lipoprotein                                                                                             |
| KİT.....    | Kemik İliği Transplantasyonu                                                                                             |
| KML .....   | Kronik Myeloid Lösemi                                                                                                    |
| LA .....    | Linoleik Asit                                                                                                            |
| LDH .....   | Laktat Dehidrogenaz                                                                                                      |
| LDL.....    | Düşük Dansiteli Lipoprotein                                                                                              |
| LH.....     | Luteinize Edici Hormon                                                                                                   |
| MPO .....   | Myeloperoksidaz                                                                                                          |
| MSS .....   | Merkezi Sinir Sistemi                                                                                                    |
| NSE.....    | Non-Spesifik Esteraz                                                                                                     |
| PAS .....   | Periyodik Asit Schiff                                                                                                    |

|              |                                             |
|--------------|---------------------------------------------|
| PTH.....     | Parathormon                                 |
| SBB.....     | Sudan Black B                               |
| SDS.....     | Standart Sapma Skoru                        |
| SPSS .....   | Statistical Package for the Social Sciences |
| sT4.....     | Serbest Tiroksin                            |
| TSH.....     | Thyroid-stimulating hormone                 |
| VKİ.....     | Vücut Kitle İndeksi                         |
| VLDL.....    | Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein             |
| 25-OH D..... | 25-hidroksi vitamin D                       |



### GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağında görülen kanserler, çok sık görülmemekle birlikte, hem hastalığın kendisi hem de tedavi süreçlerinin çocuğun ve ailesinin hayat kalitesini etkileyebilmesi yönüyle önem arz etmektedir. Çocukluk çağında görülen kanserlerin yarısını lösemi-lenfomalar oluşturmaktadır (1). Avrupa ve Amerika’da çocukluk çağı (yaygın olarak 1-15 yaş kabul edilmektedir) ölüm nedenleri arasında en sık sebep kazalar, ikinci en sık sebep olarak ise kanserler olarak rapor edilmektedir. Ülkemizde aynı yaş grubunda ölüm nedenleri ise ilk sırada enfeksiyon hastalıkları, ardından kalp hastalıkları ve kazalar gelmektedir. Ülkemizde çocukluk çağı kanserleri, çocuk yaş grubunda gözlenen ölümlerin en sık 4. sebebi olarak bildirilmektedir (2).

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağının en sık görülen kanseridir ve dünya çapında çocukluk çağı kanserlerinin %25-30 kadarını oluşturur. Dolayısıyla bu hastalarda kullanılacak her türlü tedavi yönteminin hem başarısı hem de sebep olabileceği yan etkiler önem arz etmektedir. Uzun süreli tam kür (şifa) durumu, hastanın mevcut klinik ve laboratuvar özelliklerine ek olarak, tedaviye verilen yanıtla da direkt ilişkilidir. 1960’lı yıllarda tedaviye yanıt ve şifa oranları %10 düzeylerinin altında iken, günümüzde çoklu kemoterapi protokollerinin giderek artan kullanımı sayesinde, hastaların %80-90 kadarında tam şifa sağlanabildiği bildirilmektedir (3). Tedavi merkezlerinin kullandıkları ortak tedavi-takip protokolleri ile ALL tedavisinde başarı belirgin olarak artış göstermiştir. Bu gruplardan en yaygın olanları, Amerika Birleşik Devletleri’nde ‘Children’s Oncology Group’ (COG), Avrupa’da ve ülkemizde ise ‘Berlin-Frankfurt-Münster’ (BFM)’dir. Tedavi başarısının artması ve sağ kalım oranlarının yükselmesiyle birlikte, bu çocuk hastaların, hayatlarının ilerleyen

dönemlerinde karşılaşabilecekleri ve hayat kalitelerini olumsuz etkileyebilecek, kısa ve uzun dönem morbiditeleri önem kazanmıştır. Bu morbiditeler; hastalığın kendisi ve/veya hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların erken veya geç dönem yan etkilerinden kaynaklanabilmektedir. Bu problemlerin tanınması, müdahale edilmesi ve ortadan kaldırılması; bu hastaların daha kaliteli bir yaşam sürmelerinin temel gereksinimlerinden biridir. Dolayısıyla kısa, orta ve/veya uzun vadede gelişebilecek bu türden sorunların en aza indirilmesi hedeflenmelidir. Bu komplikasyonlar başlıca; kemik iliğinin baskılanmasıyla ortaya çıkan sitopenilerin sebep olduğu komplikasyonlar, metabolik komplikasyonlar ve tedavide kullanılan ilaçların neden oldukları komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir (4).

Ülkemizde ALL tanısı konduktan sonra tedavi edilerek tam kür sağlanan ve hastalıksız olarak izlenen çocukların ilerleyen dönemlerde karşılaştıkları problemlerle alakalı olarak yapılmış bazı çalışmalar bulunmaktadır. Ancak ALL tedavisi sonrası tam kür sağlanan hastaların nütrisyonel durumları, hormonal durumları, obezite değerlendirmesi olası vitamin eksiklikleri yönünden değerlendirme yapan çalışmaların sayısı oldukça nadirdir.

Biz, bu çalışmada, İstanbul'da bulunan en büyük eğitim araştırma hastanelerinden biri olan İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji kliniğinde ALL tanısı konmuş ve tedavisini tamamlamış, tam kür sağlanmış ve tedavi sonrası takipte olan hastaların nütrisyonel durumlarını değerlendirmek, yapılan kan tetkikleri ile geniş kapsamlı bir değerlendirme yaparak hastaların hemogram parametrelerini, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını, çeşitli vitamin ve mineral düzeylerini araştırmayı ve bu sayede bu hastaların olası problemlerini belirleyerek, bu sorunların giderilmesi için yapılabilecek müdahaleleri ortaya koymayı ve böylece ALL tedavisi sonrası tam kür olmuş hastaların hayat kalitelerini arttırmayı amaçladık.

---

### GENEL BİLGİLER

---

#### 2.1 AKUT LENFOBLASTİK LOSEMI

##### 2.1.1 Tanım

Lösemi, normal myeloid ve lenfoid hücre serilerinin farklılaşmasının bir evrede duraklaması, aşırı çoğalarak kemik iliği, çevre kanı ve diğer sistemlerde birikmesi sonucu oluşan malign bir neoplazidir (5). Hücre serilerindeki artmış proliferasyon ve apoptozisin azalmasının sonucu olarak normal kemik iliği fonksiyonları bozulur ve sonunda kemik iliği yetersizliği gelişir (6). Normalde lenfoid seri hücreleri olan B-lenfosit ve T-lenfositleri oluşturan öncüllere, morfolojik ve immün-fenotipik olarak benzerlik gösteren lenfoid neoplazilerin oluşturduğu hastalık tablosuna Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) adı verilir.

##### 2.1.2 Tarihçe

Literatüre bakıldığında yaklaşık 200 yıl önce, 1827’de Fransız hekim Alfred Velpeau, ateş, halsizlik ve ağrı şikayetleri olan bir hastanın otopsisini yapmış ve kanının normalden daha beyaz olduğunu fark ettiği için beyazlaşmış kan tanımlamasında bulunmuştur (7). Bu ilk vakadan bir süre sonra, 1845 yılında İskoçya’da Bennett ve Almanya’da Virchow isimli bilim insanları; hastalığı “beyaz kan” olarak nitelemiş ve literatüre *lösemi* terimini kazandırmıştır (8). Neumann isimli bilim insanı, 1870 yılında lösemiye sebep olan hücrelerin kemik iliğinden kaynaklandığını bildirmiştir (9). 1881 yılına gelindiğinde, Ehrlic isimli bilim insanı, günümüzde de kullanılan boyama yöntemlerini keşfetmiş ve lösemi hücrelerinin şekilsel özelliklerini tanımlamıştır (10). 1913 yılına gelindiğinde lösemiler; kronik lenfositik, kronik miyeloid, akut lenfositik, akut miyeloblastik, monositik ve

eritrolösemi olarak sınıflandırılmıştır. Lösemiler için uzun yıllar boyunca sağkalım süreleri oldukça düşük kalmaya devam etmiştir. 1940 yılında Dargeon, ALL için ortalama sağ kalım süresinin 3 ay olduğunu bildirirken; 1965 yılında Burchenal ve Murphy; tüm dünya genelinde ALL tanısı konmuş ve 5 yıldan uzun süre hayatta kalmış toplam 71 çocuk hasta tespit edildiğini raporlamışlardır (11). Bununla beraber, 1960'lı yıllara kadar; akut lenfoid ve akut miyeloid lösemiler, aynı hastalık grubu içerisinde kabul edilerek aynı şekilde tedavi edilmişlerdir. Ancak, yıllar içerisinde yapılan klinik gözlemlerde lenfoid ve miyeloid lösemilerin prednizon ve metotreksat'a yanıtlarının farklı olduğu belirlenmiş, bu nedenle sınıflamanın önemine dikkat çekilerek, daha detaylı sınıflama için yeni tekniklerin gerekli olduğu raporlanmıştır. Özel boyama teknikleri, elektron mikroskopinin kullanılması, kromozom analizleri, immünofenotipleme ve moleküler genetik yöntemler geliştikçe lösemiler her açıdan daha iyi anlaşılmıştır (12).

Lösemide kemoterapi çağı 1948'de Dr. Sidney Farber'in folik asitin lösemi hücrelerinin çoğalmasını hızlandırdığını tespit etmesi ve bir folat antagonisti olan aminopterin ile geçici remisyonlar sağlaması ile başlamıştır. 1953'te pürin antagonisti olan "6-merkaptopurine", 1961'de "l-asparaginase", 1962'de "vincristine" ve takip eden yıllarda kortikosteroidler kullanıma girmiştir. 1965'te St. Jude Hastanesi'nde ilk kombinasyon tedavisinin başarılı sonuçları yayınlamış olup remisyon indüksiyonu, intensifikasyon (konsolidasyon), subklinik merkezi sinir sistemi lösemisi için tedavi ve uzatılmış idame tedavilerinden oluşan dört fazlı tam tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. Kemoterapi öncesi yalnızca destekleyici tedavi ile yaşam süresi 2-3 ay iken, kombinasyon tedavisinin ortaya konmasından sonra akut lösemide tedavi başarısı hızla artmıştır. Çocukluk çağı ALL, kemoterapi ile tedavi edilebilir olduğu gösterilen ilk kanser türüdür ve diğer neoplastik hastalıkların tedavisi için bir rol model olmuştur (13-20).

### **2.1.3 Epidemiyoloji**

Erişkinlerde daha yaygın olarak solid tümörler gözlense de, çocukluk çağı kanserleri arasında hematolojik maligniteler (lösemi ve lenfoma) ön plana çıkmaktadır. Akut lenfoblastik lösemi, çocukluk çağı kanserlerin %25-30

kadarını, akut lösemilerin ise %75-80'ini oluşturmaktadır. Ülkemizde 2002-2008 yılları arasında yapılan ulusal kayıt çalışmasında çocukluk çağı kanserleri içinde akut lösemi sıklığı %31,3 olarak bildirilmektedir (21). ALL en sık 2-7 yaş arasındaki erkek çocuklarında görülmektedir ve beyaz ırkta insidansının belirgin bir artış gösterdiği raporlanmıştır (22,23). Ülkemizde Türk BFM Çalışma Grubu protokolü TR-ALL BFM 2000'de median yaş 5,2 ve erkek/kız oranı 1,4 bulunmuştur (24).

#### **2.1.4 Etyoloji**

Bazı genetik sendromların, başlıca da Nörofibromatozis tip-1, ataksi-telenjiektazi, Down sendromu, Nijmegen breakage sendromu ve Bloom sendromu gibi durumların ALL sıklığını arttırdığı bildirilmiştir (25). Bahsi geçen genetik sendromlar içerisinde ALL riskini en çok arttıran durum, özellikle 0-4 yaş grubundaki çocuklarda riski 40 kat arttırdığı bildirilen Down sendromudur (26). ALL'nin nadiren sekonder neoplazi şeklinde ortaya çıktığı bildirilmiş olsa da, sıklıkla altta yatan başka bir neden olmaksızın ortaya çıkmaktadır (27.)

Çevresel faktörler içerisinde de ALL riskini arttıran bazı faktörler olduğu bilinmektedir. Bunların başlıcaları iyonize radyasyon, intrauterin dönemde solvent ve pestisit maruziyeti olarak raporlanmıştır (25). İkinci Dünya Savaşı'nda atom bombasına maruz kalan Japonlarda lösemi insidansı artmıştır. Patlama bölgelerine yakın kişilerde insidansın artmış olması, riskin maruz kalınan toplam radyasyon dozu ile orantılı olduğunu göstermiştir. Lösemi olguları patlamadan 7-8 yıl sonra belirgin artmakla birlikte, 20 yıl kadar beklenilenin üzerinde yeni vaka bildirilmiştir. Prenatal dönemde annenin röntgen ışınlarına maruz kalmasının da lösemi riskini artırdığı gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda doğum esnasındaki ağırlığı normalden fazla olan (yüksek doğum ağırlığı ile doğan) bebeklerde, çocukluk çağı ALL gelişimi riskinin arttığı bildirilse de, diğer bazı çalışmalarda bu bilginin doğru olmayabileceği iddia edilmektedir (28).

Kimyasal ajanlardan en çok benzen ve türevlerine maruziyet lösemi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Benzen ve türevleri özellikle AML gelişimi için risk faktörüdür. ALL gelişimi ile direkt ilişkilendirilmiş bir kimyasal ajan olmamakla birlikte alkilleyici ajanlar gibi kanser tedavisinde kullanılan

sitotoksik ilaçlar, sigara dumanına maruziyet, organik çözücüler, pestisitler, lösemi riskini artırmaktadır (29, 30).

Çocukluk çağında lösemi gelişen hastalarda, tarihte ilk düşünülen sebep enfeksiyon hastalıkları olmuştur. Erken çocukluk döneminde enfeksiyonlara maruziyet ile lösemi gelişimi ilişkisi için iki hipotez mevcuttur. Bunlardan biri, sosyal izolasyon nedeniyle erken çocukluk döneminde enfeksiyöz ajanlarla daha az karşılaşmanın, çocuğun immun sisteminin uyarılmasını azaltarak lösemi riskini arttığı yönündedir. Diğer hipotez ise yenidoğan ve erken çocukluk döneminde karşılaşılan enfeksiyöz ajanların, anormal immun cevaba neden olarak, geç dönemde lösemi riskini arttırdığı yönündedir. Daha yakın tarihlerde bazı virüslerin, özellikle de Parvovirüs B19 ve EBV'nin ALL gelişiminde suçlandığı bildirilmektedir (26). ALL gelişimi ile ilişkisi bilinen en önemli enfeksiyöz etken Epstein-Barr virusu (EBV) olup, Burkitt lenfoma/lösemi (ALL-L3) olgularının Afrika'da %95, Avrupa ve Kuzey Amerika'da %20'sinde EBV genomu gösterilmiştir (31-34).

### **2.1.5 Patogenez ve Sınıflama**

Lösemilerde ve ALL'nin patogenezinde tek bir mutasyondan ziyade, ardışık birkaç mutasyonu takiben oluşan mutant hücrelerin kontrolsüz çoğalması sorumlu tutulmaktadır. Bu şekilde kontrolsüz olarak çoğalma yeteneği kazanan hematopoetik kök hücrelerin diferansiyasyona uğramadan sürekli çoğalması sonucu hastalığın geliştiğine inanılmaktadır.

Tanım olarak; tek bir hücreden tekrarlayan çoğalmalarla oluşan klonal serilerin sebep olduğu hastalıklara lösemi ismi verilir (35,36). Buna bağlı olarak çoğalan hücreler, öncelikle kemik iliğini, ve diğer organları infiltre edecek kadar çoğaldığında, klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Kemik iliğinden başlayarak diğer organlara yayılma, löseminin genellikle görülen klinik tablosunu oluşturur. Nadir durumlarda önce diğer organlar tutulur (ekstramedüller başlangıçlı lösemi) ve daha sonra kemik iliği infiltre hale gelir.

Lösemi sınıflamasının amacı blastların morfolojik, immunfenotipik, sitogenetik, biyokimyasal ve moleküler genetik özelliklerine dayanarak normal hematopoezin neresinde klonal ekspansiyon olduğunu anlamaya

yöneliktir (38). Günümüzde morfolojik ölçütlere dayanan 'French-American-British' (FAB) sınıflama sistemi kullanılır. ALL'deki sınıflama çekirdek sitoplazma oranı, vakuol ve çekirdekçik varlığı, sitoplazma bazofilisine dayanır (**Tablo 2.1**) (39,40).

Sitolojik olarak ALL blastları periodik asit schiff ile boyanır. AML'den farklı olarak miyeloperoksidaz ve sudan black ile boyanmaz. T hücreli blastlar ise asit fosfataz boyası ile boyanır.

Lenfositlerin yüzeylerinde gelişim aşamasında beliren farklı antijenlere, yüzey işaretleyicilerine *Cluster of Differentiation* (CD) denir. Bu işaretleyiciler o hücrenin hangi gelişim aşamasında olduğu hakkında bilgi verir. Bu aşamanın nerde durakladığını belirlemek hastalığın seyri için çok önemlidir. Örneğin çocukluk çağıının en iyi seyirli lösemisi, CALLA (CD 10) antijen taşıyan blastlarla oluşmuş lösemidir. İmmunfenotipleme akım sitometrisi ile yapılmaktadır.

Çocukluk çağı ALL'lerinin %80'i B hücrelidir. B hücre belirleyicisi olarak CD 19 kullanılır. Pro B hücre için CD 79 + yanında sitoplazmik ve yüzeyel Ig olmaması ve mikst lenfoma/lösemi gen değişikliklerini belirleyen t(4,11), t(11,19), t(9,11) varlığı saptanabilir. Pre B hücreli lösemide sitoplazmada ağır zincir Ig vardır ve CD 22 yüzeyel saptanır. Genellikle beyaz küre ve laktat dehidrogenaz (LDH) yüksektir. Matür B hücreli lösemide ise myc onkogeninin bulunduğu 8. kromozom translokasyonları t(8,14), t(2,8), t(8,22) saptanır.

ALL'lerin %15-20'si T hücrelidir. T hücreler CD2, CD5, CD7, sitoplazmik CD3 ve TdT taşır. Ayrıca CD1, CD3, CD4, CD8 T hücre belirleyicileridir. Blastların hem ALL hem Akut Myeloid Lösemi (AML) belirleyicisi taşıdığı durumda bifenotipik lösemiden bahsedilir. Bazen de aynı olguda hem lenfoid hem myeloid blast saptanır, bu duruma biklonal lösemi denir .

Prognoz açısından önemli veriler elde edilen bir sınıflamadır. Sitogenetik bozukluk yapısal veya sayısal olabilir. Kromozom anamallileri birçok ALL'li hastada bulunur. Kromozom sayısı, translokasyonlar veya delesyonlarla ilgili anormallikler önemli prognostik bilgi sağlar (Tablo 2.4). Translokasyonlu (pseudodiploidi) ve hipodiploidi gösteren hastalar, translokasyonsuz ve hiperdiploidi olgulara göre kötü prognoza sahiptir.

Pseudodiploidi translokasyon grubundan; bir yaşında küçük süt çocuklarında görülen t(4,11) ve philedelphia kromozomu t(9,22)'ye sahip olma bilinen kötü prognostik faktörlerdendir.

#### **2.1.6 Klinik Bulgular**

Lösemi'li hastalarda klinik bulguların ortaya çıkışından sorumlu olan mekanizma, kanda kontrolsüz şekilde çoğalan hücrelerin kemik iliğine ve diğer organlara yayılmasıdır. ALL'li hastalarda bulgular sıklıkla akut tablo ile başlar. Sinsi seyir nadiren beklenir (45).

Kemik iliği dışında en sık etkilenen organlar: karaciğer, dalak ve lenf nodlarıdır. Ancak, vucutta hemen her organ/sistemde etkilenme meydana gelebilir. Deri, böbrek, plevra, perikard, akciğer, göz, gastrointestinal sistem gibi birçok farklı organ sisteminde infiltrasyona bağlı klinik bulgular görülebilir.

Klinik bulguların ortaya çıkış şekli ve şiddeti, hastadan hastaya ve etkilenen organ sistemine göre değişkenlik gösterir. Hiçbir belirti göstermeden muayene esnasında tanı alan vakalar da bildirilmiştir. Bununla beraber, en sık gözlenen klinik bulgu ateştir. Ateş, hastalığın kendisine veya hastalığa ikincil olarak meydana gelen enfeksiyonlara bağlı gözlenebilir.

Özellikle küçük çocuklarda eklem ve kemik ağrıları sıktır. En sık alt ekstremiteler tutulur ve tanı sırasında %20-30 olguda saptanır. Kemik ağrıları, yürüyememe veya yürürken topallama gibi belirtiler; kemik periost tabakası ve eklemlerin infiltrasyonu sonucunda meydana gelir.

Kemik iliğinin malign hücrelerle infiltrasyonu sonucunda, normalde üretilmesi gereken kan hücreleri yeterli ve etkili bir şekilde üretilemez. Nötrofillerin yetersiz üretimine bağlı enfeksiyonlar gelişir. Özellikle sepsis ve ciddi pnömoniler, bu hastalarda sıklıkla gözlenen ve hayatı tehdit edici boyutta olabilen klinik bulgular arasındadır. Yine kemik iliği tutulumuna bağlı yeterli trombosit üretilmemesi sonucunda oluşan trombositopeni ve pıhtılaşma faktörlerinin yetersiz üretimi sonucunda, cilt ve mukozalarda kanamalar meydana gelebilmekte, hatta daha ağır tablolarda organ içi kanamalar gözlenebilmektedir. Yetersiz hemoglobin ve eritrosit üretimine bağlı olarak gözlenen aneminin derecesine bağlı olarak halsizlik, solukluk,

iştah azalması ve tablonun iyice ilerlemesi sonucunda kalp yetmezliğine kadar gidebilecek bulgular gözlenebilir.

Ağızda kandida enfeksiyonu sıktır. Mukozal ülserasyonlar, peteşi ve ekimozlar görülebilir. Gastrointestinal sistem kanaması en sık bulgudur. Trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşması, lösemik hücre infiltrasyonu ve kandida gibi enfeksiyonlar kanamaya yol açabilir.

Göz tutulumu çok dikkatli bir inceleme sonucunda yeni tanı almış ALL hastalarının 1/3'ünde görülebilir. Trombositopeninin neden olduğu retinal hemoraji özellikle lökosit sayısı yüksek hastalarda gözün lösemik tutulumuna neden olur. Belirgin göz tutulumu olan hastalarda relaps riski %50'dir. Gözler, MSS ve testis gibi blastik hücreler için bir korunma alanı olarak görülebilir (46).

Olguların yaklaşık 2/3'ünde otopsilerde kalp tutulumu gösterilmesine rağmen klinik bulgu ancak olguların %5'inden daha azında oluşmaktadır. Patolojik olarak miyokard ve perikardda blastlar saptanır (5). Lösemik infiltrasyon veya kanamaya bağlı oluşur. Ayrıca lösemilerin %5-10'unda tanı sırasında mediasten kitlesi saptanabilir ve bunların çoğu T-hücreli lösemidir. T immünolojisi yoksa mediastinal tümör risk grubunu değiştirmez.

### **2.1.7 Laboratuvar Bulguları**

Lösemili hastalarda kemik iliği tutulumuna bağlı olarak en sık beklenen laboratuvar bulguları anemi, trombositopeni, nötropeni, lökopeni veya lökositoz'dur. Hastaların yaklaşık %15'inde lökosit sayısında aşırı yükselme (hiperlökositoz) ( $100 \times 10^9/\mu\text{L}$ ) görülür. Eğer tümör yükü fazlaysa, tümör hücreleri yıkıma uğramışsa, ki buna tümör lizis adı verilir, bu durumda da hücre yıkımına ikincil olarak kanda ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH) gibi parametrelerin yükselmesi beklenir. Kanda immünglobulin düzeylerinde azalma ve pıhtılaşma testlerinde bozukluk; çok sık olmasa da beklenen diğer labotaruvar bulguları arasında yer alır (45).

Anemi hastaların %75'inden fazlasında görülür. Genellikle normokromik normositik tipte anemi beklenir, retikülosit sayısı normal veya düşük

saptanabilmektedir. Lösemilerde kemik iliğinde genellikle %80-100 oranında blast bulunur.

Artmış lösemik hücre yükü sıklıkla pürin katabolizması yolu ile serum ürik asit düzeylerinde artışa neden olur. Serum LDH düzeyi de lösemik hücre yükünün göstergelerindendir ve genellikle kötü prognozla ilişkilidir (45). Hiperkalsemi hastaların %0,5'inde görülür; lenfoblastların parathormon benzeri bir protein salgılamasına yol açmasından veya kemiğin lösemik infiltrasyonuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu komplikasyon genellikle hidrasyon ve kemoterapinin başlaması ile kendiliğinden düzelir (47).

Lösemik infiltrasyona bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğu tanı anında %10-20 oranında görülür, genelde hafiftir, önemli bir klinik veya prognostik değeri yoktur. Serum immunglobulin düzeyleri, özellikle IgA ve IgM düzeyleri genellikle hafif düşüktür. Bu durum lökosit sayı ve fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır. IgG düşüklüğü olanların ise tedavi esnasında araya giren enfeksiyonlara daha yatkın oldukları görülmektedir (45).

İdrar tahlilinde ürik asit kristalleri ve hematüri görülebilir. Özellikle T-ALL hastalarında DİK (disemine intravasküler koagülasyon) açısından koagülasyon profiline bakılabilir (PT, aPTT, fibrinojen ve d-Dimer). Akciğer grafilerinde mediastinal genişleme veya efüzyon görülebilir. Rutin kemik grafileri önerilmez ancak omurgada çökme kırığı şüphesi varsa spinal grafi çekilebilir (45).

Beyin omurilik sıvısı incelemesinde mikrolitrede 5 veya daha fazla blast olması veya kranial sinir tutulumu olması MSS lösemik tutulum olarak değerlendirilir. Lösemi tanısı konan hastalarda mümkün olan en kısa sürede alınan beyin omurilik sıvısı sitosantrifüj edildikten sonra incelenmelidir. Hücre sayısı, hücre tipi belirlenmeli, glukoz ve protein miktarı ölçülmelidir.

### **2.1.8 Tanı ve Ayırıcı Tanı**

Tanı konurken ilk etapta fizik muayene yapılmalı; ardından kan sayımı, periferik yayma, gerekli hastalarda kemik iliği ve BOS sitolojik incelemeleri ile tanı kesinleştirilmeye çalışılmalıdır. Fizik muayenede lösemi

düşündürecek bulguları olan hastaların ilk değerlendirmesi tam kan sayımı ile yapılmalıdır. İlk kan sayımında total beyaz küre sayısı 10.000/ µl'den az olsa da, periferik yayma ile yapılacak detaylı incelemede malign klona ait hücreler görülebilir. Periferik yaymada gözlenen bulgulara dayanarak, kesin tanı için kemik iliği incelemesi yapılmalıdır. Kemik iliğinde %25 veya üzerinde lenfosit öncülü (lenfoblast) görülürse, ALL tanısı konur. Bazen kemik iliği aspirasyonu esnasında, kemik iliğinde fibrosis veya yoğun infiltrasyon varsa, aspirasyon iyi bir şekilde yapılamayabilir. Bu hastalarda aspirasyon aşaması atlanarak kemik iliği biyopsisi yapılması tanı için daha kesin bir yöntem olarak gözönüne alınmalıdır. Biyopsi yapılan kemik iliğinin imprint ile hazırlanan örnekleri, boyanarak morfolojik tanı için değerlendirilebilir. Blastların varlığı morfolojik değerlendirme ile incelenebilse de; hücre serisinin ayrımı için morfolojiye ek olarak sitokimya veya immunfenotiplendirme gibi ileri tetkikler de gerekebilmektedir. Sitokimyasal boyalar olan Myeloperoksidaz (MPO), sudan black B (SBB), periyodik asit schiff (PAS), ve non-spesifik esteraz (NSE); hücre serilerinin yani lenfoblast, myeloblast ve monoblastların ayrımı için kullanılan boya çeşitleridir. MPO, SBB ve NSE boya, ALL hücrelerini boyayamaz. Yani ALL, bu üç boya ile yapılan değerlendirmelerde negatif olarak raporlanır. ALL hücreleri sıklıkla PAS pozitif boyanır, bazı çalışmalarda başta T hücreli ALL olmak üzere tüm ALL çeşitlerinin %75 gibi yüksek oranda PAS pozitif boyandığı bildirilmiştir.

ALL; kendi içerisinde 3 alt gruba ayrılmaktadır. Yaygın olarak kabul gören bu sınıflama, morfolojiyi temel alarak çekirdek stoplazma oranı, vakuol ve çekirdekçik varlığı ile stoplazma bazofilisine göre değerlendirme yapar ve L1, L2 ve L3 olmak üzere ALL'yi 3 gruba ayırır. Bu sınıflama, FAB olarak bilinen, Fransız-Amerikan-British sınıflamasıdır (**Tablo 2.1**).

**Tablo 2.1:** FAB Sınıflamasına Göre ALL Gruplarının Özellikleri (151)

| Hücresel özellikler§   | L1                           | L2                           | L3.                              |
|------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Hücre büyüklüğü        | Küçük hücreler çoğunlukta    | Büyük, farklı büyüklükte     | Büyük, heterojen                 |
| Çekirdek kromatin      | Homojen                      | Değişken, heterojen          | İnce noktalanma tarzında         |
| Çekirdek şekli         | Düzdün bazen çentikli        | Düzensiz genelde çentikli    | Düzdün oval veya yuvarlak        |
| Çekirdekçik            | Görülmez veya küçük belirsiz | Bir veya birden fazla, büyük | Bir veya birden fazla, veziküler |
| Sitoplazma             | İnce                         | Değişken genellikle büyük    | Büyük                            |
| Sitoplazmik bazofil    | Az veya orta nadiren koyu    | Değişken bazen koyu          | Çok koyu                         |
| Sitoplazmada vakuoller | Değişken                     | Değişken                     | Genellikle belirgin              |

§ Her parametre için lösemik hücrelerin %10'u genel özellikleri taşımayabilir

. L3 tipi morfolojik olarak tanımlanıp spesifik özellik gösteren tek gruptur; hücre membranında yüzey IgM reseptörü taşırlar

Fizik muayenede tipik belirti ve bulgular ile birlikte; laboratuvar incelemelerinde anemi, trombositopeni ve yaymada blastların varlığıyla birlikte yüksek lökosit sayısı olan hastalarda ALL tanısı kolayca konulabilir. Laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği genellikle ALL tanısı için bir ipucudur.

İmmünofenotiplendirme çalışmaları ALL tanısında yer alan en önemli yöntemlerden biridir. Bu yöntemle lösemik hücrelerin kemik iliğinin hangi dizisinden farklılaştığı, hangi evresinden köken aldığı belirlenmekte ve B-lenfosit veya T-lenfosit hücre dizisi ayrımı sağlanmaktadır.

B hücre serisi, CD19, CD79a veya sitoplazmik CD22 belirteçlerinden en az ikisinin pozitifliği ile T ve myeloid hücre belirteçlerinin ekspresyonlarının olmaması ile karakterizedir. CD20, CD24, sitoplazmik  $\mu$ , yüzeyel IGM, B-hücrelerine spesifik PAX-5 ( B hücre spesifik aktivatör protein) diğer B hücre ALL belirteçleridir. B hücreli ALL 4 subtipte ayrılmıştır:

- **Pro-B ALL:** Tdt (terminal deoxynucleotidyl transferase) +, CD19 + olup CD10 antijeni, intrastoplazmik immunglobulin (sIgM) ve yüzey immunglobulini (yIg) negatiftir. Tüm çocukluk çağı lösemilerin %5'ini oluşturur. Yüksek lökosit sayısı, psödodiploidi, MLL gen yeniden

düzenlenmesi ve tanıda santral sinir sistem tutulumu sıklığı ile karakterize kötü prognozlu alt tiptir.

- **Common ALL:** Lenfoblastlar CD10 (CALLA) olarak isimlendirilen membran antijenini taşırlar. TdT + , CD19 + olup intrastoplazmik ve yüzey antijenleri negatiftir. Tüm çocukluk çağı lösemilerin %65'ini oluşturur ve 1-9 yaş grubunda görülür, düşük lökosit sayısı, hiperdiploidi özellikleri ile prognozu en iyi olan alt tiptir.
- **Pre-B ALL:** Tdt +, CD19 +, CD10 +/-, yüzel immunglobulin negatif olup intrastoplazmik immunglobulin taşırlar. Tüm çocukluk çağı lösemilerinin %15- 20'sini oluşturur. Yüksek lökosit sayısı, psödodiploidi, siyah ırk ile ilişkilidir. Olaysız sağ kalım süresi kısadır.
- **Olgun B hücreli ALL:** Sitoplazmik veya yüzey kapa veya lambda antijenleri pozitifdir. İki tipi vardır, L<sub>3</sub> morfolojisi gösteren (vakuollu) tipi genetik olarak Burkitt lenfomaya özgü 8. kromozom translokasyonları gösterir. L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub> morfolojisiyle karakterize diğer tipinde bu translokasyonlar yoktur. Çocukluk çağı lösemilerinin %1-3'ünü oluştururlar. Yüksek oranda santral sinir sistem tutulumu, erkeklerde sık olması, karında kitle yapması, böbrek tutulumu olması özelliğidir.

### **T hücreli ALL**

Hücrelerin morfolojisi B-ALL'den farklı değildir ancak mitoz oranları yüksektir. Sitoplazmalarında vakuoller bulunabilir. T-ALL'de blastlar CD2,CD3,CD5 ve CD7 pozitifdir. Bunların dışında CD1a, CD4 ve CD8 de T hücre belirtecidir. TdT, CD34 ve Cd1a pozitifliği T lenfoblastların öncül niteliğini gösterir. CD10 genellikle negatiftir. T- ALL'de lenfoblastlar immünolojik özelliklerine göre 4 gruba ayrılır: pro-T, pre-T, kortikal T ve medüller T. Tüm evrelerde CD3 ve CD7 pozitifliği vardır. Pro-T ve pre-T'de CD34 +/- iken daha ileri evrelerde negatiftir. CD2 pro-T'de negatif iken daha ileri evrelerde pozitif olur. CD1a ise pro-T ve pre-T'de negatif iken kortikal ve medullar T'de pozitif olur. Çocukluk çağı lösemilerinin %15'ini T-ALL oluşturur. Yüksek beyaz küre sayısı, erkek cinsinde daha sık olması, büyük yaş, ekstramedullar hastalık ve santral sinir sistem tutulumu gibi kötü prognoz kriterlerini taşır ve yoğun tedavi protokollerini gerektirir (48-51).

ALL her ne kadar B serisinde ve T serisinde alt gruplara ayrılmış olsa da, T hücreli, olgun B hücreli ve prekürsör B hücreli immunfenotiplerin tedavileri farklıdır. ALL'nin immünolojik alt tipleri ve klinik özellikleri tabloda sunulmuştur (52).

### Hücre Dizisi Belirsiz Akut Lösemiler

Hiç bir hücre dizisine ait antijen taşımayan farklılaşmamış akut lösemiler ile birden fazla hücre tipine ait antijen taşıması nedeniyle tek bir hücre dizisi ile net bağlantısı kurulamayan akut karışık tip lösemiler bu tanıma dahildir. EGIL (European Group for the immunologic characterization leukemias) kriterlerine göre CD79a ve CD10 birlikteliği bifenotipik lösemi olarak tanımlanmıştır.

**Tablo 2.2:** ALL'de İmmünolojik Alt Tipe Göre Klinik Özellikler (48)

| Alt tip                          | Tipik markerlar                                       | Çocukluk çağı | İlişkili özellikler                                                                                    |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B hücreli prekürsör<br>Pre pre B | CD19+, CD22+, CD79a+, sIg±, ylgμ-, HLA-DR+<br>CD10-   | % 5           | Yüksek lökosit sayısı, tanıda SSS lösemisi, psödoploidi, MLL gen yeniden düzenlemeleri, kötü prognosis |
| Erken pre B                      | CD10+                                                 | % 63          | 1-9 yaş grubu, düşük lökosit sayısı, hiperploidi                                                       |
| Pre B                            | CD10±, sIg+                                           | % 16          | Yüksek lökosit sayısı, psödoploidi, siyah ırk                                                          |
| B hücreli                        | CD19+, CD22+, CD79a+, sIg+, ylgμ+, sIgκ+ veya sIgλ+   | % 3           | Erkek predominansı, tanıda SSS lösemisi, abdominal kitle, renal tutulum                                |
| T hücre serisi<br>T hücreli      | CD7+, sCI3+<br>CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-, TdT ± | % 12          | Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstra medüller hastalık                                           |
| Pre-T hücreli                    | CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR±, TdT+                 | % 1           | Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstrapedüller hastalık, kötü prognosis                            |

sCD3: stoplazmik CD3, sIg: stoplazmik immünglobulin, ylg: yüzey immünglobulin, TdT: terminal deoxynucleotidyl transferase

### ALL'de Prognostik Önemi Olan Sayısal Kromozom Anomalileri

**Hiperdiploidi (47-50 kromozom):** En uzun remisyonda kalma süresine sahip olan gruptur. Hiperdiploidi (blastlarda DNA içeriğinin fazlalığı) varlığında blastlarda metotreksat metabolitlerinin daha yüksek oranda biriktiği, iyi prognosisun bununla ilişkili olduğu bildirilmektedir.

**Hipodiploidi:** Kromozom sayısının 45 ve altında olmasıdır. Kötü prognosisla ilişkilidir. Kromozom sayısı ne kadar düşükse prognosis o kadar kötüdür.

**DNA indeksi:** Akım sitometrisi ile normal hücre ve blastik hücrelerin DNA içeriklerinin ölçülüp oranlanmasıyla elde edilir. Bu oranın >1.16 olması hiperdiploidi, <1.16 olması hipodiploidi lehinedir.

**ALL'de Prognostik Önemi Olan Yapısal Kromozom Anomalileri**

**t(12;21) (p13;q22) / TEL-AML1 (ETV6 RUNX1):** Bu yapısal değişiklik iyi prognozla ilişkilidir. Standart sitogenetikle vakaların %1'inden azında saptanırken, moleküler teknikler kullanılarak pre-B ALL'nin %25'inde saptanır (53). Bu hastalarda şifa oranı %90'dır, geç relaps sıktır ancak relaps sonrası kemoterapi yanıtı çok iyidir (31, 54). Trizomi 4,10 ve 17 saptanan çocuk ALL hastalarında prognoz iyidir.

**t(9;22) (q34; q23) / BCR-ABL geni:** Philedelphia (Ph) kromozomunun önceleri sadece kronik myeloid lösemi (KML)'de görüldüğü sanılırken daha sonraları çocuk ve erişkinlerin akut lösemilerinde de saptanmıştır (55,56.). Sitogenetik yöntemlerle ALL ve KML'lerde saptanan Ph kromozomlarının birbirinden farkı gösterilemezken, moleküler yöntemlerle farklı kırılma noktalarının olduğu gösterilmiştir (57). Kronik myeloid lösemi olgularında p210 füzyon proteini oluşurken ALL olgularında p190 füzyon proteini oluşmaktadır. Oluşan genler trozin kinaz aktivitesi ile ilişkilidir ancak farklı transformasyon özelliği gösterirler (58-60). Ph (+) ALL'de induksiyon tedavisi başarılı olduğunda Ph (-) hematopoez başlar, oysa KML'de akut fazda induksiyon tedavisini takiben hasta kronik faza döner ve Ph (+)'liği devam eder (60).

Ph (+) ALL, pediatrik yaş grubunda büyük yaş ve yüksek beyaz küre sayısı ile ilişkili olup en kötü prognozlu lösemi olarak bilinmektedir (61). Pediatrik ALL vakaları arasında %3 -5 oranında görülmektedir. Geçmişte Ph (+) ALL olgularında ilk tam remisyon sonrası allogenik hematopoetik kök hücre nakli önerilmekteydi (9, 62, 63). Bu hastaların tedavisinde tirozin kinaz inhibitörü (TKI) içeren yoğun kemoterapi protokollerinin kullanılması tedavi başarısını arttırmıştır (64).

**BCR-ABL1 like (Ph like) genotip:** Yüksek risk grubundaki hastaların %15'inde BCR- ABL1 füzyonu olmaksızın BCR-ABL1 gen ekspresyon profilleri ve benzer etkileri mevcuttur. Bu hastalarda Ph pozitif ALL üç ile dört kat daha fazla görülür ve prognoz diğer yüksek risk grubundaki

hastalardan anlamlı derecede kötüdür (65). Ph like ALL sitokin reseptör genleri ve kinaz sinyal yollarını aktive eden çeşitli genetik değişikliklere sahiptir ve genellikle TKI ile tedaviye uygundur (66). Bu hastaların yarısında CRLF2 (Genomic rearrangements of the cytokine receptor-like factor 2) ekspresyonunda artış vardır ve bunların yarısı JAK (Janus Kinaz) mutasyonları ile ilişkilidir.

**t(4;11) (q21; q23) / MLL-AF4 geni:** Sütlü çocukluğu ALL olgularında %50, erişkinlerde ise %5 sıklıkla rastlanır ve kötü prognoz ile ilişkilidir (9, 67). Prenatal dönemde belirebilen bu translokasyon ile lösemi gelişimi arasındaki süre kısadır. Lösemi tanısı almış çocukların yenidoğan dönemindeki kan örnekleri incelendiğinde bazılarında bu translokasyonlara rastlanmıştır. Bir yaş altında en sık görülen lösemidir. Tanı anında çok yüksek beyaz küre sayıları mevcuttur ve santral sinir sistem tutulumu sıktır. CD10 negatif olup pro-B ALL ile ilişkilidir (31).

**t(1;19)(q23; p13) / E2A-PBX1 geni:** 19. Kromozom üzerinde 19p 13.3 bandında yer alan E2A geninin, oluşan translokasyonla 1.kromozomdaki PBX1 genine bağlandığı gösterilmiş ve oluşan yeni gene E2A-PBX1 füzyon geni denmiştir. ALL'de %5 sıklıkla, pre-B ALL'de ise %20-25 oranında görülür. Çocuklarda sık görülen translokasyonlardandır. Klinik, morfolojik ve sitokimyasal bulgular özellik göstermez. Tanı anında sıklıkla yüksek beyaz küre sayısı vardır. Önceleri prognozu olumsuz etkilediği düşünülürken, yoğun tedavi ile bu özellik görülmemektedir (31).

**MYC gen bozuklukları:** B-ALL vakalarının %80 kadarı t(8;14)(q24;32) taşır, geri kalanlar t(2;8)(p12;q24) veya t(8;22)(q24;q11) içerir. Burkitt lenfoma benzeri özellik gösterir, kötü prognozludur. Yoğun kemoterapi gerektirir (53).

ALL akut başlangıçlı lenfadenopati ve ateşi olan hastalarda enfeksiyöz mononükleozdan, ateş, kemik ağrısı olmasına rağmen hassasiyet ve eklem şişliği olmayan hastalarda da romatoid artritten ayırt edilmelidir. Ayırıcı tanıda ise, pansitopeni olan hastalarda aplastik anemi (konjenital veya edinsel) ve miyelofibroz düşünülmelidir. Tek bir hücre dizisine ait yetersizliklerden, çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi, immün trombositopeni, konjenital veya edinsel nötropeni bazen ALL'den ayırt

etmesi zor olan ve kemik iliği incelemesi gerektiren klinik tablo oluşturabilirler. Bu başvuru bulguları olan hastalarda kemik iliği incelemesi gerekebilir.

ALL, akut miyeloid lösemi (AML) ve kemik iliğini tutan ALL ile benzer klinik ve laboratuvar bulguları olabilen nöroblastom, rabdomyosarkom, Ewing sarkomu ve retinoblastom dâhil diğer malign hastalıklardan ayırt edilmelidir (68).

### **2.1.9 Tedavi**

Çocukluk çağı lösemilerinde, özellikle ALL'de amaç; klinik semptomları ortadan kaldırmak, hematolojik parametreleri düzeltmek, hastalığın tekrarını önlemek ve oluşabilecek komplikasyonları tedavi etmektir. Çocukluk çağı ALL'sinin tedavisinde çoklu kemoterapi protokollerinin kullanıma başlanması ile dünya genelinde tam kür oranları ciddi bir yükselme göstermiş ve günümüzde %75'in üzerinde tam kür oranı elde edilmiştir. 1970'li yılların başında kullanılmaya başlanan bu çoklu kemoterapi protokolleri içerisinde tedavi kombinasyonları temel olarak birbirine benzemektedir ancak randomize çalışmaları, bazı farklılıklar gözlemlendiğini raporlamıştır. Bir hastanın toplam kemoterapi süresi; remisyonun indüksiyonu, konsolidasyon, idame ve santral sinir sistemi profilaksisi olmak üzere dört temel aşamadan oluşur ve 2 ila 2.5 yıl kadar sürer.

Çocukluk çağı ALL tedavisinde aşamaları şu şekilde özetlemek mümkündür:

1. **Remisyon indüksiyonu:** Başlıca kullanılan ilaçlar deksametazon (veya prednizolon), vinkristin, asparaginaz ve antrasiklin'dir. Amaç hızlıca tam remisyon sağlamaktır. Teorik olarak, tümör hücrelerinin yoğun kemoterapi ile hızlıca yok edileceği varsayımına dayanarak, yüksek riskli gruplarda erken ve agresif kemoterapi ile remisyon indüksiyonu uygulanabileceğini iddia eden çalışmalar mevcuttur (69, 70). Günümüzde uygulanan modern kemoterapiler ve destek tedavileri ile remisyon indüksiyonu hastaların %99 kadarında başarıya ulaşmaktadır. Remisyona girmeyen hastalarda nüks riskinin çok yüksek olduğu

düşünüldüğünden, bu aşamada remisyona girmeyen hastalarda erken dönem allojenik kök hücre nakli düşünülebileceği bildirilmektedir.

2. **Konsolidasyon:** Güçlendirme veya re-indüksiyon olarak da isimlendirilen bu aşamada, tam remisyon sağlansa da vücutta kalan eser lösemik hücrelerin ortadan kaldırılması amacıyla kemoterapi başladıktan sonraki 16-20. haftalarda geç re-indüksiyon kemoterapileri uygulanmaktadır.
3. **Santral Sinir Sistemi Proflaksisi:** Tanı anında lösemik hücrelerin BOS'ta saptanması, santral sinir sistemi hastalığına işaret eder ve kötü prognoz göstergesidir. Günümüzde santral sinir sistemi proflaksisi, sadece nüks açısından yüksek risk taşıyan hastalarla sınırlıdır (71, 72).
4. **İdame:** Tüm kanser türleri içerisinde uzun süreli idame tedavisi sadece ALL'de gereklidir. İdame süresini 24 aydan daha kısa sürelerle çekmek için yapılan girişimler olumlu sonuçlanmamıştır. Benzer şekilde 3 yıldan uzun süreli idame tedavilerinin de gereksiz olduğu gösterilmiştir. İdame tedavisinde genellikle günlük 6- merkaptopürin ve haftada bir alınan metotreksat ile devam edilir. T-ALL veya pre B-ALL gibi bazı hastalarda bu temel antimetabolik rejimi güçlendirmek için vinkristin ve prednizon / dekzametazon ekleyen gruplar da vardır (3, 20, 72). Ancak bu ilaçların idame tedavisine eklenmesi toksisiteyi arttırdığı gibi prognoza olumlu etkisi karşılaştırmalı gruplarda gösterilemediği için çoğu gruplarca önerilmemektedir.
5. **Allojenik hematopoetik kök hücre nakli:** Allojenik kemik iliği nakli genellikle ilk indüksiyon tedavisine iyi cevap vermeyen veya hematolojik relapstan sonra remisyon sağlanan hastalara uygulanır. Çocukluk çağı lösemilerinde, otolog kemik iliği nakli etkin olmadığından yapılmaktadır (73).

Çocukluk çağı ALL tedavisinde başarılı olduğu kanıtlanmış birçok protocol mevcuttur. Bunların başlıcaları *Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)*, *Children Oncology Group (COG)*, ve *St Jude* gibi protokollerdir.

Bu protokoller içerisinde Türkiye'de güncel ve en sık kullanılan kemoterapi protokolü **BFM-ALLIC-2009** protokolüdür. Bu protokolde risk gruplarının

tanımlanmasında MRD ve hipodiplodidi $\leq$ 45 kromozom kavramları kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre risk sınıflaması:

**Standart Risk Grubu (SR):** Hastalar aşağıdaki kriterlerin tümüne birden uymalıdır:

- 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $< 1000/\text{mm}^3$
- Tanıda lökosit sayısı  $< 20.000/\text{mm}^3$
- $1 \leq \text{yaş} < 6$
- 33. Günde M1 kemik iliği
- Bakılabiliyorsa flow sitometri MRD  $< \%0.1$  veya 15. gün kemik iliği M1-M2 olması

**Yüksek Risk Grubu (HR):** Aşağıdaki kriterlerden birinin olması:

- Orta risk grubunda bakılabiliyorsa flow sitometri MRD  $> \%10$  veya 15. gün kemik iliğinin M3 olması
- Standart risk grubunda bakılabiliyorsa flow sitometri MRD  $> \%10$
- 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı  $\geq 1000/\text{mm}^3$
- 33. günde tam remisyon olmaması (M2 veya M3 kemik iliği)
- t(9;22) (BCR/ABL) veya t(4;11) (MLL/AF4) pozitifliği
- Hipodiploidi  $\leq 45$

**Orta Risk Grubu (MR):** Standart veya yüksek risk grubuna dahil olamayan hastaların tamamı orta risk grubuna dahildir. ALLIC-2009 Türkiye uyarlamasında tedavide:

- Sadece standart risk grubu B prekürsör ALL, protokol M'de 2 gr/ m2 metotreksat almaktadır, diğer tüm metotreksat dozları (standart risk T-ALL, orta risk ve yüksek risk grupları) 5 gr/ m2'dir.
- SSS profilaksisinde kranyel RT almayanlara ek doz intratekal metotreksat verilmiştir. Bu ilave, B-ALL için idamenin 1. ayından itibaren 4 hafta arayla 4 doz intratekal metotreksat, T-ALL için ise 6 doz intratekal metotreksat şeklindedir.

- SSS profilaksisinde kranyel RT  $\geq 2$  yaş, 12 Gy, MSS tutulumunda tedavi amaçlı RT 1-2 yaş, arası 12 Gy,  $>2$  yaş, 18 Gy verilmektedir. Bir yaşın altındaki hastalara ne profilaksi ne de tedavi amaçlı RT verilmemektedir.
- Standart risk grubuna profilaktik kranyel RT verilmemektedir.
- Orta risk grubunda sadece T-ALL olup tanı beyaz küre sayısı  $>100.000/mm^3$  olanlara ve yüksek risk grubuna profilaktik kranyel RT 12 Gy uygulanmaktadır.
- Yüksek risk grubuna sadece 8. gün prednizolon cevabı kötü olduğu için girenlere profilaktik kranyel RT uygulanmamaktadır.
- Allojenik kemik iliği nakline gidecek hastalar, nakilde tüm vücut ışınlaması alacakları için profilaktik kranyel RT almamaktadır.

**Standart risk grubu:** Protokol IA+ Protokol IB+ Protokol M+ Protokol II+ idame

**Orta risk grubu T-ALL:** Protokol IA + Augmented IB + Protokol M + Protokol II + idame B-ALL: Protokol IA + Protokol IB + Protokol M + Protokol II + idame

**Yüksek risk grubu T-ALL:** Protokol IA + Augmented IB+ 6 HR blok + Protokol II+ idame B-ALL: Protokol IA + Protokol IB + 6 HR blok + Protokol II + idame

**Tablo 2.3.** Akut lenfoblastik Lösemi (ALL) Tedavisinde Kullanılan Ajanların Erken ve Geç Dönemde Görülebilen Komplikasyonları (152)

| ALL Tedavisinde Kullanılan Ajanlar                 | Erken Dönem Komplikasyonlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Geç Dönem Komplikasyonlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kortikosteroidler (Deksametazon, Prednizon)</b> | Hiperglisemi, bradikardi, kardiyak aritmi, hipertansiyon, vaskülit, anafilaksi, akne, alerjik dermatit, cilt kuruluğu, ekimoz/peteşi, hipokalemi alkaloz, sodyum retansiyonu, tümör lizis sendromu, abdominal distansiyon, KCFT yüksekliği, iştah artması, mide bulantısı, pankreatit, peptik ülser, GIS kanaması, ince ve kalın barsak perforasyonu, ülseratif özefajit, negatif nitrojen dengesi, kas güçsüzlüğü ve kas kitlesinde azalma, uzun kemiklerde patolojik kırık, steroid myopatisi, tendon rüptürü, vertebral kompresyon kırığı, konvülsiyon | Osteoporoz, immün yetmezlik, Cushing sendromu, büyüme geriliği, depresyon, emosyonel instabilite, öfori, baş ağrısı, psödotümör serebri, vertigo, kişilik değişikliği, parestezi, insomnia, mood değişiklikleri, ekzoftalmus, glokom, göziçi basınç artışı, bulanık görme, posterior subkapsüler katarakt, enfeksiyonlara dirençte azalma, hıçkırık, obezite |
| <b>Metotreksat</b>                                 | Oral/Gastrointestinal mukozit, Lökopeni, Bulantı, kusma, ishal, intratekal uygulamayı takiben ekstremitte paralizi, kranial sinir felci, nöbet/koma, ciltte kızarıklık, hiperürisemi, intestinal perforasyon, trombositopeni, alopesi, fotosensitivite, halsizlik, yorgunluk, GIS'te kanama, interstisyel pnömoni, KCFT yüksekliği                                                                                                                                                                                                                        | Nörotoksisite, Nefrotoksisite, Karaciğer atrofisi, siroz, hepatik yetmezlik ve fibroz                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Vinkristin</b>                                  | Bulantı, kusma, hiponatremi, alopesi, akut ürik asit nefropatisi, parolitik ileus, kabızlık, lökopeni, kemik iliği baskılanması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Periferik nöropati, parestezi, duyu kaybı, derin tendon refleksi kaybı, hipertansiyon, yürüyüş bozukluğu, çene ağrısı                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>L-asparaginaz</b>                               | Ürtiker, Flushing, abdominal kramp, anoreksi, üremi, Bulantı, kusma, yorgunluk, ateş, terleme, anafilaksi, bilinç bulanıklığı, konfüzyon/koma, akut pankreatit, hiperglisemi, mukozit, hiperürisemi, koagülasyon bozukluğu, ketoasidoz, nefrotoksisite                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Depresyon, Parkinson benzeri semptomlar, hepatotoksisite, kilo kaybı                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Daunorubicin</b>                                | Bulantı, kusma, ishal, aritmi, alopesi, idrar renginde değişiklik, hiperürisemi, gastrik ülser, ürtiker, bilirubin artışı, mukozit, kemik iliği baskılanması, kaşıntı, ateş, flushing, döküntü, el ve ayak tırnaklarında pigmentasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kardiyotoksisite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>6-Merkaptopürin</b>                             | Bulantı, kusma, ishal, iştahsızlık, geçici saç dökülmesi, yorgunluk, baş ağrısı, mukozit, üst solunum yolu enfeksiyonu, öksürük, kemik iliği baskılanması, göğüs ağrısı, enfeksiyonlara dirençte düşüş, pankreatit riskinde artış (inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda), deri hiperpigmentasyonu, barsak ülseri, hiperürisemi,                                                                                                                                                                                                                        | Anoreksi, hepatotoksisite, nefrotoksisite,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

Tablo 2.3. (devamı)

| ALL Tedavisinde Kullanılan Ajanlar | Erken Dönem Komplikasyonlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Geç Dönem Komplikasyonlar                 |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Siklofosfamid</b>               | Bulantı, kusma, iştahsızlık, mide ağrısı, ishal veya cildin / tırnakların koyulaşması, geçici saç dökülmesi, böbrek veya mesane problemi belirtileri (idrar miktarında değişiklik, pembe / kanlı idrar), ağız yaraları, eklem ağrısı, kolay morarma / kanama, adet dönemlerinde kesinti/durma, yara iyileşmesinde yavaşlama, siyah / kanlı dışkı, şiddetli mide / karın ağrısı, gözlerde veya ciltte sararma, koyu idrar, zihinsel / ruh hali değişiklikleri, kas zayıflığı / spazmı. | Sterilite                                 |
| <b>ARA-C</b>                       | Baş ağrısı, lökopeni/trombositopeni/anemi, Mide bulantısı ve kusma, Ağız yaraları, KCFT'de yükselme, ishal, iştah kaybı, cilt döküntüsü, kızarıklık, kaşıntı, el-ayak sendromu, hiperürisemi, geçici saç dökülmesi, göz ağrısı/ışığa duyarlılık/bulanık görme, Tromboflebit, 'Sitarabin sendromu': ateş, kas ağrısı, kemik ağrısı, döküntü, konjonktivit ve halsizlik; cilt ülserleri, üriner retansiyon, anafaksi                                                                    | Nörotoksisite, perikardit                 |
| <b>Tioguanin</b>                   | Stomatit, mukozit, bulantı, kusma, hiperürisemi, kemik iliği baskılanması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Anoreksi, Nefrotoksisite, hepatotoksisite |
| <b>Doxorubicin</b>                 | Nötropeni, anemi, lökopeni, kaşıntı, stomatit, kusma, yorgunluk, trombositopeni, mide bulantısı, alopesi, kabızlık, ishal, kemik iliği baskılanması, hiperürisemi, fotosensitivite, kırmızı idrar                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kardiyomyopati, kardiyak aritmi, anoreksi |

### 2.1.10 Tedavi Komplikasyonları

#### 2.1.10.1 Erken Dönem Komplikasyonlar

Hastalığın kendisi ve tedaviyle ilişkili akut komplikasyonlar tedavi başarısızlığının ve kayıpların en önemli sebeplerindendir. Erken dönemde, lösemi tanısı ve tedavisi sırasında komplikasyonların ortaya çıkmasında yaş, beslenme durumu, eşlik eden organ disfonksiyonu, genetik faktörler gibi hastaya ait faktörler, löseminin tipi, yayılımı, tümör yükü, hücre bölünme hızı gibi hastalığa ait faktörler ve tedavinin yoğunluğu, tedavide kullanılan kemoterapötikler etkili olmaktadır (74,75).

Erken Dönem Komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

**Tümör lizis sendromu**, tümör hücrelerinin hızlı bir şekilde yıkılmasıyla ortaya çıkan ve yaşamı tehdit edebilen metabolik anormalliklerle seyreden klinik bir tablodur. Tümör lizis sendromu, genellikle kemoterapinin başlanmasından sonra görülse de nadiren hızlı büyüyen tümörlerde, malign hücrelerin kendiliğinden yıkımı sonucunda tedaviden önce de ortaya çıkabilir. Hastalarda bulantı, kusma, letarji, ajitasyon, uykuya eğilim, bel ağrısı, hipertansiyon, bulanık idrar, eklem ağrısı gibi klinik bulgular ortaya çıkabilir. Klinik bulgulardan çok biyokimyasal anormallikler ön plandadır. Hiperürisemi, azotemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi saptanabilir.

**Enfeksiyonlar**, Akut lösemili hastalarda tanı anında veya tedavi sırasında nötropeniye bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Febril nötropeni kemoterapötik ilaçların kullanımı sonrasında mutlak nötrofil sayısının 500/mm<sup>3</sup>'den daha az olduğu ve ateşlenmenin eklendiği klinik tablodur. Aksiller yoldan bir kez >38°C veya bir saatten uzun süren 37.5°C vücut ısısı ateş olarak kabul edilmiştir. Kanseri hastalar en sık olarak enfeksiyonlar ve tedaviye yanıt vermeyen febril nötropeni atakları nedeni ile kaybedilir (76). Yoğun kemoterapi rejimleri kullanılmasına bağlı olarak candida ve aspergillus gibi mantar enfeksiyonlarının sıklığında artış olur. Viral enfeksiyonlara bağlı olarak pnömoni, hepatit, ensefalit görülebilmekte ve önemli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Nötropeni derinleştikçe Pneumocystis carinii gibi fırsatçı enfeksiyon insidansı da artmaktadır.

**Mediastinal kitle basısı**, mediastende kitlesi olan çocuklarda trakea ve ana bronşlara bası sonucu solunum sıkıntısı/yetmezliği, vena kava superiora bası sonucu ise superior vena kava sendromu gelişebilir. Trakea ve ana bronş basısında doğrudan bası nedeniyle hafif solunum sıkıntısından, solunum yetmezliğine kadar gidebilen klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Vena kava superior sendromunun semptomları göğüs ağrısı, dispne, öksürük, ses kısıklığı, disfaji, ortopne görülebilir.

**Koagülasyon bozuklukları** genellikle lösemi tedavisinin ilk birkaç haftasında önemli morbidite ve mortaliye yol açabilmektedir. Birçok hasta

tanı anında trombositopenik olup yine pek çoğunda peteşi, ekimoz ve aktif kanama mevcut olabilir. Tedavi sırasında kemik iliğinin baskılanması sonucu da trombositopeni ortaya çıkabilir.

**Lökostaz sendromu** lösemi hastalığında görülen, aşırı derecede artmış beyaz kürelerin kapillerlerde birikmesi sonucu ortaya çıkar. İntrakraniyal kanama, solunum yetmezliği ve erken ölümle ilişkili hematolojik bir acildir. Beyaz küre sayısı 100.000/mm<sup>3</sup>'ten fazla olduğunda risk daha da artar. Lökostaz herhangi bir organ sistemini etkileyebilir. Pulmoner lökostaz dispneden ciddi solunum yetmezliğine, diffüz alveolar infiltrasyona kadar ilerleyebilir. Pnömoni, pulmoner ödem, pulmoner kanama, pulmoner emboli saptanabilir. Nörolojik etkilenimde ise baş ağrısı, baş dönmesi, bulanık görme, konfüzyon, uykuya meyil, deliryum, koma görülebilir.

**Nörolojik komplikasyonlar**, ALL'de santral sinir sistemi ve periferik sinir tutulumu görülebilir. Lösemik hücrenin immunfenotipiyle santral sinir sistemi tutulumu arasında korelasyon mevcuttur. Matur B hücreli lösemi ve T hücreli lösemide santral sinir sistemi tutulum riski yüksektir. Aynı zamanda uygulanan tedavi nedeniyle de akut nörolojik toksisiteler görülebilir. Nörolojik komplikasyonların ağırlığı uygulanan tedavi rejimine ve hasta duyarlılığına göre değişkenlik gösterebilir. Çocukluk çağı ALL'lerinin yaklaşık %20'sinde konvülsiyon, periferik nöropati ve serebrovasküler olaylar gibi diğer akut nörolojik toksisiteler gelişebilmektedir.

**Metabolik/endokrin komplikasyonlar** lösemi tedavisinin yaygın komplikasyonları arasındadır. Uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) sendromu, diyabetes mellitus, hipoglisemi, kortikostreoid yetersizliği, hiperkalsemi görülebilir. Obezite, büyüme geriliği/duraksaması, osteopeni sık görülen komplikasyonlar arasındadır.

**Diğer komplikasyonlar**; Akut lenfoblastik lösemi tanılı hastalarda kemoterapötiklere bağlı olarak %3 oranına kadar pankreatit gelişebilir. Yanısıra karaciğer transaminaz yüksekliği ve hiperbilirubinemi görülebilmektedir. Asparaginaz tedavisine bağlı alerjik reaksiyonlar hastaların yaklaşık 1/3'ünde saptanabilmektedir (77). Antrasiklinler ve radyoterapi akut ve uzun dönemde kardiyotoksisiteye neden olabilmektedir.

Doksorubisin ilişkili aritmiler ventriküler, supraventriküler olabilmekte veya nonspesifik elektrokardiografik anormalliklere yol açabilmektedir (78). Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu sonrasında gelişen respiratuar distres tablosuna ‘transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı’ ismi verilmektedir. Akut lösemi tedavisi sırasında hastalar transfüzyon ihtiyacı duyabildiğinden bu nadir komplikasyon ALL hastalarında görülebilmektedir (79). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde siklofosfamid ve ifosfamid kullanımı sonrası görülen en önemli yan etki ise hemorajik sistittir (80). Akut lenfoblastik lösemi tedavisi sırasında ve sonrasında görülebilen, ciddi sorunlara yol açabilen ve fizyopatolojisi net olarak açıklanamayan bir komplikasyon da osteonekrozdur. Kortikosteroid kullanımı sonucu avasküler nekroz gelişme sıklığı %1,6-9,3 olarak bildirilmektedir. Akut lenfoblastik lösemi tane ve tedavi sürecinde hem hastalar hem de aileleri belirgin ruhsal sorunlar yaşamaktadır. Kanser tanısı alan hastalarda yüksek oranda psikiyatrik sorunlar saptanmaktadır. Sık görülen sorunlar arasında uyum bozukluğu, depresyon, anksiyete bozukluğu, deliryum ve psikoz bulunmaktadır (81).

#### **2.1.10.2 Geç Dönem Komplikasyonlar**

Rejenerasyon olasılığı düşük olan dokulardaki hasar uzun süren ya da kalıcı fonksiyon kaybı ile sonuçlanır. Bu etkiler tümörün kendisinden veya tedavi yan etkilerinden kaynaklanır. Geç dönem yan etkilerinin ciddiyeti çocuğun tedavi zamanındaki yaşına, malignensinin yerleşimine ve uygulanan tedaviye bağlıdır. Kemoterapiler uzun süre organ hasarı riskini taşırlar. Antrasiklin ilişkili kardiomyopati genelde kalıcı kardiyak disfonksiyonla sonuçlanır. İntratekal metotreksat ile MSS radyasyonu kaynaklı lökoensefalopati genellikle sadece kısmi olarak gerileme gösterebilir. Bu hasarlarda en önemlileri yüksek doz metotreksat tedavisi sonrası lökoensefalopati gelişmesi, alkileyici ajanlarla tedavi sonrası erkelerdeki kısırlık, antrasiklin kaynaklı miyokard hasarı, bleomisin kaynaklı akciğer fibrozu; ifosfamide ikincil böbrek fonksiyon bozukluğu ve sisplatine sekonder işitme kaybıdır. Bu sekellerin gelişimi doz ilişkili olabilir ve genellikle geri dönüşümsüzdür (82).

İlk malignansilerden başarılı kür edilmiş hastalarda en ciddi geç yan etki ikincil kanserlerin gelişimidir. Bu risk kümülatiftir, ve her sene %0,5 kat artmaktadır. Yoğun tedavi protokolleri ile lösemili çocukların yaşam süresi uzamıştır. Bu da gerek hastalığa gerekse tedaviye bağlı geç yan etkileri gündeme getirmiştir (4).

**MSS bulguları:** MSS lösemisi olan olgularda % 75 oranında beyin atrofi, ventriküllerde dilatasyon, demiyelinizasyon ve serebral kalsifikasyonlar gibi nöroradyolojik bulgulara rastlanmaktadır. Kraniyal radyasyon alan çocuklarda ise dikkat azalması, hafıza ve öğrenme güçlüğü olduğu gösterilmiştir. Yine bu hastalarda nöropsikolojik bozuklukların yanı sıra kemoterapötiklere bağlı konvülsiyon, ataksi ve lökoensefalopati bildirilmiştir (84). Büyüme: Kraniyal radyasyon dozu 3000 cGy'i geçtiği zaman büyüme geriliğine neden olmaktadır. Ancak ALL olguları için kullanılan 1800 – 2400 cGy arasındaki dozlar ise, çocuğun yaşına, pubertal durumuna, sistemik tedavi tipine ve radyoterapi fraksiyone şemasına göre büyümeyi etkileyebilmektedir (82).

**Obezite:** Sık rastlanılan bir problemdir. Alınan steroid tedavisine ve kraniyal radyasyona bağımlı olduğu düşünülmektedir. Aktiviteden kaçınma ve aşırı beslenme de diğer olası nedenlerdendir (82). Üreme fonksiyonları: Kızlarda genelde normal seksüel gelişme gözlenmekte iken bazı olgularda erken menarş olabilmektedir. Erkeklerin de seksüel gelişimleri çoğunda normal iken, siklofosfamid kullananların spermatojenik disfonksiyon riski yüksektir. Testislere radyoterapi uygulanması da germ hücre disfonksiyonunu artırmaktadır (82).

**Kardiyak bulgular:** Birçok lösemi tedavi protokolünde yer alan antrasiklin grubu ajanlar doza bağlı kardiyotoksisiteye yol açar. Ayrıca doz bağımlı olmaksızın nonspesifik EKG değişiklikleri, taşikardi ve bloklar, nadiren ise miyokardit ve perikarditlere rastlanılabilmektedir. Nadiren doksorubisin tedavisi sonrası tedavinin ilk bir yılı içinde dilate kardiyomyopati gelişebilmektedir (78).

**Sekonder malignansiler:** Tedaviye bağlı beyin, hematopoetik maligniteler, tiroid ve parotis bezi karsinomları gelişebilmektedir (74).

### 2.1.11 Prognoz

ALL'de prognozu etkileyen birçok faktör mevcuttur. Bağımsız prognoz faktörlerinden biri tanı anındaki yaştır. 1 yaşından küçük ve 10 yaşından büyük iken tanı alan ALL hastalarının prognozu daha kötü seyretmektedir. Erişkin yaşlarda görülen ALL'lerin prognozu çocukluk çağı ALL'ye kıyasla daha kötüdür. Tedavide sağlanan ilerlemelerle ve ortaya konan yeni protokollerle, gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı ALL vakalarının sağkalımı %90'ların üzerinde seyrederken, erişkin ALL vakalarında bu oran %40 dolaylarındadır.

Bir diğer prognostik faktör tanı anında lökosit sayısıdır. Yüksek lökosit sayısı kötü prognozla korelasyon göstermektedir.

İndüksiyon tedavisine yanıt da önemli bir diğer prognostik kriterdir. İndüksiyon tedavisine yanıt olarak remisyona giren hastalarda prognoz iyi seyrederken, tedavi bitiminde remisyon sağlanamayan hastaların prognozu daha kötüdür.

Tedavide özellikle prednizona yanıt önemli bir göstergedir. Tedavi başlangıcında hastalara 7 gün prednizolon verildikten sonra tedavinin 8. gününde periferik kanda lökosit sayılır ve yaymada blast aranarak yüzdesi hesaplanır. Mutlak blast sayısı  $\geq 1000/\text{mm}^3$  ise hasta prednizolona yanıtız kabul edilir. Bu hastalarda prognoz daha kötü seyretmektedir.

Tedavi protokolünün 15. gününde kemik iliğinde başlangıçtaki blast sayısında azalma olup olmadığına bakılır:

- M1: blast %5'ten azdır (remisyon)
- M2: blast %5-24 arasındır (parsiyel remisyon)
- M3: blast  $\geq$  %25 (remisyon yok)

33. günde remisyon durumu: Tedavi protokolünün 33. gününde yapılan kemik iliği incelemesinde M1 kemik iliği saptanması, BOS'ta lösemik hücre bulunmaması ve bölgesel lösemik infiltrasyon olmaması tam remisyon olarak kabul edilir.

Tanı anında santral sinir sistemi tutulumu, kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir.

Prognoz ile ilişkili olduğu kabul edilen ırk, cinsiyet, FAB morfolojisi, tanıda mediastinal kitle varlığı, organomegali, lenfadenopati, hemogloblin düzeyi, trombosit sayısı gibi parametreler ile prognoz arasındaki ilişki; tedavi rejimleri daha yoğun ve başarılı hale geldikçe önemini yitirmiştir (86,87). Moleküler tekniklerdeki gelişmelerin ilerlemesiyle klasik risk faktörlerinin yerini moleküler yöntemlerin alması, gelecekte yeni ve hatta kişiye özgü tedavi seçeneklerinin oluşturulmasına zemin hazırlayabilecektir.

## 2.2 ÇOCUKLARDA NÜTRİSYONEL DURUM VE OBEZİTE

Obezite, fiziksel aktivite yetersizliği, insulin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon; kardiyovasküler hastalıkların önlenabilir ve değiştirilebilir risk faktörleridir. Lösemi tedavisinde kullanılan steroidlerin yağlanmayı arttırdığı, kraniyal radyoterapinin büyüme hormonu eksikliğine neden olduğu, büyüme hormonunun ise yağ dokusu gelişimi, farklılaşması ve insulin duyarlılığı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca tedavi sürecinde zorunlu olan ve daha sonra ailelerin korumacı tutumu nedeniyle devam ettirilen aktivite kısıtlamasının da obeziteyi arttırabildiği bilinmektedir. Lösemide artmış sağkalım süresi de dikkate alındığında, hastaların kardiyovasküler hastalıklardan korunması önem kazanmaktadır.

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

edildi. Erişkinde obezite ise VKİ'nin 30 ve üzerinde olması olarak tanımlandı (88).

Asırı kilonun genetik, çevresel ve davranışsal faktörlerin bileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Asırı kilolu olma ve artmış yağ dokusu hakkında önceden bizi uyaran faktörler erken çocukluk döneminde obezite, artmış anne baba VKİ, artmış açlık plazma insülini (azalmış insülin duyarlılığını gösterir) ve plazma leptin düzeyleridir. Son yıllarda çocuklar daha az fiziksel aktivite yapmakta, televizyon seyretmek, bilgisayar ve video oyunu oynamak gibi sedanter aktivitelere daha çok zaman ayırmaktadır. Daha az çocuk okula yürüyerek gitmekte ve beden eğitime daha az önem verilmektedir. 12-17 yaş arası çocuklarda televizyon başında geçirilen her saat için şişmanlık oranının %2 arttığı rapor edilmiştir. Çocukların kendi odalarında televizyon olması, anne-babanın eğitimsizliği ve yoksulluğu televizyon seyretme süresiyle ve şişmanlıkta artışla ilişkili bulunmuştur. Yemek seçimi ve gıdaya ulaşılabilirlik VKİ artışı ile ilişkili bulunmuş, daha çok fast food tarzı yemeğe ulaşım imkanı aileyle birlikte yenen yemeklerde azalmaya dolayısıyla daha az sebze, meyve tüketimine ve daha fazla yağlı gıda tüketimine neden olmuştur. Düşük sosyo- ekonomik düzeye sahip çocuklarda doymuş yağ asidi tüketimi daha fazla görülmektedir (88).

Ebeveynlerin şişmanlıkları ve yiyecek tercihleri de çocukları etkilemektedir. Ebeveyn obezitesi, on yaş altındaki çocukların erişkin dönemde obez olma riskini küçük yaşta obez olmasalar dahi iki kattan fazla arttırmaktadır. Doğum ağırlığı tek başına erişkin obezitesi için belirleyici olmasa da, ebeveynler obez ise üç yaşından büyük çocuklarda görünen obezite erişkin dönemdeki obezitenin habercisidir (88).

Genetik ve çevresel etmenlerin obeziteye etkisi araştırıldığında, evlat edinilmiş çocukların VKİ'lerinin onları büyüten ebeveynlerden çok biyolojik ebeveynlerine benzediği görülmüştür.

Obeziteye neden olan birçok gen tanımlanmıştır. Leptin, leptin reseptör, nöropeptid Y, pro-opiomelanokortin, prohormon konvertaz 1 ve melanokortin 4 reseptör genindeki mutasyonlarının hepsi obeziteyle ilişkili bulunmuştur. Obezitenin en yaygın görünen formunun poligenik olduğuna inanılmaktadır. Obezite-genetik ilişkisi ile ilgili bilgiler giderek artmakla

birlikte, bu durum obezitedeki son otuz yılın artışını açıklayamamaktadır (88).

Obeziteyle ilişkili sorunlar uygun bir öykü ve fizik muayeneyi takiben, laboratuvar testleriyle ortaya konmaktadır. Çoğu aşırı kilolu çocuk ve adolesan eksojen veya primer obez olsa da, genetik sendromlar, hipotalamik tümörler veya endokrinopatiler de ilk bulgu olarak aşırı kilo alma ile başyurabilirler. İlk hikayede solunum sıkıntısı, endokrin bozuklukları ve ortopedik komplikasyonlar dikkate alınmalıdır. Aile öyküsü, ailedeki obezite, obezite-erken koroner arter hastalığı ilişkisini, artmış lipit düzeyini, diyabet veya hipertansiyonlu aile bireylerini de ortaya koymalıdır. Aile üyelerinden benzer rahatsızlıklara özellikle erken yaşta sahip olanlar öyküde dikkate değerdir. Sosyal öykü ailenin fiziksel aktivitelerini, yeme alışkanlıklarını, birlikte yenen öğünlerin sıklığını kapsamalıdır. İlave olarak klinisyen hastayı benlik saygısı, depresyon, yeme bozuklukları yönünden de sorgulamalıdır (88).

Fizik muayene bize vücut oranları ve eşlik eden anomalileri tarama açısından objektif bilgiler sağlar. Boyu doğru değerlendirmek çok önemlidir çünkü eksojen obezitesi olanların çoğu yaşına göre uzundur boyludurlar. Yaşına göre kısa olan obezlerde bir endokrin veya genetik sendromun eşlik etmesi muhtemeldir. Boy, kilo ve VKİ büyüme eğrilerinde işaretlenmelidir. Bu, ileriye dönük değerlendirme olanağı sağlar. Vücut yağ miktarını belirleyen triseps cilt altı kalınlığı ölçümü veya bioelektrik öz direnç ölçümü gibi testlerin iş yükü fazla olan merkezlerde uygulanması mümkün değildir (88).

Sonuç olarak obez çocuk ve adolesanlardaki anormal glukoz düzenlemesini saptama, beta hücre yetmezliğini geri çevirme, Tip 2 DM ve metabolik sendromu önleme stratejisi oluşturulmalıdır (89).

Pediyatrik ALL hastalarında yaşam oranlarının artmasıyla gözler lösemi tedavisinin yan etkileri ve geç dönemdeki etkilerine çevrilmiştir (90). Bu çocuklarda aşırı kiloluluk (VKİ'nin yaşa ve cinsiyete göre 85-95 persantil arasında olması) ve obezite (VKİ'nin yaşa göre 95 persantil ve üzerinde olması) sırasıyla %11-48 ve %6- 48 oranında saptanmıştır (91-99). 2005 yılında bu çalışmalardan yapılan bir derlemede obezite tanımlaması ve

tanımlama zamanı çalışmalarda değişmekle birlikte %11-57 oranında obeziteye rastlandığı belirtilmiştir (100). Bu geniş aralık değişik faktörlerin tedaviye ve kişisel özelliklere bağlı olarak obezite gelişiminde rol oynadığını desteklemektedir. Oeffinger KC ve ark. yaptığı çalışmada 20 Gy üzerindeki kraniyal ışınlama, kız cinsiyet ve tanı anında 0-4 yaşta olmanın obeziteye yol açan en anlamlı risk faktörleri olarak görülmüştür (95).

Baillargeon ve ark. 2005 yılında yayınladıkları çalışma, Latin beyaz ırk mensubu çocuk hastalarda, ALL tedavisinden sonra obezite riskinin özellikle ilk 24 ayda yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (101). Ülkemizde Bayram ve ark.; 2017 yılında yaptıkları çalışmaya göre; akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalardaki sağ kalım oranlarının artışı, tedavi sonrası ortaya çıkan morbidite ve mortalite problemlerinin takip edilme ihtiyacını beraberinde getirmiştir. Yazarlar, en az iki yıldır remisyonda olan ALL'li hastalarda, tedavi sonrası ortaya çıkabilecek endokrin komplikasyonların değerlendirilmesini amaçladıkları çalışmalarında; yüksek oranda obezite saptandığını bildirmişlerdir (102).

Çocukluk döneminde kanser tedavisi almış erişkinlerde BH eksikliği %35-91 arasında değişmektedir (91, 103-108). Herhangi bir nedenle BH eksikliği olan çocuk ve erişkinlerin sıklıkla obez olduğu bilinmektedir (109, 110). Bundan başka artmış total kolesterol, LDL-kolesterol, apo-B, trigliserid ve lipoprotein (a) düzeyleri ve normal veya azalmış HDL-kolesterol ve apo-A düzeyleri BH eksikliği olan hastalarda daha fazla görülmüştür (111, 112). Bu hastalarda ilave olarak insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı gözlenmiştir (113). BH eksikliği metabolik sendroma zemin hazırlamaktadır.

BH eksikliği, kraniyal ışınlama etkisiyle doğrudan hipofiz bezi hasarına bağlı olabildiği gibi hipotalamus hasarı sonrası hipotalamik hormonların düzensiz salgınımına da bağlı olabilir. Hipotalamus ışın tedavisine hipofizden daha duyarlıdır. Hipotalamik hasar iştah ve metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynayan leptin hormonunun duyarsızlığı için potansiyel bir neden de oluşturabilir ve leptin hormonunun duyarsızlığı tek başına obeziteye neden olabilir (114).

BH eksikliği sadece kemoterapi almış hastalarda da saptanmıştır. Bu durum kan- beyin engelinin zayıf olması ve kemoterapinin beyne geçmesiyle

açıklanabilir (115). Metabolik sendromun artışıyla tiroid ve gonad işlevleri de bozulabilir ve özellikle sitokin aracılı primer hipotiroidizm gelişir. Sadece kemoterapi alan hastaların da yaklaşık %8’inde hipotiroidizm görülmüştür (116). Bilindiği üzere hipotiroidi sıvı retansiyonuna ve metabolizmada azalmaya yol açarak bir miktar kilo alımına neden olur. Azalmış tiroid hormonu metabolik klirensi değiştirerek kolesterol artışına, LDL-kolesterol ve HDL kolesterolde değişikliklere yol açar. İlave olarak hipotiroidizm insülin direncinde artışla sonuçlanabilir. Bundan başka hipotiroidizm bitkinlik ve enerji azlığına yol açarak aktiviteyi azaltır, kilo artışına neden olur. Yağ dokusunun endokrin bir organ gibi çalışarak hormonal değişikliklere neden olduğu da düşünülebilir (114). Azalmış fiziksel aktiviteyle birlikte enerji dengesindeki değişme obeziteye neden olabilir (114).

## BESİN GEREKSİNİMLERİ

Çocuklarda enerji ve besin ihtiyacı; yaş, cinsiyet ve aktivite düzeyine bağlı olarak değişkenlik gösterir (**Tablo 2.4**).

**Tablo 2.4:** Bebek, Çocuk ve Ergenlerde Tahmini Enerji Gereksinimi (Düşük-Orta düzey aktivite) ve Seçilen Besin İçerikleri için Önerilen Diyet Miktarları (153,154)

| Yaş                 | Enerji<br>(kcal / gün) | Protein<br>(g / gün) | Toplam yağ<br>(g / gün) | Demir<br>(mg / gün) | Kalsiyum<br>(mg / gün) | Çinko<br>(mg / gün) |
|---------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| <b>1 ila 3 yıl</b>  |                        |                      |                         |                     |                        |                     |
| Erkekler            | 850 ila 1400           | 13                   | 30 ila 40               | 7                   | 700                    | 3                   |
| Kızlar              | 800 ila 1400           | 13                   | 30 ila 40               | 7                   | 700                    | 3                   |
| <b>4 ila 8 yıl</b>  |                        |                      |                         |                     |                        |                     |
| Erkekler            | 1400-1900              | 19                   | 25 ila 35               | 10                  | 1000                   | 5                   |
| Kızlar              | 1300-1800              | 19                   | 25 ila 35               | 10                  | 1000                   | 5                   |
| <b>9 ila 13 yıl</b> |                        |                      |                         |                     |                        |                     |
| Erkekler            | 1800 - 2600            | 34                   | 25 ila 35               | 8                   | 1300                   | 8                   |
| Kızlar              | 1600 - 2200            | 34                   | 25 ila 35               | 8                   | 1300                   | 8                   |
| <b>14-18 yaş</b>    |                        |                      |                         |                     |                        |                     |
| Erkekler            | 2400 - 3200            | 52                   | 25 ila 35               | 11                  | 1300                   | 11                  |
| Kızlar              | 2000 - 2300            | 46                   | 25 ila 35               | 15                  | 1300                   | 9                   |

Günlük enerji alımı; gün içerisinde yenen yemeklerin ve atıştırmakların sayısı, tüketilen besinlerin enerji yoğunluğu ve porsiyonların çapından etkilenir. Çocuklar genellikle kendi enerji alımlarını kendileri düzenleyebilir (117, 118). Bununla birlikte; açlık ve tokluk hissi dışında etkileyici diğer faktörlerin (örn.zorla yeme davranışı, gıda alımının kısıtlanması, veya yemeyi uyaran çevresel faktörler gibi) varlığında, bu kendi-düzenleme mekanizması bozulabilir. Ebeveynler çocuğa fazla seçeneği olan yiyecek atıştırmalık ve yemek sağlamalı, ancak ne yiyeceği ve ne kadar yiyeceğine

çocuğun kendisi karar vermelidir (119). Ebeveynler, akranlarının ve ailenin dışındaki diğer kişilerin, okul çağındaki çocukların ve ergenlerin yiyecek seçimlerini büyük ölçüde etkilediğinin farkında olmalıdır. Beden imajı endişeleri ve toplumsal tutumlar, büyük çocukların enerji alımını ve beslenme durumunu etkileyebilir.

**Enerji** - Enerji üç ana makro besin maddesi ile sağlanır: protein, yağ ve karbonhidratlar.

**Protein** - Protein, bir ila üç yaş arası çocuklar için toplam enerji alımının yüzde 5 ila 20'sini ve 4 ila 18 yaş arası çocuklar için toplam enerji alımının yüzde 10 ila 30'unu oluşturmaktadır (120,121).

**Yağ** - Diyetel yağ önemli bir enerji kaynağıdır, yağda çözünen vitaminlerin taşınmasını destekler ve diyetle alınan yağ vücuda iki esansiyel yağ asidini, yani alfa-linolenik asit (ALA, omega-3 grubu) ve linoleik asiti (LA, omega-6 grubu) sağlar. Toplam yağ alımı, iki ila üç yaş arası çocuklar için enerji alımının yüzde 30 ila 35'i arasında olmalıdır; 4 ila 18 yaş arası çocuklar için enerji alımının yüzde 25 ila 35'i arasında olmalıdır (121). Temel olarak linoleik ve linolenik asit olarak esansiyel yağ asidi alımı, toplam günlük enerji alımının yüzde 3'ü olmalıdır.

**Karbonhidrat** - Karbonhidratlar önemli bir enerji kaynağıdır ve vitamin, mineral ve eser elementlerin taşınmasını destekler. Yeterli karbonhidrat alımı, diyet lifi, demir, tiamin, niasin, riboflavin ve folik asit alımına katkıda bulunur. Karbonhidratlar toplam enerji alımının yüzde 45 ila 65'ini oluşturmaktadır (120-122).

2 yaşın altındaki çocuklarda ilave şekerlerden kaçınılmalı ve 2 yaşın üzerindeki çocuklarda toplam enerji alımının <5'i (yaklaşık 25 g, 100 kilokalori veya 6 çay kaşığı) olacak şekilde sınırlandırılmalıdır (122,123).

**Mikrobesinler** - Mikrobesinler vitaminleri, mineralleri ve eser elementleri içerir.

**Tablo 2.5:** Bir Yaşından Büyük Çocuklarda Beslenme ile İlgili Kurallar (124)

|                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Genel kurallar</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Temel gıda gruplarından (inek sütü / süt ürünleri veya güçlendirilmiş soya ürünleri, et / protein, tahıllar, meyveler / sebzeler) çeşitli besin-yoğun gıdalar verilmelidir.                                                                                                   |
| Yiyecekler ve içecekler az miktarda tuz, şeker veya kalorili tatlandırıcılar içermeli veya bunlarla hazırlanmalıdır.                                                                                                                                                          |
| <b>Yağ</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 1 ila 2 yaş: Yağ ve kolesterol alımı kısıtlanmaz.                                                                                                                                                                                                                             |
| 2 ila 3 yaş: Toplam enerji alımının %30 ila 40'ını yağlar oluşturmamalıdır; doymuş yağlar toplam enerji alımının <%10'u ile sınırlı olmalıdır; trans yağ alımı mümkün olduğunca düşük oranda tutulmalıdır.                                                                    |
| 4 ila 18 yaş: Toplam enerji alımının %25 ila 35'ini yağ oluşturmamalıdır; yağ alımı toplam enerji alımının <%20'siyle sınırlandırılmamalıdır; doymuş yağlar toplam enerji alımının <% 10'u ile sınırlı olmalıdır; trans yağ alımı mümkün olduğunca düşük oranda tutulmalıdır. |
| <b>Et / Protein</b>                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Mümkün olduğunca az yağlı et; kümes hayvanları, balıktan hazırlanmalı; protein kaynağı olarak fasulye de kullanılabilir.                                                                                                                                                      |
| <b>Meyve, sebze ve meyve suyu</b>                                                                                                                                                                                                                                             |
| Her gün meyve ve sebze verilmeli, özellikle farklı renklerdeki meyve ve sebzeler tercih edilmelidir.                                                                                                                                                                          |
| Bütün meyve, meyve suyuna tercih edilir, ancak önerilen günlük porsiyonun yarısı kadar meyve suyu, %100 meyveden olacak şekilde (katkı maddesi eklenmeksizin) verilebilir.                                                                                                    |
| %100 meyve suyu tüketimi, 1 ila 3 yaş arası çocuklarda 4 ons (120 mL), 4 ila 6 yaş arası çocuklarda 4 ila 6 ons (120-180 mL) ve 7 yaşından büyük çocuklarda 8 ons (240 mL) ile sınırlandırılmalıdır.                                                                          |
| <b>Tahıl</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Tüketilen toplam tahılların en az yarısı tam tahıl olmalıdır. Etiket okurken, "tam tahıllı" ilk bileşen olmalıdır.                                                                                                                                                            |
| <b>İnek sütü veya soya sütü</b>                                                                                                                                                                                                                                               |
| 1 ila 2 yaş: Günde en az 2 bardak (yaklaşık 480 mL) tam yağlı inek sütü (veya eşdeğeri).                                                                                                                                                                                      |
| 2 ila 8 yaş: Günde en az 2 ila 3 bardak (yaklaşık 480 ila 720 mL) yağsız veya az yağlı süt (veya eşdeğeri).                                                                                                                                                                   |
| ≥9 yaş: Günde en az 3 bardak (yaklaşık 720 mL) yağsız veya az yağlı süt (veya eşdeğeri).                                                                                                                                                                                      |
| <b>İçecek</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sade, tatlandırılmamış su, özellikle yemek ve atıştırmalıkların dışında sıvı tüketilecekse çocuklar için tercih edilen içecek olmalıdır.                                                                                                                                      |

**Beslenme sıklığı** - Küçük çocuklar günde dört ila altı kez beslenmelidir (124). Atıştırmalıklar küçük çocuğun diyetinin önemli bir bileşenidir.

Yeni yürümeye başlayan çocuklar günde ortalama yedi kez yemek yer ve atıştırmalıklar günlük enerji alımının yaklaşık dörtte birini oluşturur

(125). Okul öncesi çağıdaki çocuklar genellikle günde üç öğün yemek ve birkaç defa atıştırmalık tüketirler. Okul çağındaki çocuklar günde küçük çocuklardan daha az öğün ve atıştırmalık yerken, okuldan sonra atıştırmalıklarını sürdürebilirler (124). Kahvaltıyı atlayan çocuklar, kahvaltı yiyenlerden daha az enerji ve daha az besin tüketme eğilimindedir (126, 127).

## 2.3 PUBERTE

### 2.3.1 Pubertenin Tanımı

Puberte bireyin ergenlikle birlikte çocukluk döneminin sonlandığı; üreme organlarının aktifleştiği ve seksüel matüritenin başladığı dönemdir. Fiziksel, hormonal, psikolojik, sosyal ve endokrin değişikliklerin meydana geldiği bu dönemde; ana fiziksel değişiklikler sekonder cinsiyet özelliklerin (seksüel kıllanma, kızlarda meme gelişimi ve erkeklerde ses değişimi) belirginleşmesi, vücut yağ oranının değişimi, iskelet sistemi gelişiminde hızlanma, boy uzamasında sıçrama, epifizlerin giderek kapanması ve final yetişkin boya ulaşma, erkeklerde spermatogenezisin, kızlarda ovulasyonun başlamasıdır (128-130).

### 2.3.2 Kızlarda Normal Pubertal Gelişim

Kızlarda meme gelişimi (Tanner evre II) genellikle pubertenin ilk bulgusudur, ortalama 10-11 yaşlarında gerçekleşir ve başlangıçta tek taraflı gelişim görülebilir. Meme gelişimini 6-12 ay sonra görülen pubik kıllanma takip eder. Kızların % 20'sinde ise pubars, pubertenin ilk bulgusu olabilir. Meme gelişimi üzerine primer etkili hormon östrojendir. Pubik ve aksiller kıllanma ise primer olarak, adrenal bezden salgılanan androjenlerin etkisi altındadır. Normal pubertal gelişim gösteren kızlarda, meme gelişiminin evresi ile pubik kıllanma evresi genellikle benzerdir. Pubertenin başlangıcı ile menarş arasında geçen zaman ortalama 2-2.5 yıl kadardır, fakat 6 yıla kadar uzayabildiği bildirilmiştir. Kızlarda boy uzamasındaki sıçrama tipik olarak 11-12 yaşları arasında ve meme evre II-III iken gerçekleşir. Hızlı boy uzamasına ek olarak ağırlık ve vücut yağ oranında da artış olur. Menarş, yaşı ile kemik yaşı arasında direkt bir ilişki vardır. Kızların büyük kısmında kemik yaşı 12.5 olduğunda puberte başlar ve kemik yaşı 14 olduğunda

menarş, görülür. Kemik yaşının ileri olması büyüme potansiyelinin daha az olmasına işaret eder. Boy uzaması menarş sonrası ortalama 4-6 cm'dir. Erken menarş, olanlarda menarş sonrası boy uzaması daha fazla olmasına rağmen (ortalama 7-10 cm) büyüme potansiyelleri daha az olduğundan genellikle erişkin boyları daha kısadır. Tanner evrelerinden her biri ortalama 12-15 ay sürer. Ortalama 3- 4 yıl içinde pubertal dönem tamamlanır (131).

### **2.3.3 Erkeklerde Normal Pubertal Gelişim**

Erkeklerde pubertenin ilk bulgusu testis hacminin Prader orşidometresi ile 4 ml'den büyük veya uzun çapının 2.5 cm'den uzun olması ve skrotumun incelmesidir. Bu bulguları skrotumun pigmentasyonu ve penil büyüme izler, pubik kıllanma ise daha sonra olur. Aksiller kıllanma pubertenin ortalarında görülür. Kızlardan farklı olarak erkeklerde boy uzamasındaki sıçrama tipik olarak pubertenin daha ileri evrelerinde, genital evre IV-V iken 13-14 yaşlarında gerçekleşir. Bu boy uzamasındaki sıçrama dönemi kızlara göre ortalama 2 yıl daha geç olur ve 18 yaş sonrasına kadar devam edebilir (132). Androjenlerin etkisi ile pubik ve aksiller kıllanma, apokrin bezlerin maturasyonu ile erişkin tipte ter kokusu ve akne gelişimi görülür. Spermatogenez histolojik olarak 11-15 yaşları arasında tespit edilebilir.

### **2.3.4 Erken Puberte (Santral Puberte Prekoks)**

Pubertenin kız ve erkek çocuklarında ortalama beklenen başlama zamanından 2,5 standart deviasyon daha erken başlaması veya sekonder cinsiyet karakterlerinin kız çocuklarında sekiz, erkek çocuklarında dokuz yaşından önce oluşmaya başlaması santral puberte prekoks olarak tanımlanır (133-135).

Erken puberte, pubertal değişikliklerin başlaması, hızlı büyüme, iskelet maturasyon hızında artış ile karakterizedir. Özellikle santral erken puberte tanısı koyulması için pubertenin başlangıcının ve ilerlemesinin erken olması yanında pubertal gonadotropin salınımının saptanması ( $LH > 0.35$  mIU/mL), büyüme ve iskelet maturasyonunun erken ve yaşa göre hızlı olması gereklidir (136).

---

### GEREÇ ve YÖNTEM

---

Bu çalışma, 2009-2019 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Polikliniği'nde ALL tanısı almış ve tedavisini tamamlamış, kür olan ve aktif hastalığı olmayan çocuk hastalarda nütrisyonel durumun değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışma tek merkezli olarak planlanmıştır.

Çalışma öncesi İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 11/03/2020 tarihli 2020/0117 sayılı kararı ile onay alındı (EK-1).

#### **Hastalar için çalışmaya dahil edilme ölçütleri;**

1. 0-20 yaş aralığında olan,
2. ALL tanısı konmuş ve tedavisi tamamlanmış,
3. Tedavi sürecinde radyoterapi almamış olan,
4. Tedavisi tamamlandıktan sonra hastalığı nüks etmemiş,
5. Çalışmaya alım döneminde aktif hastalık bulgusu veya semptomu almayan hastalar olarak belirlendi.

#### **Hastalar için çalışmadan dışlama ölçütleri;**

1. ALL dışındaki çocukluk çağı kanserleri için tedavi almış olan hastalar,
2. ALL tanısı olsa bile tedavi sürecinde radyoterapi almış olan hastalar,
3. Çalışma döneminde aktif hastalığı veya semptomu olan hastalar,
4. Tedavi sürecinde KİT tedavisi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kriterlerine uyan hastalar, çalışma sürecinde polikliniğe başvuran hastalar arasından belirlendi ve hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilerek, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışmamıza katılmayı kabul eden hastalara uygulanmak üzere, nütrisyonel durumu sorgulamak amacıyla 10 sorudan oluşan çalışma anket formu yüzyüze veya telefon görüşmesi aracılığı ile uygulandı (EK-2). Çalışma anketinin ilk bölümünde hastaların adı soyadı, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boyu, vücut kitle indeksi, kemik yaşı ve boy yaşına göre vücut kitle indeksi SDS gibi demografik ve tanımlayıcı verileri öğrenilerek kaydedildi. Anketin ikinci bölümünde 10 sorudan oluşan çoktan seçmeli ve likert ölçeği içeren sorular aracılığı ile, hastaların beslenme rutinleri ve nütrisyonel durumlarının araştırılması planlandı. Bu 10 soruluk anketi dolduran hastalara, poliklinikte tam kapsamlı bir fizik muayene ve puberte muayenesi yapıldıktan sonra, laboratuvar parametrelerinin de incelenmesi amacıyla kan testleri istendi. Çalışmaya katılan tüm hastalardan; Hemogram, Açlık Kan Şekeri, HbA1c, İnsülin, Kortizol, ACTH, TSH, sT4, PTH, ALP, Total Protein, Albumin, Vitamin B12, Ferritin, Folik Asit, 25-OH D Vit, Demir, Demir Bağlama Kapasitesi, Trigliserit, HDL, VLDL, LDL, Vitamin A, Vitamin C, Vitamin E, Selenyum, Çinko, Bakır, Sodyum, Potasyum, Klor, Magnezyum, Kalsiyum, Fosfor, AST, ALT, GGT, ÜRE, Kreatinin, LH, FSH, Total Testesteron, Estradiol E2, ve Sol El bilek Grafisi tetkikleri istendi.

Hastaların boy, kilo ve doğum tarihi bilgileri esas alınarak, Neyzi verilerine göre boy yaşına göre VKİ persentili ve SDS'si hesaplanmıştır (**155**). Hastaların anket formu aracılığı ile elde edilen verileri, fizik muayene ve puberte muayenesi değerlendirme sonuçları ve laboratuvar tetkiklerinin sonuçları her hasta için ayrı ayrı kaydedildi ve elde edilen veriler istatistiksel olarak analize tabi tutuldu.

Çalışmada incelenen kan laboratuvar parametrelerinin birim ve normal alt ve üst sınırları Tablo 3.1'de gösterilmektedir (5, 161).

**Tablo 3.1. Laboratuvar parametrelerinin birimleri, alt ve üst sınırları**

| Kan Parametresi                 | Birimi                    | Alt Sınır | Üst Sınır |
|---------------------------------|---------------------------|-----------|-----------|
| WBC                             | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | 4.5       | 13.5      |
| Nötrofil                        | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | 1.5       | 8         |
| Lenfosit                        | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | 1.5       | 6.5       |
| Hemoglobin – 4-12 yaş arası     | g/dL                      | 11.5      | 16        |
| Hemoglobin – 12 yaş üzeri Erkek | g/dL                      | 13        | 16        |
| Hemoglobin – 12 yaş üzeri Kız   | g/dL                      | 12        | 15        |
| Trombosit                       | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | 150.000   | 450.000   |
| MCV                             | fL                        | 75        | 95        |
| MPV                             | fL                        | 6         | 10        |
| RDW                             | fL                        | 10        | 20        |
| Ferritin                        | $\mu\text{g/L}$           | 20        | 142       |
| Demir                           | $\mu\text{g/dL}$          | 50        | 170       |
| UIBC                            | $\mu\text{g/dL}$          | 120       | 370       |
| TIBC                            | $\mu\text{g/dL}$          | 240       | 450       |
| AST                             | u/L                       | 0         | 27        |
| ALT                             | u/L                       | 0         | 32        |
| ALP                             | u/L                       | 80        | 350       |
| GGT                             | u/L                       | 4         | 24        |
| Üre                             | mg/dL                     | 0         | 50        |
| Kreatinin                       | mg/dL                     | 0.57      | 0.87      |
| Total Protein                   | mg/dL                     | 60        | 80        |
| Albumin                         | mg/dL                     | 32        | 45        |
| Sodyum                          | mEq/L                     | 134       | 146       |
| Potasyum                        | mEq/L                     | 3.5       | 5.2       |
| Klor                            | mEq/L                     | 97        | 108       |
| Kalsiyum                        | mg/dL                     | 8.6       | 11        |
| Fosfor                          | mg/dL                     | 2.9       | 5.1       |
| Magnezyum                       | mg/dL                     | 1.7       | 2.2       |
| Tiroid Stimulan Hormon (TSH)    | ng/dL                     | 0.66      | 4.75      |
| Serbest T4 (fT4)                | ng/dL                     | 18.5      | 88        |
| Parathormon (PTH)               | pg/mL                     | 0.79      | 1.34      |
| Vitamin B12                     | pg/mL                     | 200       | 883       |
| Folat                           | ng/mL                     | 3         | 20        |
| 25-OH-D vitamini                | ng/mL                     | 20        | 100       |
| Vitamin C                       | mg/L                      | 4         | 15        |
| Vitamin A                       | $\mu\text{g/dL}$          | 26        | 72        |
| Vitamin E                       | mg/dL                     | 0.6       | 1         |
| Bakır                           | $\mu\text{g/dL}$          | 80        | 155       |
| Çinko                           | $\mu\text{g/dL}$          | 63.8      | 110       |
| Selenyum                        | $\mu\text{g/L}$           | 55        | 134       |
| Glukoz (mg/dL)                  | mg/dL                     | 70        | 100       |
| HemoglobinA1C                   | %                         | 4.0       | 5.7       |
| İnsülin                         | uU/mL                     | 1.9       | 23        |
| HDL kolesterol                  | mg/dL                     | 40        | 80        |
| Total kolesterol                | mg/dL                     | 100       | 200       |
| LDL kolesterol                  | mg/dL                     | 70        | 130       |
| Trigliserid                     | mg/dL                     | 50        | 150       |
| ACTH                            | pg/mL                     | 11        | 82        |
| Kortizol                        | $\mu\text{g/dL}$          | 3         | 23        |

### **Tanımlamalar**

**İşlenmiş gıda;** gıdaların doğal halinin değiştirilmesi sonucu oluşan yeni gıda formları (cips, meyve suları, konserve gıdalar, paketlenmiş hayvansal gıdalar, kek, bisküvi) olarak tanımlandı (122, 124, 156).

**Karbonhidrat ağırlıklı diyet;** hamur işleri, işlenmiş şeker, çikolata, tatlı, kızartma türü gıdaların sıklıkla tüketildiği diyet türü olarak tanımlandı.

**Protein ağırlıklı diyet;** yumurta, et, tavuk, baklagil gibi protein ağırlıklı gıdaların sıklıkla tüketildiği diyet şekli olarak tanımlandı (122, 124, 156).

**Yağ ağırlıklı diyet;** doymamış yağ (bitkisel yağlardan elde edilen omega-3 ve omega-6 içeren kuruyemiş ve soya fasulyesi gibi) içeren besinler, doymuş yağ (hayvansal yağlar, süt, işlenmiş yağlı gıdalar, kek ve bisküvi gibi) içeren besinler veya trans yağ (kızartma ve fast-food türü) içeren besinlerin sıklıkla tüketildiği beslenme şekli olarak tanımlandı (122, 124, 156).

**Dengeli beslenme;** günlük 3 ana öğün, 2-3 ara öğün olmak üzere, bir öğünü mutlaka protein ağırlıklı (kırmızı et, beyaz et veya kuru baklagil gibi proteinden zengin gıda içeren) olacak şekilde, kahvaltı yapılması (yumurta ve süt ürünlerinin tüketilmesi), ara öğünlerde meyve, çiğ fındık, badem yenmesi ve işlenmiş gıdalardan uzak durulması olarak tanımlandı (122, 124, 156).

**Jinekomasti;** erkeklerde glandüler meme dokusunun iyi huylu proliferasyonudur. Progesterona yanıt olarak terminal alveolar gelişim olmamasıyla kadınlarda meme dokusunun proliferasyonundan farklıdır (157).

**Lipomasti;** memenin yağlı infiltrasyonu olup, psödojinekomasti olarak da isimlendirilir. Ayrı bir kitle veya glandüler doku çıkıntısı olmaması, psödoginekomastiyi jinekomastiden ayırır (158).

**Spor yapmak;** genel olarak haftada minimum 3 gün, günde minimum 30 dakika boyunca aktif şekilde fiziksel aktivite yapılması olarak tanımlandı. 4 yaşından 8 yaşına kadar olan çocuklarda bisiklete binme, ip atlama ve aktif oyun oynama süreleri spor yapılmış olarak değerlendirildi. 8 yaşından büyük çocuklarda ise yürüyüş, yüzme, basketbol, hentbol, futbol gibi sporların aktif şekilde yapılması spor yapma olarak değerlendirildi (159).

**Televizyon, Bilgisayar ve Tablet (Ekran) karşısında geçirilen süre;** Amerikan Pediatri Akademisi önerilerine göre; 0-2 yaş çocukların televizyondan uzak kalmaları, 2-6 yaş arası çocukların maksimum günde 1 saat, 6-18 yaş arası çocukların ise maksimum 2-3 saat ekran karşısında vakit geçirmeleri önerilmektedir.

**Boy yaşına göre VKİ persentil:** <%5 zayıf, %5-85 normal, %85-90 fazla tartılı, %90-95 obez, >%95 ise aşırı obez olarak tanımlandı (155,162).

**Boy yaşına göre VKİ SDS:** <-1 zayıf, -1 ile +1 arası normal, +1 ile +2 arası fazla tartılı, >+2 obez olarak tanımlandı (155,162).

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program versiyon 26.0 aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ve ortanca değerler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değerler iki grup arasında değerlendirilirken, Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken de Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza 22'si erkek 19'u kız toplam 41 hasta dahil edilmiştir. Hastalarımızın ortalama yaşı  $11.98 \pm 3.74$  yıl olup, en küçük hastamız 4, en büyük hastamız 19 yaşındadır. Hastalara ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.1:** Çalışmaya Alınan Hastaların Tanımlayıcı İstatistikleri (n: 41)

|                                                                                      | Ortalama±SD  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Yaş (yıl)                                                                            | 11,98±3,74   |
| Kemik yaşı (yıl)                                                                     | 12.16±3,99   |
| Boy (cm)                                                                             | 149,00±18,13 |
| Ağırlık (kg)                                                                         | 51,12±21,66  |
| VKİ SDS                                                                              | 0.80±1,26    |
| Veriler ortalama±standart sapma, maksimum ve minimum değerler olarak gösterilmiştir. |              |
| VKİ: Vücut kitle indeksi, SDS: standart sapma skoru                                  |              |

Çalışmaya alınan 41 hastanın tamamından kan örnekleri alınarak laboratuvar incelemeleri yapılmıştır. Öncelikle hastalarımızın hemogram parametreleri değerlendirilmiş ve sonuçları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2:** Çalışmada Analiz Edilen 41 Hastanın Hemogram Değerlendirmesi (n: 41)

|                                                                                                                                     | Ortalama±SD        | Maksimum  | Minimum   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|-----------|
| WBC ( $\times 10^3$ /uL)                                                                                                            | 7041,46±1594,36    | 11900,00  | 4500,00   |
| Hemoglobin (g/dL)                                                                                                                   | 13,29±1,19         | 17,10     | 11,00     |
| Nötrofil ( $\times 10^3$ /uL)                                                                                                       | 3779,76±1449,01    | 9230,00   | 1860,00   |
| Lenfosit ( $\times 10^3$ /uL)                                                                                                       | 2637,07±803,84     | 4400,00   | 1400,00   |
| Trombosit ( $\times 10^3$ /uL)                                                                                                      | 255951,22±56408,31 | 370000,00 | 122000,00 |
| MCV (fL)                                                                                                                            | 85,76±2,37         | 90,10     | 83,10     |
| MPV (fL)                                                                                                                            | 8,86±0,90          | 11,20     | 7,40      |
| RDW (fL)                                                                                                                            | 38,37±2,31         | 46,00     | 36,00     |
| Veriler ortalama±standart sapma, maksimum ve minimum değerler olarak gösterilmiştir.                                                |                    |           |           |
| WBC: beyaz küre, MCV: ortalama korpüsküler hacim, MPV: ortalama platelet volümü, RDW: eritrosit dağılım aralığı, SD: Standart Sapma |                    |           |           |

Hastaların demir düzeyi, doymamış ve total demir bağlama kapasiteleri de analiz edilmiş ve sonuçları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3:** Çalışmada Analiz Edilen 41 Hastanın Demir ve İlişkili Değerlerinin Analizi (n:41)

|               | <b>Ortalama±SD</b> | <b>Maksimum</b> | <b>Minimum</b> |
|---------------|--------------------|-----------------|----------------|
| Demir (µg/dL) | 81,95±28,20        | 143,00          | 36,00          |
| UIBC (µg/dL)  | 227,41±60,71       | 353,00          | 112,00         |
| TIBC (µg/dL)  | 309,37±45,30       | 410,00          | 215,00         |

Veriler ortalama±standart sapma, maksimum ve minimum değerler olarak gösterilmiştir.

UIBC: Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi, TIBC: Total Demir Bağlama Kapasitesi, SD: Standart Sapma

Hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile kan elektrolit düzeyleri de incelenmiş ve sonuçları Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.4:** Hastaların Karaciğer, Böbrek Fonksiyon Testleri ve Serum Elektrolit Düzeyleri (n: 41)

|                       | <b>Ortalama±SD</b> | <b>Maksimum</b> | <b>Minimum</b> |
|-----------------------|--------------------|-----------------|----------------|
| AST (u/L)             | 19,83±6,06         | 40,00           | 10,00          |
| ALT (u/L)             | 16,20±7,81         | 44,00           | 6,00           |
| ALP (u/L)             | 178,88±66,61       | 275,00          | 71,00          |
| GGT (u/L)             | 15,41±7,80         | 53,00           | 8,00           |
| Üre (mg/dL)           | 23,41±6,71         | 39,00           | 11,00          |
| Kreatinin (mg/dL)     | 0,63±0,10          | 0,93            | 0,46           |
| Total Protein (mg/dL) | 72,14±4,82         | 81,40           | 63,20          |
| Albumin (mg/dL)       | 47,00±2,70         | 55,00           | 41,40          |
| Sodyum (mEq/L)        | 137,41±2,46        | 145,00          | 132,00         |
| Potasyum (mEq/L)      | 4,26±0,29          | 4,90            | 3,80           |
| Klor (mEq/L)          | 106,05±6,61        | 134,00          | 100,00         |
| Kalsiyum (mg/dL)      | 9,36±0,42          | 10,40           | 8,50           |
| Fosfor (mg/dL)        | 4,70±0,70          | 5,70            | 3,10           |
| Magnezyum (mg/dL)     | 2,03±0,12          | 2,29            | 1,84           |

Veriler ortalama±standart sapma, maksimum ve minimum değerler olarak gösterilmiştir.

AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, SD: Standart Sapma

Çalışmada incelenen hastaların ayrıca kan hormon ve vitamin düzeyleri de değerlendirilmiş ve analiz sonuçları Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5:** Serum Hormon ve Vitamin Düzeyleri (n: 41)

|                                       | <b>Ortalama±SD</b> | <b>Maksimum</b> | <b>Minimum</b> |
|---------------------------------------|--------------------|-----------------|----------------|
| Tiroid Stimulan Hormon (TSH) (mIU/mL) | 2,45±1,26          | 6,30            | 0,87           |
| Serbest T4 (fT4) (mIU/mL)             | 0,96±0,11          | 1,23            | 0,78           |
| Parathormon (PTH) (pg/mL)             | 53,55±23,71        | 122,70          | 18,20          |
| Vitamin B12 (pg/mL)                   | 287,49±99,07       | 529,00          | 130,00         |
| Folat (mg/mL)                         | 9,43±3,69          | 20,00           | 3,70           |
| D vitamini (ng/mL)                    | 9,90±4,17          | 18,70           | 3,80           |
| Vitamin C (mg/L)                      | 7,84±4,81          | 23,50           | 1,10           |
| Vitamin A (µg/dL)                     | 42,19±10,35        | 71,00           | 27,50          |
| Vitamin E (mg/dL)                     | 0,72±0,16          | 1,32            | 0,43           |
| Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) (ng/mL)  | 5,64±17,42         | 112,50          | 0,52           |
| Luteinizan Hormon (LH) (mIU/mL)       | 3,43±7,08          | 41,33           | 0,05           |
| LH/FSH Oranı                          | 0,79±0,95          | 4,66            | 0,03           |
| Total Testesteron (ng/mL)             | 1,84±2,06          | 7,19            | 0,10           |
| Estradiol (E2) (pg/mL)                | 65,90±67,29        | 218,00          | 10,00          |
| Bakır (µg/dL)                         | 79,83±13,88        | 112,00          | 52,00          |
| Çinko (µg/dL)                         | 87,80±16,39        | 136,00          | 63,00          |
| Selenyum (µg/L)                       | 72,05±17,03        | 124,80          | 45,20          |

Veriler ortalama±standart sapma, maksimum ve minimum değerler olarak gösterilmiştir.

Çalışmamız katılımcılarından alınan kan örneklerinden metabolik parametreler ve kan lipid paneli de çalışılmış ve sonuçları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

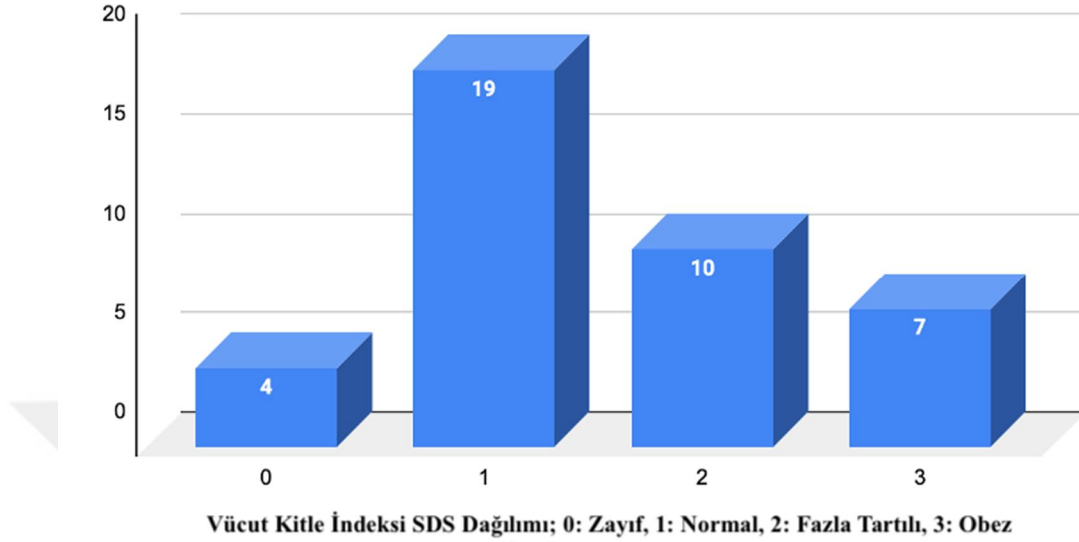
**Tablo 4.6:** Metabolik Parametrelerin ve Lipid Profilinin Değerlendirilmesi

|                            | <b>Ortalama±SD</b> | <b>Maksimum</b> | <b>Minimum</b> |
|----------------------------|--------------------|-----------------|----------------|
| Glukoz (mg/dL)             | 92,02±7,69         | 112,00          | 72,00          |
| HemoglobinA1C (%)          | 5,26±0,39          | 5,90            | 4,20           |
| İnsülin (uU/mL)            | 14,41±11,91        | 57,40           | 1,80           |
| Non HDL kolesterol (mg/dL) | 106,44±31,67       | 213,00          | 56,00          |
| HDL kolesterol (mg/dL)     | 52,37±10,97        | 82,00           | 35,00          |
| Total kolesterol (mg/dL)   | 158,76±29,70       | 256,00          | 107,00         |
| LDL kolesterol (mg/dL)     | 87,78±26,89        | 181,00          | 46,00          |
| Trigliserid (mg/dL)        | 92,95±45,50        | 205,00          | 30,00          |
| ACTH (pg/mL)               | 24,63±19,20        | 109,00          | 6,03           |
| Kortizol (ug/dL)           | 10,04±4,95         | 20,20           | 0,50           |

Veriler ortalama±standart sapma, maksimum ve minimum değerler olarak gösterilmiştir.

Hastalarımızın Vücut Kitle İndeksi (VKİ) SDS değerlerine göre dağılımları incelendiğinde; 41 hastamızın 4'ünün zayıf, 19'unun normal, 10'unun fazla

kilolu, 3'ünün obez olduğu belirlenmiştir. VKİ SDS değerlerine göre dağılım Tablo 4.7 ve Şekil 4.1'de gösterilmektedir.



**Şekil 4.1:** Çalışmaya Alınan Hastaların VKİ SDS Dağılımı

**Tablo 4.7:** Çalışmaya Alınan Hastaların VKİ SDS'lerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı

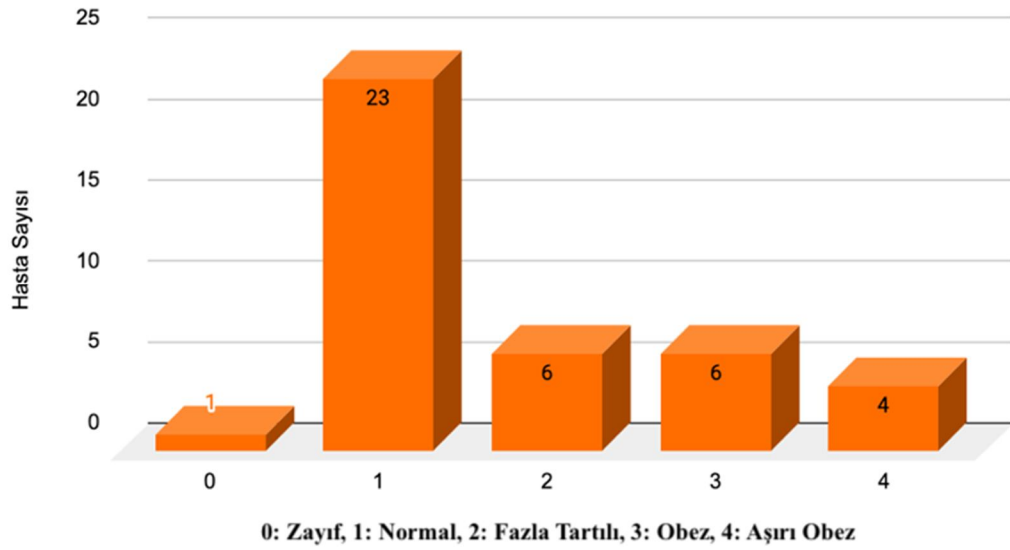
|           |       |           | Zayıf | Normal | Fazla<br>Tartılı | Obez | Total | p     |
|-----------|-------|-----------|-------|--------|------------------|------|-------|-------|
| Cinsiyeti | Erkek | Sayı      | 3     | 8      | 7                | 3    | 21    | 0.861 |
|           |       | Yüzde (%) | 14.3  | 38.1   | 33.3             | 14.3 | 100   |       |
|           | Kız   | Sayı      | 1     | 11     | 3                | 4    | 19    |       |
|           |       | Yüzde (%) | 5.3   | 57.9   | 15.8             | 21.1 | 100   |       |
| Total     |       | Sayı      | 4     | 19     | 10               | 7    | 40    |       |
|           |       | Yüzde (%) | 10.0  | 47.5   | 25.0             | 17.5 | 100   |       |

Lineer by lineer Ki-Kare Testi Kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzdelik olarak gösterilmiştir.

Hastalarımızın boy yaşına göre VKİ Persentili de hesaplanmış olup buna göre 1 hastamızın boy yaşı VKİ persentiline göre zayıf olduğu, 23 hastamızın normal, altışar hastamızın fazla tartılı ve obez, 4 hastamızın ise aşırı obez olduğu belirlenmiştir. Bir hastamızın yaşı 19 olduğu için, VKİ SDS ve boy yaşına göre VKİ persentili hesaplanmamıştır (Bu hastamızın vücut kitle indeksi erişkin standartlarına göre hesaplanmış olup, VKİ değeri 23 olarak kaydedilmiştir, veri gösterilmemiştir). Boy yaşı VKİ persentiline göre hasta dağılımı ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.8, Tablo 4.9 ve Şekil 4.2'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.8:** Boy Yaşına Göre VKİ Persentili

|               | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---------------|----------|-----------|
| Zayıf         | 1        | 2,5       |
| Normal        | 23       | 57,5      |
| Fazla Tartılı | 6        | 15,0      |
| Obez          | 6        | 15,0      |
| Aşırı Obez    | 4        | 10,0      |
| Total         | 40       | 100,0     |

**Şekil 4.2:** Çalışmaya Alınan Hastaların Boy Yaşına Göre VKİ Persentil Değerlerine Göre Dağılımı**Tablo 4.9:** Çalışmaya Alınan Hastaların Boy Yaşına Göre VKİ Persentilinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı

|                |       |          | Zayıf | Normal | Fazla<br>Tartılı | Obez | Aşırı<br>Obez | Total | p     |
|----------------|-------|----------|-------|--------|------------------|------|---------------|-------|-------|
| Cinsi-<br>yeti | Erkek | Sayı     | 1     | 10     | 6                | 2    | 2             | 21    | 0.948 |
|                |       | (Yüzde%) | 4.8   | 47.6   | 28.6             | 9.5  | 9.5           | 100   |       |
|                | Kız   | Sayı     | 0     | 13     | 0                | 4    | 2             | 19    |       |
|                |       | (Yüzde%) | 0.0   | 68.4   | 0.0              | 21.1 | 10.5          | 100   |       |
| Total          |       | Sayı     | 1     | 23     | 6                | 6    | 4             | 40    |       |
|                |       | (Yüzde%) | 2.5   | 57.5   | 15.0             | 15.0 | 10.0          | 100   |       |

Lineer by lineer Ki-Kare Testi Kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzdelik olarak gösterilmiştir.

Çalışmanın ikinci kısmında, ALL tedavisi görmüş ve kür olmuş hastaların nütrisyonel durumlarının araştırılması amacıyla hazırlanan anket uygulanmıştır. Buna göre hastaların çoğu (%70.7) günde üç öğün beslenirken, günde iki, dört veya fazla öğün alan hastaların da varlığı tespit edilmiştir. Veriler Tablo 4.10'da gösterilmektedir.

**Tablo 4.10:** Hastaların Aldığı Günlük Öğün Sayısı Analizi

|           | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-----------|----------|-----------|
| İki öğün  | 7        | 17,1      |
| Üç öğün   | 29       | 70,7      |
| Dört öğün | 3        | 7,3       |
| Diğer     | 2        | 4,9       |
| Total     | 41       | 100,0     |

Çocuk hastaların ağırlıklı olarak ne ile beslendiklerinin sorgulandığı anketimize verilen yanıtlar analiz edildiğinde çocukların genellikle dengeli (%36,6) ya da karbonhidrat ağırlıklı beslendiği belirlenmiştir. Veriler Tablo 4.11’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.11:** Hastaların Aldığı Öğünlerin Ağırlığının Analizi

|                                 | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---------------------------------|----------|-----------|
| Karbonhidrat ağırlıklı diyet    | 14       | 34,1      |
| Protein ağırlıklı diyet         | 3        | 7,3       |
| Yağ ağırlıklı diyet             | 7        | 17,1      |
| Dengeli diyet                   | 15       | 36,6      |
| Diğer (İşlenmiş gıda ağırlıklı) | 2        | 4,9       |
| Total                           | 41       | 100,0     |

ALL tedavisi sonrası çocuk hastaların işlenmiş gıda tüketip tüketmediği araştırıldığında dağılımın yaklaşık yarı yarıya olduğu, çocukların yarısının (%51,2) işlenmiş gıda tükettiği belirlenmiştir. Veriler Tablo 4.12’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.12:** Hastaların İşlenmiş Gıda Alma Durumlarının Analizi

|       | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-------|----------|-----------|
| Evet  | 21       | 51,2      |
| Hayır | 20       | 48,8      |
| Total | 41       | 100,0     |

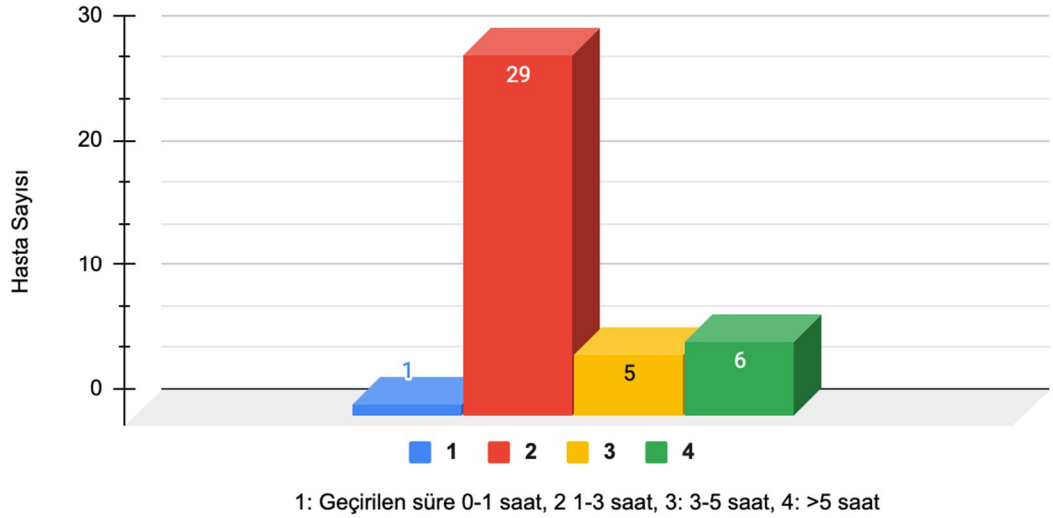
Fiziksel aktivite ve egzersiz düzeyinin belirlenmesi amacıyla sorulan sorulara verilen yanıtlar incelendiğinde, çocukların büyük kısmının (%80,5) spor yapmadığı ve yine büyük kısmının (%97,6) günde 1 saatten fazla ekran (tablet, bilgisayar ya da televizyon) karşısında vakit geçirdiği öğrenilmiştir. Veriler Tablo 4.13, Tablo 4.14 ve Şekil 4.3’te gösterilmektedir.

**Tablo 4.13:** Hastaların Spor Yapma Durumlarının Analizi

|       | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|-------|----------|-----------|
| Evet  | 8        | 19,5      |
| Hayır | 33       | 80,5      |
| Total | 41       | 100,0     |

**Tablo 4.14:** Hastaların Ekran (Tablet-PC-TV) Karşısında Geçirilen Süre Analizi

|          | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|----------|----------|-----------|
| <1 saat  | 1        | 2,4       |
| 1-3 saat | 29       | 70,7      |
| 3-5 saat | 5        | 12,2      |
| >5 saat  | 6        | 14,6      |
| Total    | 41       | 100,0     |

**Şekil 4.3:** Günlük Tablet-PC-TV Başında Geçirilen Süre

Çocukların tedavi sonrası beslenme düzeninin değişip değişmediği sorgulandığında, büyük kısmının (%73.2) beslenme düzeninin olumsuz yönde değiştiği belirlenmiştir. Tedavi sonrası ek takviyeyi sadece 1 hastamız (%2.4) alırken, aktardan bitkisel ilaç/takviye alım oranı ise %4.9 olarak belirlenmiştir. Veriler Tablo 4.15, Tablo 4.16 ve Tablo 4.17’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.15:** Hastaların Tedavi Sonrası Beslenmenin Olumsuz Yönde Değişme Durum Analizi

|       | <b>Sayı (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|-------|-----------------|------------------|
| Evet  | 30              | 73,2             |
| Hayır | 11              | 26,8             |
| Total | 41              | 100,0            |

**Tablo 4.16:** Hastaların Tedavi Sonrası Ek Takviye Alma Durum Analizi

|       | <b>Sayı (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|-------|-----------------|------------------|
| Evet  | 1               | 2,4              |
| Hayır | 40              | 97,6             |
| Total | 41              | 100,0            |

**Tablo 4.17:** Hastaların Aktardan Bitkisel İlaç/Takviye Alma Durum Analizi

|       | <b>Sayı (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|-------|-----------------|------------------|
| Evet  | 2               | 4,9              |
| Hayır | 39              | 95,1             |
| Total | 41              | 100,0            |

Çalışmamızın bir sonraki bölümünde, belli besin türlerini yeme sıklıklarının değerlendirilmesi amacıyla hazırlanan likert ölçeği şeklindeki anket uygulanmıştır. Buna göre 21 farklı besinin hastalar tarafından günde/haftada/ayda ne sıklıkla tüketildiği araştırılmıştır. Sorulara verilen yanıtların analizi Tablo 4.18'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.18:** Besinlerin Tüketim Sıklığının Değerlendirilmesi

| Besinler           | Hiçbir zaman |       | Her gün |       | Haftada 1-2 gün |       | Haftada 3-4 gün |       | Ayda bir |       | Nadiren |       | Total (%) |
|--------------------|--------------|-------|---------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|----------|-------|---------|-------|-----------|
|                    | Sayı         | Yüzde | Sayı    | Yüzde | Sayı            | Yüzde | Sayı            | Yüzde | Sayı     | Yüzde | Sayı    | Yüzde |           |
| Süt                | 4            | 9,8   | 8       | 19,5  | 19              | 46,3  | 6               | 14,6  | 2        | 4,9   | 2       | 4,9   | 100       |
| Peynir             | 4            | 9,8   | 25      | 61,0  | 7               | 17,1  | 4               | 9,8   | 0        | 0,0   | 1       | 2,4   | 100       |
| Yoğurt             | 2            | 4,9   | 16      | 39,0  | 8               | 19,5  | 14              | 34,1  | 0        | 0,0   | 1       | 2,4   | 100       |
| Ayran              | 2            | 4,9   | 11      | 26,8  | 7               | 17,1  | 17              | 41,5  | 1        | 2,4   | 3       | 7,3   | 100       |
| Sütlü tatlı        | 5            | 12,2  | 3       | 7,3   | 25              | 61,0  | 5               | 12,2  | 1        | 2,4   | 2       | 4,9   | 100       |
| Yumurta            | 5            | 12,2  | 27      | 65,9  | 6               | 14,6  | 3               | 7,3   | 0        | 0,0   | 0       | 0,0   | 100       |
| Kırmızı et         | 0            | 0,0   | 3       | 7,3   | 22              | 53,7  | 10              | 24,4  | 3        | 7,3   | 3       | 7,3   | 100       |
| Tavuk              | 0            | 0,0   | 3       | 7,3   | 21              | 51,2  | 13              | 31,7  | 4        | 9,8   | 0       | 0,0   | 100       |
| Balık              | 7            | 17,1  | 0       | 0,0   | 16              | 39,0  | 1               | 2,4   | 7        | 17,1  | 10      | 24,4  | 100       |
| Kurubaklagil       | 2            | 4,9   | 1       | 2,4   | 25              | 61,0  | 11              | 26,8  | 2        | 4,9   | 0       | 0,0   | 100       |
| Meyve              | 1            | 2,4   | 30      | 73,2  | 5               | 12,2  | 5               | 12,2  | 0        | 0,0   | 0       | 0,0   | 100       |
| Sebze              | 1            | 2,4   | 28      | 68,3  | 4               | 9,8   | 7               | 17,1  | 1        | 2,4   | 0       | 0,0   | 100       |
| Fındık Ceviz Badem | 2            | 4,9   | 8       | 19,5  | 17              | 41,5  | 9               | 22,0  | 2        | 4,9   | 3       | 7,3   | 100       |
| Ekmek              | 1            | 2,4   | 36      | 87,8  | 3               | 7,3   | 1               | 2,4   | 0        | 0,0   | 0       | 0,0   | 100       |
| Pirinç             | 2            | 4,9   | 0       | 0,0   | 22              | 53,7  | 14              | 34,1  | 3        | 7,3   | 0       | 0,0   | 100       |
| Bulgur             | 5            | 12,2  | 0       | 0,0   | 22              | 53,7  | 12              | 29,3  | 2        | 4,9   | 0       | 0,0   | 100       |
| Makarna            | 1            | 2,4   | 0       | 0,0   | 27              | 65,9  | 10              | 24,4  | 3        | 7,3   | 0       | 0,0   | 100       |
| Hamur işleri       | 1            | 2,4   | 6       | 14,6  | 23              | 56,1  | 7               | 17,1  | 2        | 4,9   | 2       | 4,9   | 100       |
| Gazlı içecek       | 13           | 31,7  | 2       | 4,9   | 10              | 24,4  | 1               | 2,4   | 7        | 17,1  | 8       | 19,5  | 100       |
| Cips               | 14           | 34,1  | 2       | 4,9   | 11              | 26,8  | 0               | 0,0   | 10       | 24,4  | 4       | 9,8   | 100       |
| Şeker çikolata     | 6            | 14,6  | 7       | 17,1  | 16              | 39,0  | 5               | 12,2  | 5        | 12,2  | 2       | 4,9   | 100       |
| Lahmacun vd.hamur  | 10           | 24,4  | 0       | 0,0   | 11              | 26,8  | 1               | 2,4   | 13       | 31,7  | 6       | 14,6  | 100       |

Hastaların ekran başında geçirdikleri sürenin kiloya etkisinin olup olmadığının incelenmesi amacıyla, ekran başında geçirilen süre ile VKİ persentili analiz edilmiştir. Buna göre ekran karşısında geçirilen sürenin obez ya da fazla tartılı olmayı anlamlı oranda etkilemediği sonucuna varılmıştır. Veriler Tablo 4.19 ve Tablo 4.20’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.19:** VKİ Persentili ve Tablet/PC/TV Gibi Ekran Karşısında Geçirilen Sürenin İlişkisi

|                                                 |             |           | VKİ Persentili |        |               |      |            | Total | p     |
|-------------------------------------------------|-------------|-----------|----------------|--------|---------------|------|------------|-------|-------|
|                                                 |             |           | Zayıf          | Normal | Fazla Tartılı | Obez | Aşırı Obez |       |       |
| Tablet<br>PC TV<br>Başında<br>Geçirilen<br>Süre | <1<br>saat  | Sayı      | 0              | 0      | 1             | 0    | 0          | 1     | 0.294 |
|                                                 |             | Yüzde (%) | 0,0            | 0,0    | 100,0         | 0,0  | 0,0        | 100,0 |       |
|                                                 | 1-3<br>saat | Sayı      | 1              | 18     | 4             | 3    | 2          | 28    |       |
|                                                 |             | Yüzde (%) | 3,6            | 64,3   | 14,3          | 10,7 | 7,1        | 100,0 |       |
|                                                 | 3-5<br>saat | Sayı      | 0              | 3      | 0             | 2    | 0          | 5     |       |
|                                                 |             | Yüzde (%) | 0,0            | 60,0   | 0,0           | 40,0 | 0,0        | 100,0 |       |
|                                                 | >5<br>saat  | Sayı      | 0              | 2      | 1             | 1    | 2          | 6     |       |
|                                                 |             | Yüzde (%) | 0,0            | 33,3   | 16,7          | 16,7 | 33,3       | 100,0 |       |
|                                                 | Total       | Sayı      | 1              | 23     | 6             | 6    | 4          | 40    |       |
|                                                 |             | Yüzde (%) | 2,5            | 57,5   | 15,0          | 15,0 | 10,0       | 100,0 |       |

Pearson ki-kare analizi yapılmıştır. Veriler sayı ve yüzde değerler olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.20:** Tablet/PC/TV Gibi Ekran Karşısında Geçirilen Süre ile Obezite İlişkisi

|                             |                     |           | Normal-Fazla<br>Tartılı | Obez – Aşırı<br>Obez | Total | p     |
|-----------------------------|---------------------|-----------|-------------------------|----------------------|-------|-------|
| Ekran<br>kullanım<br>süresi | 3 saatin<br>altında | Sayı      | 24                      | 5                    | 29    | 0.103 |
|                             |                     | Yüzde (%) | 82,8                    | 17,2                 | 100,0 |       |
|                             | 3 saat<br>ve üzeri  | Sayı      | 6                       | 5                    | 11    |       |
|                             |                     | Yüzde (%) | 54,5                    | 45,5                 | 100,0 |       |
| Total                       | Sayı                |           | 30                      | 10                   | 40    |       |
|                             | Yüzde (%)           |           | 75,0                    | 25,0                 | 100,0 |       |

Fisher'ın kesin testi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde değerler olarak gösterilmiştir.

Çalışmanın sonraki bölümünde fizik muayene verilerine göre erkek hastalarda jinekomasti, lipomasti, puberte belirtileri olan telarş, menarş, pubik kıllanma gibi veriler incelenmiştir. Öncelikle erkek hastalarımızın 18'inde (4/22 hasta) lipomasti, 13'ünde de (3/22 hasta) jinekomasti varlığı saptanmıştır. Veriler Tablo 4.21 ve Tablo 4.22'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.21:** Erkek Hastalarda Lipomasti

|       | <b>Sayı (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|-------|-----------------|------------------|
| Evet  | 4               | 18,18            |
| Hayır | 18              | 81,82            |
| Total | 22              | 100              |

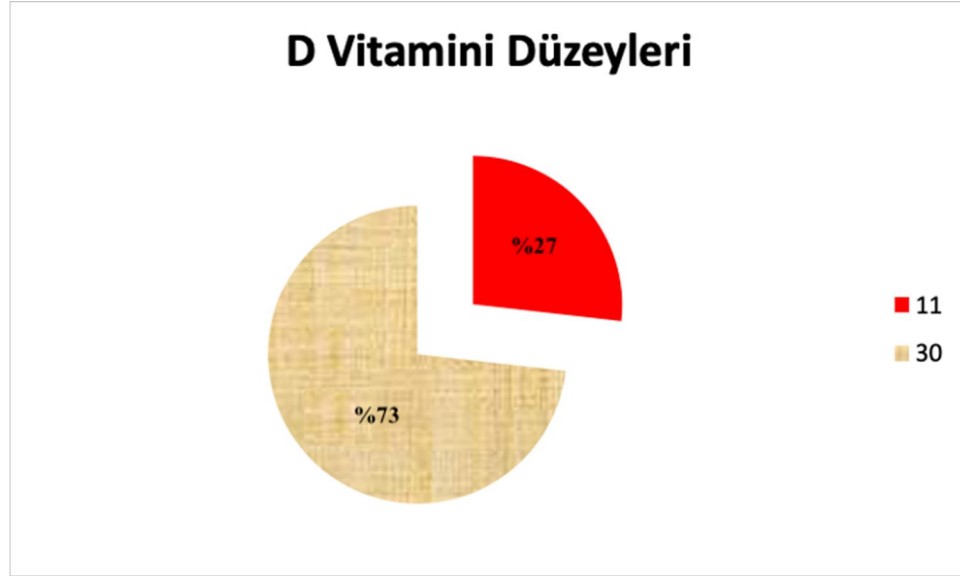
**Tablo 4.22:** Erkek Hastalarda Jinekomasti

|       | <b>Sayı (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|-------|-----------------|------------------|
| Evet  | 3               | 13,64            |
| Hayır | 19              | 86,36            |
| Total | 22              | 100              |

Çalışmamızın bir sonraki bölümünde hastaların laboratuvar verileri analiz edilmiştir. Buna göre özellikle D vitamini ile beslenme durumu arasında anlamlı bir ilişki olabileceği düşünülmüştür. Hastalarımızın hiçbirinde D vitamin seviyesi, olması gereken ( $>20$  ng/mL) düzeyinde değildir. Başka bir deyişle hastalarımızın 100'ünde D vitamini eksikliği mevcuttur. D vitamini eksikliği ile ilgili olarak literatürde farklı sınır değerler bildirilmiş olsa da; en çok kabul görmüş yaklaşım, 12-20 ng/mL arasındaki değerlerde "D vitamini yetersizliği",  $<12$  ng/mL olması durumuna ise "D vitamini eksikliği" olarak tanımlama yapılması yaklaşımıdır. Hastalarımızda D vitamini yetersizliği ve eksikliği analiz edilmiş olup sonuçlar Tablo 4.23 ve Şekil 4.4'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.23:** D vitamini Dağılımı

|                           | <b>Sayı (n)</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|---------------------------|-----------------|------------------|
| Eksiklik ( $<12$ ng/mL)   | 30              | 73,2             |
| Yetersizlik (12-20 ng/mL) | 11              | 26,8             |
| Total                     | 41              | 100,0            |



**Şekil 4.4:** D Vitamini Düzeylerinin Analizi  
(Sarı dolgulu alan (73) D vitamin eksikliğini, kırmızı alan ise (27) D vitamin yetersizliğini göstermektedir.)

D vitamini düzeyinin kilo ile ilişkisi de değerlendirilmiştir. Obez ve aşırı obez grupları arasında yapılan karşılaştırmada D vitamini yetersizliği (12-20 mg/dL) veya eksikliği (<12 mg/dL) olması açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Veriler Tablo 4.24'te gösterilmektedir.

**Tablo 4.24:** D vitamini Yetersizliği vs. Eksikliğinin Obezite Gruplarına Göre Dağılımı

|            |           | D vitamini düzeyi    |                           | Total | P     |
|------------|-----------|----------------------|---------------------------|-------|-------|
|            |           | Eksiklik (<12 ng/mL) | Yetersizlik (12-20 ng/mL) |       |       |
| Obez       | Sayı      | 5                    | 1                         | 6     | 0.190 |
|            | Yüzde (%) | 83,3                 | 25,0                      | 60,0  |       |
| Aşırı Obez | Sayı      | 1                    | 3                         | 4     |       |
|            | Yüzde (%) | 16,7                 | 75,0                      | 40,0  |       |
| Total      | Sayı      | 6                    | 4                         | 10    |       |
|            | Yüzde (%) | 100,0                | 100,0                     | 100,0 |       |

Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde değerler olarak gösterilmiştir.

Süt ve yumurta tüketim sıklığı ile D vitamin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Ancak süt, yumurta ve balık tüketimi açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. D vitamini eksiklik/yetersizliği ile süt, yumurta ve balık tüketimi arasındaki ilişki sırasıyla Tablo 4.25, Tablo 4.26 ve Tablo 4.27'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.25:** D Vitamini Düzeyi ile Süt Tüketim Sıklığı Arasındaki İlişki

|       |                 |           | D vitamini<br>Eksikliği | D vitamini<br>Yetersizliği | Total | P     |
|-------|-----------------|-----------|-------------------------|----------------------------|-------|-------|
| Süt   | Her gün         | Sayı      | 6                       | 2                          | 8     | 0.745 |
|       |                 | Yüzde (%) | 75,0                    | 25,0                       | 100,0 |       |
|       | Haftada 3-4 gün | Sayı      | 4                       | 2                          | 6     |       |
|       |                 | Yüzde (%) | 66,7                    | 33,3                       | 100,0 |       |
|       | Haftada 1-2 gün | Sayı      | 14                      | 5                          | 19    |       |
|       |                 | Yüzde (%) | 73,7                    | 26,3                       | 100,0 |       |
|       | Ayda bir        | Sayı      | 1                       | 1                          | 2     |       |
|       |                 | Yüzde (%) | 50,0                    | 50,0                       | 100,0 |       |
|       | Nadiren         | Sayı      | 1                       | 1                          | 2     |       |
|       |                 | Yüzde (%) | 50,0                    | 50,0                       | 100,0 |       |
|       | Hiçbir zaman    | Sayı      | 4                       | 0                          | 4     |       |
|       |                 | Yüzde (%) | 100,0                   | 0,0                        | 100,0 |       |
| Total | Sayı            |           | 30                      | 11                         | 41    |       |
|       | Yüzde (%)       |           | 73,2                    | 26,8                       | 100,0 |       |

Pearson ki kare analizi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde değerler olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.26:** D Vitamini Düzeyi ile Yumurta Tüketim Sıklığı Arasındaki İlişki

|         |                 |           | D vitamini<br>eksikliği | D vitamini<br>yetersizliği | Total | P     |
|---------|-----------------|-----------|-------------------------|----------------------------|-------|-------|
| Yumurta | Hiçbir zaman    | Sayı      | 3                       | 2                          | 5     | 0.580 |
|         |                 | Yüzde (%) | 60,0                    | 40,0                       | 100,0 |       |
|         | Her gün         | Sayı      | 19                      | 8                          | 27    |       |
|         |                 | Yüzde (%) | 70,4                    | 29,6                       | 100,0 |       |
|         | Haftada 1-2 gün | Sayı      | 5                       | 1                          | 6     |       |
|         |                 | Yüzde (%) | 83,3                    | 16,7                       | 100,0 |       |
|         | Haftada 3-4 gün | Sayı      | 3                       | 0                          | 3     |       |
|         |                 | Yüzde (%) | 100,0                   | 0,0                        | 100,0 |       |
|         | Sayı            |           | 30                      | 11                         | 41    |       |
|         | Yüzde (%)       |           | 73,2                    | 26,8                       | 100,0 |       |

Pearson ki kare analizi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde değerler olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.27:** D Vitamini Düzeyi ile Balık Tüketim Sıklığı Arasındaki İlişki

|       |                 |           | D vitamini<br>eksikliği | D vitamini<br>yetersizliği | Total | P     |
|-------|-----------------|-----------|-------------------------|----------------------------|-------|-------|
| Balık | Hiçbir zaman    | Sayı      | 5                       | 2                          | 7     | 0.575 |
|       |                 | Yüzde (%) | 71.4                    | 28.6                       | 100.0 |       |
|       | Haftada 1-2 gün | Sayı      | 11                      | 5                          | 16    |       |
|       |                 | Yüzde (%) | 68.8                    | 31.3                       | 100.0 |       |
|       | Haftada 3-4 gün | Sayı      | 1                       | 0                          | 1     |       |
|       |                 | Yüzde (%) | 100.0                   | 0.0                        | 100.0 |       |
|       | Ayda bir        | Sayı      | 4                       | 3                          | 7     |       |
|       |                 | Yüzde (%) | 57.1                    | 42.9                       | 100.0 |       |
|       | Nadiren         | Sayı      | 9                       | 1                          | 10    |       |
|       |                 | Yüzde (%) | 90.0                    | 10.0                       | 100.0 |       |
| Total |                 | Sayı      | 30                      | 11                         | 41    |       |
|       |                 | Yüzde (%) | 73.2                    | 26.8                       | 100.0 |       |

Pearson ki kare analizi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde değerler olarak gösterilmiştir.

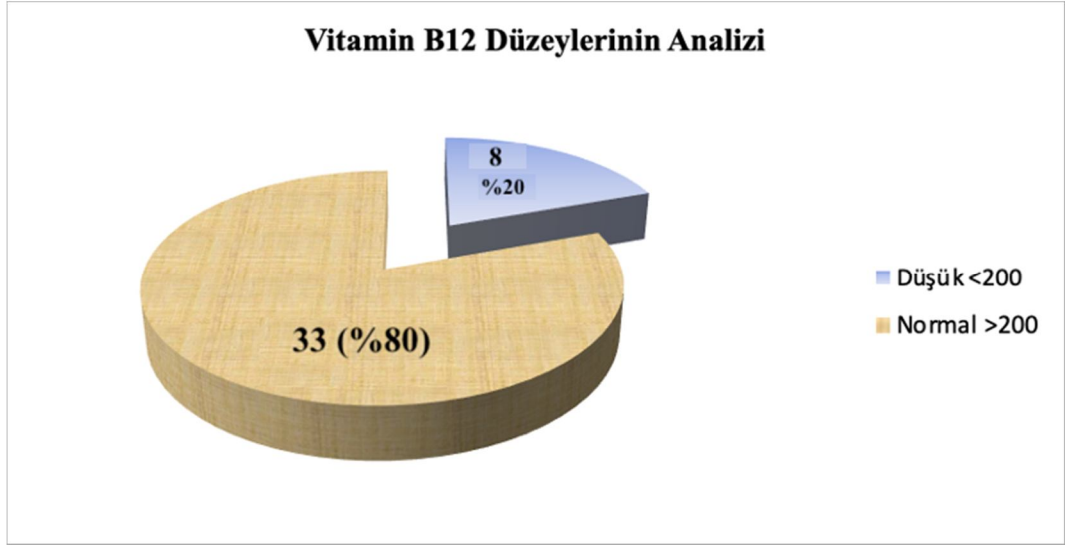
Kanda D vitamin düzeyleri ile parathormon (PTH) düzeyleri arasındaki ilişki de incelenmiştir. Analiz sonucu Tablo 4.28’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.28:** D vitamini düzeyi ile PTH Düzeyi Analizi

|                         |           | PTH Düzeyi          |                     | Total | P    |
|-------------------------|-----------|---------------------|---------------------|-------|------|
|                         |           | Normal <88<br>pg/mL | Yüksek >88<br>pg/mL |       |      |
| D vitamini Eksikliği    | Sayı      | 26                  | 4                   | 30    | 1.00 |
|                         | Yüzde (%) | 86,7                | 13,3                | 100,0 |      |
| D vitamini Yetersizliği | Sayı      | 10                  | 1                   | 11    |      |
|                         | Yüzde (%) | 90,9                | 9,1                 | 100,0 |      |
| Total                   | Sayı      | 36                  | 5                   | 41    |      |
|                         | Yüzde (%) | 87,8                | 12,2                | 100,0 |      |

Fisher'ın kesin testi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde değerler olarak gösterilmiştir.

Çalışmamız için analiz edilen bir başka önemli parametre B12 vitaminidir. Eksikliğinde nörolojik semptom ve bulgular dahil geniş yelpazede klinik tablolara yol açabilen B12 vitaminin eksikliği durumu oldukça önemlidir. Bu bağlamda çalışmamıza alınan hastalarda yapılan analizde hastalarımızın 19.5 kadarında vitamin B12 düzeyi eksikliği saptanmıştır. Veriler Şekil 4.5 ve Tablo 4.29’da gösterilmektedir.

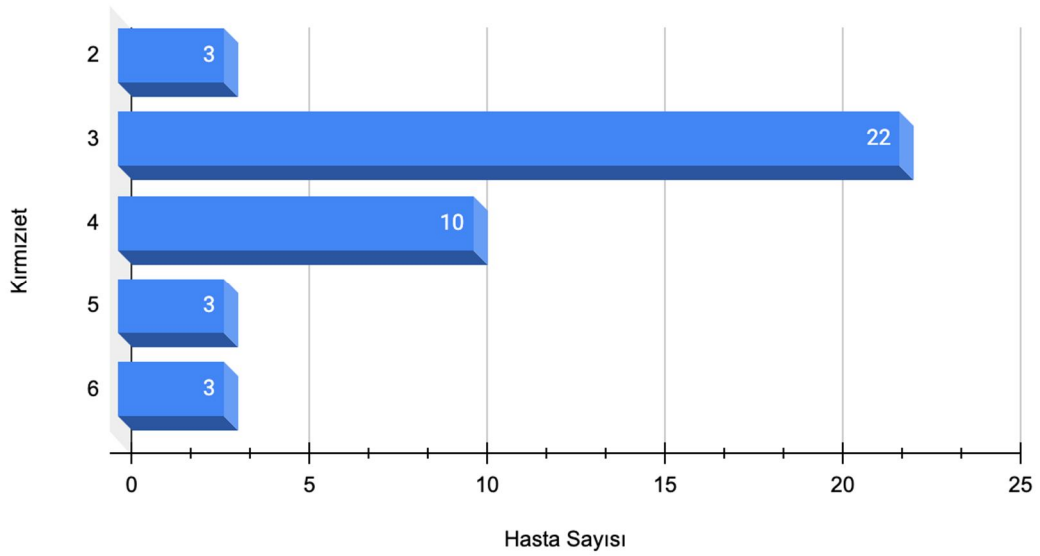


**Şekil 4.5:** Çalışmaya Alınan Hastaların B12 Vitamini Düzeyi Analizi

**Tablo 4.29:** Vitamin B12 Düzeylerinin Analiz Edilmesi

|                   | N  | Yüzde (%) |
|-------------------|----|-----------|
| Normal >200 pg/mL | 33 | 80,5      |
| Düşük <200 pg/mL  | 8  | 19,5      |
| Total             | 41 | 100,0     |

Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda kırmızı et tüketimi de değerlendirilmiştir. Hastalarımızın kırmızı et tüketim sıklığı incelendiğinde; hiçbir zaman et tüketmeyen (1 olarak derecelendirilmiştir) hastamızın olmadığı belirlenmiştir. Hastalarımın 3'ü her gün, 22'si haftada 1-2 gün, 10'u haftada 3-4 gün, 3'ü ayda 1 gün, 3'ü de nadiren et tükettiğini bildirmiştir. Hastalarımızın kırmızı et tüketme sıklığı Şekil 4.6'da gösterilmektedir.



**Şekil 4.6:** Çalışmaya Alınan Hastaların Kırmızı Et Tüketim Sıklığı

Kırmızı et tüketimi ve vitamin B12 eksikliği arasındaki ilişki incelendiğinde; Lineer-by lineer (eğimde ki-kare,  $p$ : 0.025) analizinde hastaların kırmızı et tüketim sıklığı her gün'den nadiren'e doğru gidildikçe vitB12 düşük olan hasta oranının orantılı olarak arttığı belirlenmiştir. Veriler Tablo 4.30'da gösterilmektedir.

**Tablo 4.30: Vitamin B12 ile Kırmızı Et Tüketim Sıklığı İlişkisi**

|            |                 |           | B12 Düzeyi           |                     | Total | P     |
|------------|-----------------|-----------|----------------------|---------------------|-------|-------|
|            |                 |           | Normal >200<br>pg/mL | Düşük <200<br>pg/mL |       |       |
| Kırmızı et | Her gün         | Sayı      | 3                    | 0                   | 3     | 0.020 |
|            |                 | Yüzde (%) | 100,0                | 0,0                 | 100,0 |       |
|            | Haftada 3-4 gün | Sayı      | 10                   | 0                   | 10    |       |
|            |                 | Yüzde (%) | 100,0                | 0,0                 | 100,0 |       |
|            | Haftada 1-2 gün | Sayı      | 18                   | 4                   | 22    |       |
|            |                 | Yüzde (%) | 81,8                 | 18,2                | 100,0 |       |
|            | Ayda bir        | Sayı      | 1                    | 2                   | 3     |       |
|            |                 | Yüzde (%) | 33,3                 | 66,7                | 100,0 |       |
|            | Nadiren         | Sayı      | 1                    | 2                   | 3     |       |
|            |                 | Yüzde (%) | 33,3                 | 66,7                | 100,0 |       |
| Total      | Sayı            |           | 33                   | 8                   | 41    |       |
|            | Yüzde (%)       |           | 80,5                 | 19,5                | 100,0 |       |

Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde değerler olarak gösterilmiştir.

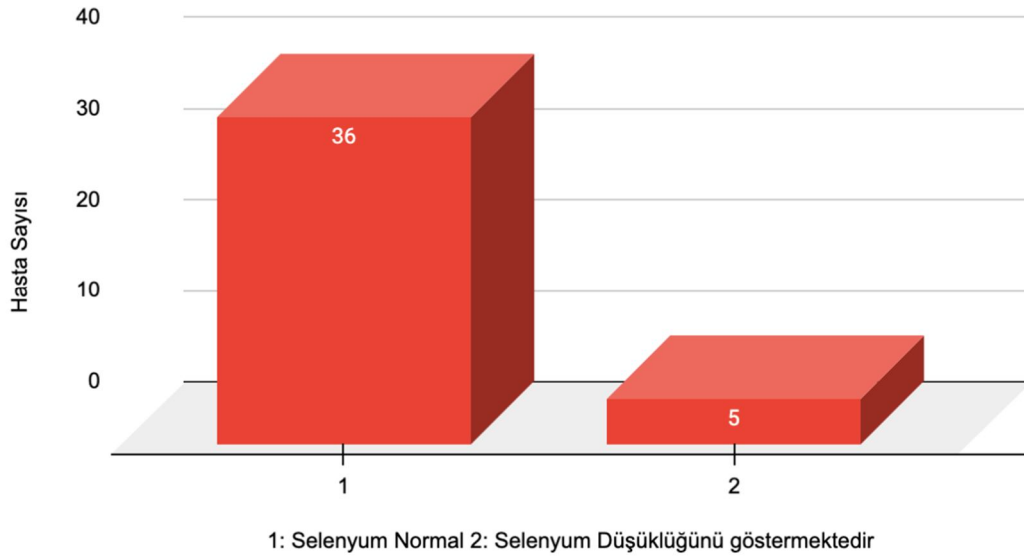
Kırmızı et tüketimi ile ilişkili olabileceği düşünülen bir diğer laboratuvar parametresi de ferritin'dir. Hastaların kırmızı et tüketimi ve ferritin düzeylerinin düşüklüğü arasındaki ilişki incelendiğinde; anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (p: 0.434). Veriler Tablo 4.31'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.31:** Hastaların Kırmızı Et Tüketimi ve Ferritin Düzeyleri Arasındaki İlişki

|                            |                 |           | <b>Ferritin Normal</b> | <b>Ferritin Düşük</b> | <b>Total</b> | <b>p</b> |
|----------------------------|-----------------|-----------|------------------------|-----------------------|--------------|----------|
| Kırmızı Et Tüketim Sıklığı | Her gün         | Sayı      | 2                      | 1                     | 3            | 0.434    |
|                            |                 | Yüzde (%) | 66,7                   | 33,3                  | 100,0        |          |
|                            | Haftada 3-4 gün | Sayı      | 9                      | 0                     | 9            |          |
|                            |                 | Yüzde (%) | 100,0                  | 0,0                   | 100,0        |          |
|                            | Haftada 1-2 gün | Sayı      | 20                     | 3                     | 23           |          |
|                            |                 | Yüzde (%) | 87,0                   | 13,0                  | 100,0        |          |
|                            | Ayda bir        | Sayı      | 3                      | 0                     | 3            |          |
|                            |                 | Yüzde (%) | 100,0                  | 0,0                   | 100,0        |          |
|                            | Nadiren         | Sayı      | 3                      | 0                     | 3            |          |
|                            |                 | Yüzde (%) | 100,0                  | 0,0                   | 100,0        |          |
|                            | Total           | Sayı      | 37                     | 4                     | 41           |          |
|                            |                 | Yüzde (%) | 90,2                   | 9,8                   | 100,0        |          |

Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde değerler olarak gösterilmiştir.

ALL tedavisi sonrası çocukların beslenme durumu ile ilgili önem arz edebileceği düşünülen bir diğer laboratuvar parametresi ise selenyumdur. Buna göre kan selenyum düzeyleri de analiz edilmiştir. 5 hastamızda kan selenyum düzeyinin düşük olduğu belirlenmiştir. Selenyum düzeyi ile tavuk tüketim sıklığı arasındaki ilişki de analiz edilmiştir. Analiz sonucu Şekil 4.7'de ve Tablo 4.32'de gösterilmektedir.



**Şekil 4.7:** Hastaların Selenyum Düzeylerinin Analizi

**Tablo 4.32:** Hastaların Tavuk Tüketim Sıklığı ile Kan Selenyum Düzeyleri Arasındaki İlişki

|                       |                 |           | Selenyum Düzeyi |       | Total | P     |
|-----------------------|-----------------|-----------|-----------------|-------|-------|-------|
|                       |                 |           | Normal          | Düşük |       |       |
| Tavuk Tüketim Sıklığı | Her gün         | Sayı      | 3               | 0     | 3     | 0.073 |
|                       |                 | Yüzde (%) | 100,0           | 0,0   | 100,0 |       |
|                       | Haftada 1-2 gün | Sayı      | 11              | 2     | 13    |       |
|                       |                 | Yüzde (%) | 84,6            | 15,4  | 100,0 |       |
|                       | Haftada 3-4 gün | Sayı      | 20              | 1     | 21    |       |
|                       |                 | Yüzde (%) | 95,2            | 4,8   | 100,0 |       |
|                       | Ayda bir        | Sayı      | 2               | 2     | 4     |       |
|                       |                 | Yüzde (%) | 50,0            | 50,0  | 100,0 |       |
|                       | Total           | Sayı      | 36              | 5     | 41    |       |
|                       |                 | Yüzde (%) | 87,8            | 12,2  | 100,0 |       |

Pearson ki-kare testi kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma, maksimum ve minimum değerler olarak gösterilmiştir.

ALL hastalarında düşüklüğü önemli olabilecek bir diğer parametre de kan bakır seviyesidir. Kan bakır düzeyi 80 µg/mL ve üstünde olan hastalar normal olarak değerlendirilirken, <80 µg/mL olan hastalar ise düşük olarak sınıflandırılmıştır. Hastalarımızın kan bakır düzeylerinin analizi Tablo 4.33'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.33:** Hastaların Kan Bakır Düzeylerinin Analizi

|        | N  | Yüzde (%) |
|--------|----|-----------|
| Normal | 22 | 53,7      |
| Düşük  | 19 | 46,3      |
| Total  | 41 | 100,0     |

Bakır özellikle ceviz, fındık ve badem gibi yiyeceklerde bulunan bir besin ögesidir. Ankette sorulan fındık, ceviz ve badem gibi yiyecekleri tüketme sıklığı ile kan bakır seviyeleri arasında bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir. Buna göre arada anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p: 0.827, fark anlamsız). Lineer-by lineer (eğimde ki-kare, p: 0.721) analizinde de hastaların ceviz badem fındık tüketme sıklığı ve kan bakır düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Analiz sonucu Tablo 4.34'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.34:** Bakır Düzeyleri ile Ceviz Badem Fındık Tüketim Sıklığı Arasındaki İlişki

|                                                |                 |           | Bakır Düzeyi |       | Total |
|------------------------------------------------|-----------------|-----------|--------------|-------|-------|
|                                                |                 |           | Normal       | Düşük |       |
| Ceviz<br>Badem<br>Fındık<br>Tüketim<br>Sıklığı | Hiçbir zaman    | Sayı      | 1            | 1     | 2     |
|                                                |                 | Yüzde (%) | 50,0         | 50,0  | 100,0 |
|                                                | Her gün         | Sayı      | 5            | 3     | 8     |
|                                                |                 | Yüzde (%) | 62,5         | 37,5  | 100,0 |
|                                                | Haftada 1-2 gün | Sayı      | 10           | 7     | 17    |
|                                                |                 | Yüzde (%) | 58,8         | 41,2  | 100,0 |
|                                                | Haftada 3-4 gün | Sayı      | 3            | 6     | 9     |
|                                                |                 | Yüzde (%) | 33,3         | 66,7  | 100,0 |
|                                                | Ayda bir        | Sayı      | 1            | 1     | 2     |
|                                                |                 | Yüzde (%) | 50,0         | 50,0  | 100,0 |
|                                                | Nadiren         | Sayı      | 2            | 1     | 3     |
|                                                |                 | Yüzde (%) | 66,7         | 33,3  | 100,0 |
|                                                | Total           | Sayı      | 22           | 19    | 41    |
|                                                |                 | Yüzde (%) | 53,7         | 46,3  | 100,0 |

ALL hastalarında özellikle önemli olabileceği düşünüldüğünden kanda çinko, A vitamin, E vitamin ve C vitamin düzeyleri de analiz edilmiştir. Bilindiği gibi bu maddeler vücut için esansiyel birçok kimyasal reaksiyonda görev almakla birlikte özellikle antioksidan görevi görmeleri nedeniyle de önem arz etmektedirler. Hastaların çinko, A vitamin, E vitamin ve C vitamin düzeyleri Tablo 4.35, Tablo 4.36, Tablo 4.37 ve Tablo 4.38'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.35:** Hastaların Kan Çinko Düzeylerinin Analizi

|        | <b>N</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|--------|----------|------------------|
| Düşük  | 12       | 29,3             |
| Normal | 27       | 65,9             |
| Yüksek | 2        | 4,9              |
| Total  | 41       | 100,0            |

**Tablo 4.36:** Hastaların Kan C vitamini Düzeylerinin Analizi

|        | <b>N</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|--------|----------|------------------|
| Düşük  | 5        | 12,2             |
| Normal | 36       | 87,8             |
| Total  | 41       | 100,0            |

**Tablo 4.37:** Hastaların Kan A vitamini Düzeylerinin Analizi

|        | <b>N</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|--------|----------|------------------|
| Normal | 32       | 78,0             |
| Yüksek | 9        | 22,0             |
| Total  | 41       | 100,0            |

**Tablo 4.38:** Hastaların Kan E vitamini Düzeylerinin Analizi

|        | <b>N</b> | <b>Yüzde (%)</b> |
|--------|----------|------------------|
| Normal | 39       | 95,1             |
| Yüksek | 2        | 4,9              |
| Total  | 41       | 100,0            |

Çalışmamızda ALL tedavisi alan ve kür olan hastalarda puberte prekoks gelişimi açısından da değerlendirme yapılmıştır. Bilindiği üzere kız çocuklarında 8 yaşından, erkek çocuklarında 9 yaşından önce puberte belirtilerinin başlaması durumu “erken puberte” (puberte prekoks) olarak kabul edilmektedir. Çalışmamıza alınan ve yaşı 8 yaşından küçük olan 5 tane kız hastanın ve yaşı <9 yıl olan 2 erkek hastanın hiçbirinde LH değeri 0.35'in üstünde olmadığından çalışmamızda puberte prekoks tanısına uyan hasta olmadığı belirlenmiştir.

Hastalarımızın tamamından alınan kan örneklerinde birçok parametre çalışılmış olup bunlardan biri de MCV değeridir. MCV değeri anemilerin ayırıcı tanısında özellikle önemlidir. Bu bağlamda MCV'nin vitamin B12, bakır ve ferritin düzeyleri ile olan ilişkisi analiz edilmiştir. Buna göre bahsi geçen parametreler ile MCV arasında anlamlı bir ilişki olmadığı

belirlenmiştir. Analiz sonuçları Tablo 4.39, Tablo 4.40 ve Tablo 4.41’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.39:** Vitamin B12 Düşüklüğü Olan hastalarda MCV Değerlendirmesi

|            | Sayı | Ortalama | Ortanca | Maksimum | Minimum | Std. Sapma |
|------------|------|----------|---------|----------|---------|------------|
| Düşük <200 | 8    | 81.11    | 81.81   | 87.30    | 75.50   | 4.07       |

Mann Withney U Testi Kullanılmıştır.

**Tablo 4.40:** Bakır Eksikliği Olan Hastaların MCV, Hg, Demir ve Ferritin Analizi

|            | Sayı | Ortalama | Maksimum | Minimum | Standard Sapma |
|------------|------|----------|----------|---------|----------------|
| MCV        | 9    | 86,71    | 90,10    | 84,70   | 2,17           |
| Hemoglobin | 9    | 13,94    | 17,10    | 11,90   | 1,64           |
| Demir      | 9    | 94,44    | 143,00   | 38,00   | 30,23          |
| Ferritin   | 9    | 91,94    | 425,00   | 15,85   | 129,85         |

Tablo 4.41: Ferritin Düşüklüğü (<20 µg/dL) Olan Hastaların MCV ve Hemoglobin Analizi

|            | Sayı | Ortalama | Maksimum | Minimum | Standard Sapma |
|------------|------|----------|----------|---------|----------------|
| MCV        | 4    | 83,53    | 84,30    | 83,10   | 0,67           |
| Hemoglobin | 4    | 13,08    | 14,70    | 11,70   | 1,25           |

Hastalarımızda kanda glukoz, Hemoglobin A1C, ACTH ve kortizol düzeyleri de analiz edilmiş ve bunların obezite açısından önemi değerlendirilmiştir.

Kan glukoz düzeyi için 100 mg/dL olarak değerlendirilen sınır değerine göre 34 hastamızın (85) kan glukoz düzeyi normal iken 6 hastamızda (%15) kan glukoz değeri yüksek saptanmıştır. Glukoz yüksekliği olan 6 hastamızdan 4’ü normal VKİ’ye sahipken 2 hastamız da fazla tartılı bulunmuştur. VKİ persentile göre kan glukoz yüksekliğinin anlamlı ilişkili olmadığı belirlenmiştir (p: 0,459). Analiz sonucu Tablo 4.42’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.42:** Glukoz Düzeyinin VKİ Persentile Göre Analizi

|               |           | Glukoz Düzeyi |        | Total | p     |
|---------------|-----------|---------------|--------|-------|-------|
|               |           | Normal        | Yüksek |       |       |
| Zayıf         | Sayı      | 1             | 0      | 1     | 0.459 |
|               | Yüzde (%) | 100,0         | 0,0    | 100,0 |       |
| Normal        | Sayı      | 19            | 4      | 23    |       |
|               | Yüzde (%) | 82,6          | 17,4   | 100,0 |       |
| Fazla Tartılı | Sayı      | 4             | 2      | 6     |       |
|               | Yüzde (%) | 66,7          | 33,3   | 100,0 |       |
| Obez          | Sayı      | 6             | 0      | 6     |       |
|               | Yüzde (%) | 100,0         | 0,0    | 100,0 |       |
| Aşırı Obez    | Sayı      | 4             | 0      | 4     |       |
|               | Yüzde (%) | 100,0         | 0,0    | 100,0 |       |
| Total         | Sayı      | 34            | 6      | 40    |       |
|               | Yüzde (%) | 85,0          | 15,0   | 100,0 |       |

Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde değerler olarak gösterilmiştir.

İkinci olarak kanda Hemogloblin A1C (HbA1C) analizi yapılmıştır. Buna göre 5.7 olarak değerlendirilen sınır değerine göre 35 hastamızın (%87.5) HbA1C düzeyi normal iken 5 hastamızda (%12.5) ise yüksek saptanmıştır. HbA1C yüksekliği olan 5 hastamızdan 2'si normal VKİ'ye sahipken 1 hastamız fazla tartılı, 2 hastamız ise aşırı obez olarak kaydedilmiştir. VKİ persentile göre HbA1C yüksekliğinin anlamlı ilişkili olmadığı belirlenmiştir (p: 0,162). Analiz sonucu Tablo 4.43'te gösterilmektedir.

**Tablo 4.43:** HbA1C Düzeyinin VKİ Persentile Göre Analizi

|               |           | HbA1CDüzeyi |        | Total | p     |
|---------------|-----------|-------------|--------|-------|-------|
|               |           | Normal      | Yüksek |       |       |
| Zayıf         | Sayı      | 1           | 0      | 1     | 0.162 |
|               | Yüzde (%) | 100,0       | 0,0    | 100,0 |       |
| Normal        | Sayı      | 21          | 2      | 23    |       |
|               | Yüzde (%) | 91,3        | 8,7    | 100,0 |       |
| Fazla Tartılı | Sayı      | 5           | 1      | 6     |       |
|               | Yüzde (%) | 83,3        | 16,7   | 100,0 |       |
| Obez          | Sayı      | 6           | 0      | 6     |       |
|               | Yüzde (%) | 100,0       | 0,0    | 100,0 |       |
| Aşırı Obez    | Sayı      | 2           | 2      | 4     |       |
|               | Yüzde (%) | 50,0        | 50,0   | 100,0 |       |
| Total         | Sayı      | 35          | 5      | 40    |       |
|               | Yüzde (%) | 87,5        | 12,5   | 100,0 |       |

Pearson ki kare analizi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde değerler olarak gösterilmiştir.

### Bulgular

Hastalarımızda ayrıca ACTH analizi de yapılmıştır. Buna göre hastalarımızda 82 pg/mL olarak değerlendirilen ACTH sınır değerine göre 38 hastamızın (%95) ACTH'ı normal iken 2 hastamızda (%5) ACTH değeri yüksek saptanmıştır. ACTH yüksekliği olan 2 hastamızdan biri obez iken biri de fazla tartılı bulunmuştur. VKİ persentile göre ACTH yüksekliğinin anlamlı ilişkili olmadığı belirlenmiştir (p: 0,296). Analiz sonucu Tablo 4.44'te gösterilmektedir.

**Tablo 4.44:** ACTH Düzeyinin VKİ Persentile Göre Analizi

|               |           | ACTH Düzeyi |        | Total | p     |
|---------------|-----------|-------------|--------|-------|-------|
|               |           | Normal      | Yüksek |       |       |
| Zayıf         | Sayı      | 1           | 0      | 1     | 0.296 |
|               | Yüzde (%) | 100,0       | 0,0    | 100,0 |       |
| Normal        | Sayı      | 23          | 0      | 23    |       |
|               | Yüzde (%) | 100,0       | 0,0    | 100,0 |       |
| Fazla Tartılı | Sayı      | 5           | 1      | 6     |       |
|               | Yüzde (%) | 83,3        | 16,7   | 100,0 |       |
| Obez          | Sayı      | 5           | 1      | 6     |       |
|               | Yüzde (%) | 83,3        | 16,7   | 100,0 |       |
| Aşırı Obez    | Sayı      | 4           | 0      | 4     |       |
|               | Yüzde (%) | 100,0       | 0,0    | 100,0 |       |
| Total         | Sayı      | 38          | 2      | 40    |       |
|               | Yüzde (%) | 95,0        | 5,0    | 100,0 |       |

Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. Veriler sayı ve yüzde değerler olarak gösterilmiştir.

Hastalarımızda son olarak kan kortizol düzeyi analizi de yapılmıştır. Buna göre hastalarımızda 23 mg/dL olarak değerlendirilen kortizol sınır değerine göre hastalarımızın tamamında kortizol düzeyi normal saptanmıştır. VKİ persentili ile kan kortizol düzeyleri arasında anlamlı ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Analiz sonucu Tablo 4.45'te gösterilmektedir.

**Tablo 4.45:** Kortizol Düzeyinin VKİ Persentile Göre Analizi

|               |           | <b>Kortizol Düzeyi</b> | <b>Total</b> |
|---------------|-----------|------------------------|--------------|
|               |           | <b>Normal &lt;23</b>   |              |
| Zayıf         | Sayı      | 1                      | 1            |
|               | Yüzde (%) | 100,0                  | 100,0        |
| Normal        | Sayı      | 22                     | 22           |
|               | Yüzde (%) | 100,0                  | 100,0        |
| Fazla Tartılı | Sayı      | 6                      | 6            |
|               | Yüzde (%) | 100,0                  | 100,0        |
| Obez          | Sayı      | 6                      | 6            |
|               | Yüzde (%) | 100,0                  | 100,0        |
| Aşırı Obez    | Sayı      | 4                      | 4            |
|               | Yüzde (%) | 100,0                  | 100,0        |
| Toplam        | Sayı      | 39                     | 39           |
|               | Yüzde (%) | 100,0                  | 100,0        |

---

### TARTIŞMA ve SONUÇ

---

#### 5.1 TARTIŞMA

Çocukluk çağının en sık görülen kanserleri arasında yer alan akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde sağkalım sürelerinde önemli artış sağlanmıştır. Bununla beraber hastaların izleminde hayat kalitesini etkileyen bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Son yıllarda güncel tedavi protokolleri ile kür oranı %90'a ulaşmıştır (137). Çocukluk çağında ALL tanısı aldıktan sonra uygun tedavilerle kür sağlanan çocuk hastalarda sık karşılaşılan sorunlardan biri de beslenme ile ilgili problemler ve tartı bozukluklarıdır. Bu çalışma da, bu önemli soruna işaret etmek amacıyla, ALL tedavisi sonrası kür olmuş çocuk hastaların beslenme durumlarını araştırmak amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızdan elde edilecek verilerle ALL tedavisi sonrası sağkalımı olan çocuk hastaların karşılaştıkları beslenme sorunlarının tespiti ve bu sorunların ortadan kaldırılması için yapılabilecek müdahaleler konusunda öneriler geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Amerikan Çocukluk Çağı Kanser Sağkalım Çalışması (CCSS) raporuna göre, çocukluk çağı kanserinden kür olan hastaların %62,3'ünde kronik komplikasyonlar görülebildiği rapor edilmektedir. Bu gruptaki hastalarda gözlenen morbiditeler arasında ikincil kanserler, nöro-bilişsel problemler, kardiyovasküler, hepatik ve renal komplikasyonlar görülebilmektedir. Ayrıca, vakaların %40 kadarında endokrin-ilişkili komplikasyonlar görüldüğü de bildirilmektedir (138).

Çocukluk çağı kanseri açısından kür olan çocuklarda en sık görülen uzun dönem etkilerinden biri obezitedir (139). Yapılan çalışmalarda, ALL tedavisi sonrası gelişen obezite için birçok faktör suçlanmaktadır. Bu faktörlerden

en önemlilerinin kortikosteroid maruziyeti, azalmış egzersiz kapasitesi, kraniyal ışın tedavisi ve fiziksel aktiviteye karşı psikolojik bariyerler olduğu ifade edilmektedir (140-143). Baillargeon ve ark., yaptıkları çalışmada, çocukluk çağında ALL tedavisi görmüş 141 hastayı 10 yıl süreyle takip etmişler ve tanı anında VKİ z skorunun, takip eden 12 aylık sürede artış gösterdiğini, sonraki bir yıl içerisinde artışın yavaşladığını ve tedavinin sonuna kadar stabil bir şekilde kaldığını bildirmişlerdir (101). Türkiye çalışmasında Bayram ve ark., 2017 yılında yaptıkları çalışmada obezite/fazla kiloluluk oranını %33,3 olarak bildirmişlerdir (102). Bizim çalışmamızda incelenen hastaların da VKİ SDS'leri incelenmiş ve hastalarımızın %57,5'i normal iken %40'ı fazla tartılı ya da obez olarak saptanmıştır. Bu bulgular, literatürdeki hem yabancı hem de Türkiye'de yapılan benzer çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

ALL tedavisi alan çocuklarda, tedavi sırasında boy uzamasında yavaşlama veya duraksama sık gözlenen etkilerden biridir. Bu sorun özellikle tedavinin ilk yıllarında gözlenir, ve hastanın hedef boyuna ulaşmasını da etkileyebilir (144). Özellikle tedavi esnasında kemik yaşının geri kalabileceği bildirilmektedir. Büyüme yetersizliği için en önemli risk faktörleri tanı anında <4 yaş olmak (7 yaşından küçük çocuklarda riskin arttığı bildirilmiştir) kranial radyasyon maruziyeti ve kız cinsiyet olarak raporlanmıştır (145,146). Hastalarımızın kemik yaşı (ort. 12,16 yıl) takvim yaşı (ort. 11,98 yıl) ile benzer bulunmuştur. Bu bulguların olası sebebi, çalışmamızdaki hastaların tedavi alınırken değil, tedavi bittikten sonraki dönemde çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır. Nitekim literatürde de hastaların yaklaşık %70'inin tedavinin bitmesini müteakip 2-3 sene içerisinde beklenen boya ve kiloya ulaşabildikleri bildirilmiştir (144,147). Schriock ve ark., ALL tedavisi almış 115 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmalarında, tamamı profilaktik radyasyon tedavisi alan hastaların tanı anında boyları normal aralıkta iken, hedef boylarının beklenenden 1 SD altında olduğu raporlanmıştır (144). Beklenen boy ve kiloya ulaşmayı etkileyen faktörlerin, tedavinin tipi, yoğunluğu ve süresi olduğu düşünülmektedir. Özellikle radyoterapi almayan, sadece kemoterapi ile tedavi edilen çocuk hastalarda boy ve kilo düzelmesinin tama yakın

olduğunun bildirilmiş olması çalışmamızın verilerini destekler niteliktedir (148,149).

ALL tedavisi aldıktan sonra kür olan çocuk hastalarımızın sıklıkla günde üç öğün ve dengeli ya da karbonhidrat ağırlıklı beslendikleri görülmüştür. Ancak hastalarımızın yaklaşık yarısının (%51,2) işlenmiş gıda tüketiyor olması dikkate değer bir bulgudur. ALL tedavisinin metabolizmaya olan etkileri hakkında giderek daha fazla bilgi edindiğimiz bu dönemde, tedavi sırasında ve sonrasında hastalara ve ailelerine beslenmenin önemi ve işlenmiş gıdalardan mümkün olduğunda uzak durulması gerektiği detaylı bir şekilde anlatılmalıdır. Yine hastalarımızın %80'inin spor yapmadığı belirlenmiştir. Literatürde, ALL tedavisi sonrasında spor yapma oranlarının az olduğu, bunun olası sebeplerinin egzersiz kapasitesinde azalma ve/veya spor yapmaya karşı psikolojik bariyerlerin varlığı olabileceği ifade edilmiştir. Ancak bununla beraber spor yapma oranı azaldıkça obezite oranının artacağı, ve bunun da birçok metabolik parametre açısından risk oluşturabileceği bilinmektedir. Yine ekran karşısında, yani tablet, televizyon ve bilgisayar karşısında geçirilen süreye bakıldığında, hastaların dörtte üç kadarının 1-3 saat gibi ciddi süreleri ekran karşısında geçirdikleri görülmüştür. Bu sürenin sağlıklı normal çocuklar için bile fazla olduğu düşünüldüğünde, daha aktif hareket etmesi gereken ALL tedavisi almış çocuklarda daha da önem arz ettiği görülebilir. ALL tedavisi sırasında ve sonrasında aileye ekran karşısında geçirilen sürenin azaltılması, bunun yerine fiziksel olarak hareketli geçirilen zamanların (örn. sokakta, parkta oyun oynanan) arttırılması gerektiği anlatılmalıdır.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalara detaylı fizik muayene yapılmış, ve puberte açısından değerlendirme yapılmıştır. Özellikle fazla kilolu olma ve/veya obezite ile ilişki yönünden erkek hastalarda lipomasti ve jinekomasti taraması yapılmıştır. Buna göre kilo grupları arasında lipomasti ve jinekomasti yönünden anlamlı farklılık bulunmuştur. Fizik muayenede jinekomasti ve lipomasti gibi bulguların saptanma olasılığı, hastaların kilosu arttıkça yükselmektedir. Fazla tartılı veya obez olmak bu belirtiler açısından bağımsız bir risk faktörüdür.

Bayram ve ark. 2017 yılında yayınladıkları çalışmalarında, en az 2 yıldır remisyonda olan ALL'li çocuk hastalarda tedavi sonrası ortaya çıkabilecek

endokrin komplikasyonları araştırmışlar ve %81,6 hastada en az bir endokrin komplikasyon geliştiğini bildirmişlerdir. En sık gözlenen endokrin komplikasyonların D vitamini eksikliği/yetersizliği olduğu (%41,6) bildirilmiştir (102). Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği/yetersizliği oranı %100 olarak kaydedilmiştir. Başka bir deyişle çalışmamızda incelenen 41 hastanın tamamının D vitamini düzeyi, literatürde sıklıkla sınır değer olarak kabul edilen 20 ng/mL'nin altında saptanmıştır. 20 ng/mL'nin altındaki tüm değerler D vitamini açısından eksiklik/yetersizlik olarak kabul edilse de, bu eksiklik/yetersizliğin şiddetini belirlemek ve tedavi sınırlarını netleştirmek için literatürde bazı çalışmalar mevcuttur.

Cilt pigmentasyonu açık olan bireylerde, ilkbahar, yaz ve sonbahar aylarında, gündüz saat 10.00 ile 15.00 arasında yaklaşık 10-15 dk süreyle güneş maruziyeti (kollar ve bacaklar; veya eller, kollar ve yüz) sayesinde yeterli kutanöz D vitamini sentezine erişilebileceği bildirilmektedir. Cilt pigmentasyon seviyesine göre gerekli maruziyet düzeyleri değişkenlik göstermektedir ve daha koyu cilt rengine sahip (Afrikalı köklere sahip) bireylerde bu maruziyetin 6-10 kat daha fazla olması durumunda ancak yeterli D vitamini düzeylerine erişilebileceği bildirilmektedir. D vitamini için yeterli güneş maruziyeti olmaması, veya karaciğer ya da böbrek fonksiyonlarında yetersizlik olması durumunda D vitamini eksikliği/yetersizliği meydana gelebilmektedir. 2020 yılında güncellenen bir derlemeye göre; D vitamini eksiklik ve yetersizlik ayrımı için sınır değeri 12 ng/mL olarak kabul edilmektedir (41). Bu sınır değerlerine göre hastalarımızın %27'inde D vitamini yetersizliği (düzeyi 12-20 ng/mL) olduğu; buna karşılık %73 hastamızda D vitamini eksikliği (düzeyi <12 ng/mL) olduğu kaydedilmiştir. Benzer şekilde, çocukluk çağında ALL tedavisi gören ve sağkalımı olan hastalarda vitamin D durumunu araştıran Reisi ve ark. (160), ALL tedavisi alan çocukların, tedavi bitiminden 4 yıl sonra D vitamini düzeylerine bakmışlar ve hastaların %72.7'sinde D vitamini yetersizliği, %27'sinde ise D vitamini eksikliği olduğunu bildirmişlerdir. Söz konusu çalışmanın sonuçları çalışmamızla oldukça yakındır ve bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Çalışmamızda ayrıca süt, yumurta ve balık gibi D vitamininden zengin gıda tüketimi de sorgulanmış ve her gün süt ve yumurta tüketen çocuklarda bile D vitamini

eksikliğinin var olduğu görülmüştür. Bu bağlamda ALL tedavisi aldıktan sonra kür olan hastalarda proflaktik D vitamini başlamanın yararlı olabileceğine dair bir düşünce akla gelmektedir. Bu öneriyi netleştirmek için ileride yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ALL tedavisi sonrasında sık görülebilen endokrin bozukluklardan biri de, erken puberte (santral puberte prekoks) durumudur. Santral puberte prekoks, kız çocuklarında 8 yaşından, erkek çocuklarında 9 yaşından önce puberte belirtilerinin başlaması ile karakterizedir. Bayram ve ark., yaptıkları çalışmada ALL tedavisi sonrası en az 2 senedir remisyonda olan çocuk hastalarda erken puberte oranını %3,3 olarak bildirmişlerdir (102). 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında Elitzur ve ark., ALL tedavisi sonrasında kür olmuş çocukları takip etmişler ve bu hastaların %8,7'sinde erken puberte meydana geldiğini bildirmişlerdir (42). Çalışmamızda yer alan ve yaşı erkeklerden 9, kızlarda 8'in altında olan 5 kız hastanın ve 2 erkek hastayı değerlendirdiğimizde, bu hastaların hiçbirinde ergenlik bulguları saptanmamıştır. Bu hastaların tümünde bazal LH değeri prepubertal aralıkta ( $<0.35$ ) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ALL tedavisi aldıktan sonra kür olan hastaların çoğu, tedavileri bittikten en az 2 sene sonra çalışmaya alınmışlardır. Örneklemimizin bu şekilde seçilmiş olması ve görece düşük sayıdaki hasta sayısı, çalışmamızda erken puberteye giren hasta yokluğunu açıklayabilir.

ALL tedavisi sonrası beslenme durumunun önemli göstergelerinden biri de B12 vitamin düzeyidir. B12 vitamininin vücutta birçok biyolojik rolü mevcuttur. Özellikle hematopoezde ve nörolojik sistemde biyokimyasal reaksiyonların esansiyel elemanı olarak görev yapan B12 vitaminin eksikliğinde nörolojik semptomlar gözlenebilmektedir. ALL tedavisi almış ve tam kür olmuş çocuklarda beslenme bozukluğu olabileceği ve bunun da birçok mikro-besin elemanını etkileyebileceği fikrinden yola çıkarak çalışma yapan Bordbar ve ark., lösemi, lenfoma ve solid tümörü olan çocuk hastalarda serum B12 vitamini düzeyini incelemişlerdir. Buna göre hastaların %21,9'unda vitamin B12 eksikliği olduğunu bildiren yazarlar; B12 eksikliği olan hastalarda MCV yüksekliğinin anlamlı oranda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (43). Benzer şekilde 2015 yılında Jain ve arkadaşları, çocukluk çağında ALL tedavisi alan ve kür olan hastalarda

vitamin B12 eksikliğini araştırmışlar ve bu hastalarda vitamin B12 eksikliğinin %21 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir (44). Bizim çalışmamızda da hastaların %19,5'unda vitamin B12 eksikliği olduğu belirlenmiştir. Bu örneklerde de görülebileceği üzere, ALL tedavisi almış ve tam kür olmuş hastalarda vitamin B12 eksikliği düzeyi konusundaki verilerimiz literatürdeki verilerle uyumludur.

Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda kırmızı et tüketim azlığının olası bir sebep olabileceği düşünüldüğünden, kırmızı et tüketimi de analiz edilmiş ve hastaların kırmızı et tüketimi azaldıkça vitamin B12 eksikliğinin arttığı görülmüştür. Bu bağlamda ALL tedavisi sonrası takip edilen çocuklara ve ailelere B12 eksikliğinin klinik önemi anlatılmalı ve B12'den zengin besinlerden, özellikle de kırmızı etten zengin bir diyetin önemli olduğu vurgulanmalıdır. Klinik açıdan gerekli görülen durumlarda vitamin B12 takviyesi (oral ya da intramüsküler olarak) verilmelidir. Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda MCV düzeyi de bakılmış, ancak Bordbar ve ark. Çalışmasının aksine, bizim çalışmamızda MCV düzeyi ile vitamin B12 düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığı sonucuna varılmıştır. Bunun olası nedeni, çalışmamızda daha az sayıda hastanın incelenmiş olması veya hastalarımızdaki vitamin B12 eksikliği düzeyinin çok derin eksiklik olmaması olabilir. Bu bağlamda sonuçları yorumlamada dikkatli olunması önemlidir.

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan alınan örneklerde kan glukozu, HbA1c, ACTH ve kortizol düzeylerine de bakılmış ancak bu parametreler açısından VKİ grupları (zayıf, normal, fazla tartılı, obez, aşırı obez) grupları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Literatüre bakıldığında; Wei ve ark., çocukluk çağı ALL'si için tedavi alıp kür olan hastalarda ACTH eksikliği (ve dolaylı olarak kortizol eksikliği) açısından, özellikle hipotalamo-pituititer bölgeye cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanan hastaların risk altında olduğunu bildirmişlerdir (83). Bizim çalışmamızda ise cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakılmış; sadece kemoterapi alan hastalar incelenmiştir. Bu bağlamda gruplar arasında anlamlı farklılık olması anlaşılabilir ve literatürle uyumlu bir veridir. Yine diyabet gelişimi açısından glukoz ve HbA1c değerlendirmesi açısından 2016 yılında Wei ve ark.; özellikle kök hücre nakli yapılan veya total vücut

ışması tedavisi verilen çocukluk çağı kanserli hastalarda, insulin direnci ve beta-hücre disfonksiyonu nedeniyle, hayatın erken döneminde diyabet riski olduğuna dair bir çalışma yayınlamışlardır (85). Ancak bizim çalışmamızda kök hücre nakli uygulanmış ve/veya radyoterapi uygulanmış hasta yer almadığı için bu bağlamda sonuçlarımız yine literatürle uyumlu kabul edilebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle, tek merkezli bir çalışma olduğundan dolayı çalışmaya alınan hasta sayısı sınırlıdır. Çalışma kriterlerimizi karşılayan toplam 41 hasta saptanabilmiştir. Dolayısıyla bu çalışmanın verileri yorumlanırken bu husus göz d n ne alınmalıdır. İkinci olarak, beslenme düzeni ile ilgili olarak hazırladığımız ankete verilen yanıtlar, anket uygulama formatı gereği tam olarak doğru cevaplanmamış olabilir. Yine bazı sorularda hastalar ve/veya ebeveynleri, cevabı bilmediği/hatırlayamadığı için bazı sorularda bias (yanlılık) oluşmuş olabilir. Tüm bu kısıtlılıklarına rağmen ALL gibi sık görülen çocukluk çağı kanserinden kurtulmuş olan hastalardan elde edilmiş bu verilerin ve laboratuvar incelemeleri sonucunda elde edilen bulguların literature katkı sağlayıcı nitelikte olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak; çalışmamızda çocukluk çağı ALL tanısı konan ve kemoterapi ile tedavi edilerek kör olan çocuk hastalarda nütrisyonel durum ve uzun vadede görülebilecek komplikasyonlar üzerinde durulmuştur. ALL hastalarının tedaviden sonra hastalıktan tamamen kurtulsa bile takip edilmeleri gerektiği, bu takip sürecinde beslenme açısından danışmanlık ve yönlendirme yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Hastalarda eksikliği çok sık rastlanan D vitamini ve B12 vitamini gibi nütrisyonel parametrelerin profilaktik olarak verilmesi konusunda daha güçlü bir tavsiye oluşturulabilmesi için ileride yapılacak çok merkezli, kapsamlı, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **5.2 SONUÇ VE ÖNERİLER**

Tek merkezli olarak tasarlanan bu çalışmada, ALL tedavisi almış ve tam k r olmuş 41 hastadan elde edilen veriler özetle řu şekildedir;

1. Hastalarımızın ortalama yaşı 12 yıl, kemik yaşı da 12.16 yıl olup, boy ortalamaları 149 cm, ortalama boy persentili 53.37'dir. Erkek ve kız hastaların boy persentil ortalamaları sırasıyla 51.2 ve 55.8 olup aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmaya alınan hastaların VKİ SDS ortalaması 0.80'dir ve iki cinsiyet grubunda birbirine benzerdir. Hastaların boy yaşına göre VKİ persentiline bakıldığında %40'ı fazla tartılı veya obez, %57,5'i normal ve %2,5'i zayıf olarak sınıflandırılmıştır. Bu grupların kendi içerisinde ve cinsiyetlere göre karşılaştırmalı analizlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların ayrıca boy yaşına göre VKİ SDS değerleri de cinsiyetler açısından karşılaştırılmış; erkeklerin ortalama 0.67, kızların ise ortalama 0.73 değerine sahip olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir.
2. Hastalarda göze çarpan en önemli bulgulardan biri, D vitamini düşüklüğünün (<20 ng/mL) görülme sıklığının %100 olmasıdır. Ek olarak hastalarımızın %70'inde D vitamini eksikliği (<12 ng/mL) saptanmıştır. Yeterli düzeyde süt, yumurta ve balık gibi D vitamini kaynağı besinleri tüketen çocuklarda bile D vitamini düzeyi yeterli seviyede değildir. Bu konuda, ALL tedavisi alıp kür olmuş hastalara profilaktik D vitamini takviyesi başlanması ile ilgili bir öneri yapılması düşünülebilir. Bu önerinin netleştirilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. ALL tedavisi alan ve kür olan hastalarda kırmızı et tüketimi azaldıkça B12 vitamini eksikliğinin arttığı görülmektedir. Hastalarımızın %19,5'unda B12 vitamini eksikliği saptanmıştır. Bu noktada bu hastaların izleminde diyet düzenlenmesi açısından uygun danışmanlık ve yönlendirmelerin yapılmasının önemi ortaya çıkmaktadır.
4. Hastalarımızda obezite yönünden kan glukoz, HbA1c, ACTH ve kortizol düzeyleri de araştırılmış ancak boy yaşına göre VKİ persentili grupları (zayıf, normal, fazla tartılı, obez, aşırı obez) grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu konuda daha fazla hasta üzerinde daha detaylı çalışmalar yapılması isabetli olacaktır.

5. ALL tedavisi almış ve tam kür olmuş çocuk hastaların hem çocukluk hem erişkin dönemlerinde sağlıklı beslenmelerinin devam ettirilmesi, obezite ve diğer kronik sağlık problemleri riskinin en aza indirilmesi ve en uygun hasta yönetimi şemasının belirlenmesi için ileride yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



---

## Kaynaklar

---

1. Hutter JJ. Childhood leukemia. *Pediatr Rev.* 2010;31: 234-41
2. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiyolojisi. *Klinik Gelişim* 2007;20: 5-12
3. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Mechanism of disease: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;350:1535-48
4. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48: 601-8
5. Lanzkowsky P. Leukemias. In: P. Lanzkowsky (ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 5th ed. Churchill Livingstone, New York, 2011; 17: 518- 566
6. Tubergen DG, Bleyer A, Ritchey AK, Friebling E. The Leukemias. In: Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016: 22:2437-44
7. Velpeau A. Sur la resorption du pusset sur l'alteration du sang dans les maladies cliniques de persection nenemant. *Premier Observation. Rev Med* 1827; 2: 216
8. Virchow R. Weisses blut. *Notiz Geb Natur Heilk.* 1845; 6: 152-6
9. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ ve ark. (eds). *Williams Hematology*, 7th edition. The McGraw-Hill Companies. 2006:1321-42
10. Ağaoğlu L, Anak S, Ayan İ ve ark. Neoplastik hastalıklar. Neyzi O, Ertuğrul T, ed. *Pediyatri.* 4. Basım. İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2010:1349-71
11. Burchenal HH, Murphy ML. Long term survivors in acute leukemia. *Cancer Res.* 1965;25:1491-95
12. Donald P. Historical perspective In: Pui CH editor. *Childhood Leukemias.* Cambridge: Cambridge University Press, 1999;3-18

13. Farber S, Diamod LK, Mercer RD, ve ark. Temporary remissions in acute leukemia of children produced by folic acid antagonist 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med.*1948; 238:787-93.
14. Miller DR. A tribute to Sidney Farber-the father of modern chemotherapy. *BJH.* 2006;134:20-26.
15. Burchenal HH, Murphy ML, Ellison RR ve ark. Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercapto purine in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood.*1953; 8:965-99.
16. Skipper HE, Schabel F, Wilcox WS. Experimental evaluation of potential anticancer agents. On the criteria and kinetics associated with —curability| of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep.*1964; 35:1-111.
17. Freireich EJ, Karon M, Frei E III. Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Proc Am Assoc Cancer Res.*1964; 5:20.
18. Acute Leukemia Group B. New treatment Schedule with improved survival for acute lymphocytic leukemia of childhood. *JAMA.*1965;194:75-81.
19. Auer RJA, Simone J, Hustu O ve ark. Central Nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood.*1971; 37:272-81.
20. Pui CH, Evans WE. Drug therapy: acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med.* 1998; 339:605-14
21. Kutluk T., Yeşilipek A. Turkish National pediatric cancer registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Pediatric Blood Cancer.* 2009;53:851.
22. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. Available at: <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2006/>. Accessed January 23, 2009.
23. Gurney JG, Severson RK, Davis S, et al. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75: 2186–95

24. Yüksel-Soycan L, Aydoğan G, Tanyeli A et al. BFM-TR ALL 2000: First Turkish multicentric study in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood Cancer*. 2006;47: 426-7
25. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23: 655-74.
26. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381:1943-55.
27. Spector LG, Ross JA, Robison LL, et al. Epidemiology and etiology. In: Pui CH, editor. *Childhood leukemias*. New York: Cambridge University Press; 2006. p. 48–66
28. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008 22;371:1030-43
29. Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M. Are pre-or postnatal diagnostic x-rays a risk factor for childhood cancer? *Radiat Environ Biophys*. 2008;47;301–12.
30. Kheifets L, Shimkhada R. Childhood leukemia and EMF: review of the epidemiologic evidence. *Bioelectromagnetics*. 2005;7;51-59.).
31. Yüksel-Soycan L, Akut lenfoblastik lösemi: Tanı, klinik. Anak S.S, Aydoğan G, Çetin M ve ark. *Pediatric Hematoloji*, 1. basım. Çapa-İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık. 2011;597-609.
32. Urayama K, Ma X, Buffler PA. Exposure to infections through day-care attendance and risk of childhood leukemia. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;132:259–66.
33. Gilham C, Peto J, Simpson J ve ark. Daycare in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: findings from UK casecontrol study. *BMJ*. 2005;330:1294.
34. Roman E, Simpson J, Ansell P ve ark. Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Am J Epidemiol*. 2007;165;496–504
35. Kaushik A, Bansal D, Khandelwal N, Trehan A, Marwaha RK. Changes in bone mineral density during therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Indian pediatrics* 2009; Mar;46(3):245-8.

36. Chowdhury YJ. Alteration in bone mineral metabolism in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL): A review. *BSMMU J* 2008;1(1):29-32.
37. Ersöz H, Onde ME, Terekeci H, Kurtoglu S, Tor H. Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia. *Int J Androl.* 2002;25(5):312-316; Scheinfeld NS. Obesity and dermatology. *Clin Dermatol.* 2004;22(4):303-309
38. Atkinson SA, Fraher L, Gundberg CM, Andrew M, Pai M, Barr RD. Mineral homeostasis and bone mass in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1995; 126:557-64.
39. Vandersluis IM, Vandenheuvel –Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, Keizer-schyama SMPF. Altered bone mineral density and body composition and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2002; 141:204-10.
40. Guo CY, Halton JM, Barr RD, Atkinson SA. Hypomagnesemia associated with chemotherapy in patients treated for acute lymphoblastic leukemia: possible mechanism. *Oncology Report* 2004; 11:185-189:
41. Misra, M. (2020). Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. K. J. Motil (Ed.) UpToDate. Retrieved July 30th, 2020, from <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents#H2360313012>.
42. Elitzur, S., Houri-Shtrecher, R., Yackobovitz-Gavan, M., Avrahami, G., Barzilai, S., Gilad, G., Lebenthal, Y., Phillip, M., Stark, B., Yaniv, I., & Shalitin, S. (2017). Growth and pubertal patterns in young survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 30(8), 869-877. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0099>
43. Bordbar, Mohammad & Haghpanah, S. & Shakibazad, Nader & Zarei, T. Serum folate and vitamin B12 levels in survivors of childhood malignancy in Southern Iran. *Middle East Journal of Cancer.* (2018). 9. 202-207

44. Jain, P., Gulati, S., Toteja, G. S., Bakhshi, S., Seth, R., & Pandey, R. M. (2015). Serum alpha tocopherol, vitamin B12, and folate levels in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors with and without neuropathy. *Journal of child neurology*, 30(6), 786–788. <https://doi.org/10.1177/0883073814535495>
45. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH, editor. *Childhood leukemias*. New York: Cambridge University Press; 2006. p. 439–72
46. Leonardy NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 436–44
47. Ganesan P, Thulkar S, Gupta R, Bakhshi S. Childhood aleukemic leukemia with hypercalcemia and bone lesions mimicking metabolic bone disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22:463-7
48. Aksu Uzunhan Tuğçe, Karakaş Zeynep. *Çocuk Dergisi*. 2012;12;6-15.;
49. Scrappe M, Stanulla M. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Pui C- H, ed. *Treatment of acute leukemias new directions for clinical research*. New Jersey. Humana Press Inc. 2003:87-104. 39.
50. Lichtman MA, Beutler E, Selishon U, Kaushanasky K, Kipss TU. *Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia*. Williams Hematology 7th Edit. 2007:87-91.
51. Owen PS, Ian MH. Clinical Features and thrapy of Lymphoblastic Leukemia *Pediatric Hematology* Third edit. 2006:20;450-87.
52. Pui C-H. Childhood leukemias. *N Eng l J Med*.1995;332;1618-30.
53. Leukemias In: Lanzkowsky P editor, *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*: Elsevier Academic Press. San Diego. 2005:415-53
54. Shurtleff SA, Buijs A, Behm FG ve ark. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia*.1995; 9:1985-89

55. Martiat P , Ifrah N , Rassool F ve ark. Molecular analysis of Philadelphia positive essential thrombocythemia. *Leukemia*.1989; 3:563-65.
56. Rowley JD. Ph1-positive leukaemia, including chronic myelogenous leukaemia. *Clin Haematol*. 1980;9:55-86
57. Heisterkamp N, Jenkins R, Thibodeau S, Testa JR, Weinberg K, Groffen J. The bcr gene in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1989;73:1307-11.
58. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 1990;247:824- 30.
59. Heisterkamp N, Jenster G, ten Hoeve J, Zovich D, Pattengale PK, Groffen J. Acute leukaemia in bcr/abl transgenic mice. *Nature*.1990;344:251-3.
60. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*. 1990;247:1079-82.
61. RC Ribeiro, M Abromowitch, SC Raimondi, SB Murphy, Clinical and biologic hallmarks of the Philadelphia chromosome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1987;70:948-53
62. Stefan F, Guillermo GM, Deborah A.T, Hagop M. K. Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia-current concepts and future perspectives. *Rev Clin Exp Hematol*. 2002;6:142-60. 55;
63. Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Br J Haematol*. 2005;130:489-500.
64. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA ve ark. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28:1467-71.
65. Loh ML, Zhang J, Harvey RC, et al. Tyrosine kinome sequencing of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group TARGET Project. *Blood* 2013;121:485.
66. Tran TH, Loh ML. Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;561-66.

67. Gokbuget N, Hoelzer D. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6.2;114-41.;
68. Carroll WL, Bhatla T, Redner A, Kessel R. Acute Lymphoblastic & Myeloid Leukemia. Lanzkowsky P, Jeffrey M. ed. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th. Chennai, India: Elsevier. 2016:18-19;367-406.
69. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2003;101:3809-17
70. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Childrens Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1993;11:527-37
71. Smith OP, Han IM. Clinical features and therapy of lymphoblastic leukemia. IN: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP editors, *Pediatric Hematology*. 3rd edition. Blackwell Publishing; 2006, 450-82
72. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, et al. Riskadjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111:4477-89
73. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55:1-20; Pui CH, Evans WE. Drug therapy: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1998;339:605.
74. Howard SC, Ribeiro RC, Pui CH. Acute complications. *Childhood leukemias*. 3rd ed. New York: Cambridge University Pres, 2013:660-700
75. Ünal S, Gümrük F. Lösemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004;26: 438-52

76. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:623-9
77. Silverman, L. B., Stevenson, K., Vrooman, L. M., Supko, J. G., Asselin, B., Athale, U., & Sallan, S. E. (2011, December 10-1313). Randomized comparison of IV peg and IM E. coli asparaginase in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: Results of the DFCI ALL consortium protocol 05-01. Paper presented at the 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Atlanta, GA. (*Blood*, 118, abstract 874
78. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Eng J Med* 1991;324(12): 808-15
79. Eder AF. Transfusion-related acute lung injury. Program and abstracts of the 71st Annual Meeting of the American Society for Clinical Laboratory Science; July 22-26, 2003; Philadelphia, Pennsylvania
80. Ribeiro RC, Pui CH, Hudson M. Acute and late complications after leukemia therapy. In: Pui CH (ed). *Childhood Leukemias*. 1st ed. Newyork: Cambridge University Press, 1999:443-63
81. Grassi L, Gritti P. Psychosocial problems secondary to cancer: An Italian multicentre survey of consultation liaison psychiatry in oncology. *Eur J Cancer* 2000;36:556-8.
82. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 1065-82
83. Wei, C., & Crowne, E. C. (2018). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in childhood cancer survivors. *Endocrine-Related Cancer*, 25(10), R479-R496
84. Aur J, Simone J, Husto H, Versoza M. A comparative study of central nervous system irradiation and intensive chemotherapy early in remission of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1972;29: 381

85. Wei, C., Unsworth, R., Davis, N., Cox, R., Bradley, K., Stevens, M., & Crowne, E. (2016). Survivors of childhood leukaemia treated with haematopoietic stem cell transplantation and total body irradiation should undergo screening for diabetes by oral glucose tolerance tests. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 33(10), 1347–1351. <https://doi.org/10.1111/dme.13060>
86. Hann I, Vora A, Harrison G ve ark. Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukaemia XI protocol. *Br J Haematol.* 2001;113:103- 14.
87. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2002:489
88. Schneider MB., Brill SR., Obesity in children and adolescents. *Pediatr. Rev.* 2005;26;155-162
89. Atabek ME, Pirgon O, Kurtoglu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72(3):315-21.
90. Lowas S, Malempati S, Marks D. Body Mass Index Predicts Insulin Resistance in Survivors of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53(1): 58-63.
91. Birkebaek NH, Fisker S, Clausen N et al. Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol.* 1998;30: 351–356.
92. Didi M, Didcock E, Davies HA et al. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr.* 1995; 127: 63–67.
93. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A et al. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27: 499–501.

94. Meacham LR, Gurney JG, Mertens AC et al. Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancers: a report of the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*.2005;103:1730–1739
95. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1359–1365.
96. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S et al. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1183– 1189.
97. Reilly JJ, Venthram JC, Newell J et al. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Obes*. 2000; 24: 1537–1541.
98. Schell MJ, Ochs JJ, Schriock EA et al. A method of predicting adult height and obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 128–133.
99. Sklar CA, Mertens AC, Walter A et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *MedPediatr Oncol*. 2000; 35: 91–95.
100. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC et al. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 881–891.
101. Baillargeon, J., Langevin, A.M., Lewis, M., Grady, J.J., Thomas, P.J., Mullins, J., Estrada, J., Pitney, A., Sacks, N. and Pollock, B.H., 2005. Therapy-related changes in body size in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 103(8), pp.1725-1729
102. Bayram, C., Yarah, N., Fettah, A., Demirel, F., Tavi, B., Kara, A., & Tunç, B. (2017). Evaluation of endocrine late complications in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: A Report of a Single-Center Experience and Review of the Literature. *Turkish Journal of Hematology*, 34(1), 40.

103. Link K, Moell C, Garwicz S et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5003–5012.
104. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS et al. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clinical Endocrinol Metabol*. 2006; 91: 4401– 4407.
105. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L et al. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone marrow transplantation in childhood. *Lancet*. 2000; 356: 993–997.
106. Hoffman KE, Derdak J, Bernstein D, et al. Metabolic syndrome traits in long- term survivors of pediatric sarcoma. *Pediatric Blood Cancer*. 2008; 50: 341– 346.
107. Taskinen M, Lipsanen-Nyman M, Tiitinen A, et al. Insufficient growth hormone secretion is associated with metabolic syndrome after allogeneic stem cell transplantation in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29: 529–534.
108. Heikens J, Ubbink MC, van der Pal HP, et al. Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. *Cancer*. 2000; 88: 2116–2121.
109. Boot AM, Engels MA, Boerma GJ, et al. Changes in bone mineral density, body composition, and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 1997; 82: 2423–2428.
110. Binnerts A, Deurenberg P, Swart GR, et al. Body composition in growth hormone-deficient adults. *Amer J Clin Nutrition*. 1992; 55: 918–923.
111. Angelin B, Olivecrona H, Ericsson S, et al. Growth hormone and low-density lipoproteins. *Acta Endocrinologica*. 1993; 128(suppl 2):26–28.
112. Eden S, Wiklund O, Oscarsson J, et al. Growth hormone treatment of growth hormone-deficient adults results in a marked increase in Lp(a) and HDL cholesterol concentrations. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13: 296–301.

113. Johansson JO, Fowelin J, Landin K, et al. Growth hormone deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism: Clinical Exptl.* 1995; 44: 1126–1129.
114. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9:237–252.
115. Roman J, Villaizan CJ, Garcia-Foncillas J, et al. Chemotherapy-induced growth hormone deficiency in children with cancer. *Medical Pediatric Oncol.* 1995; 25: 90–95.
116. Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2000; 85: 3227–3232.
117. Nicklaus, S., Chabanet, C., Boggio, V., & Issanchou, S. (2005). Food choices at lunch during the third year of life: increase in energy intake but decrease in variety. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 94(8), 1023–1029. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02040.x>
118. Birch, L. L., Johnson, S. L., Andresen, G., Peters, J. C., & Schulte, M. C. (1991). The variability of young children's energy intake. *The New England journal of medicine*, 324(4), 232–235. <https://doi.org/10.1056/NEJM199101243240405>
119. Satter E. M. (1986). The feeding relationship. *Journal of the American Dietetic Association*, 86(3), 352–356.
120. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, et al. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002; 102:1621.
121. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128 Suppl 5:S213.
122. Pyne V, Macdonald IA. Update on carbohydrates and health: the relevance of the Scientific Advisory Committee on Nutrition report for children. *Arch Dis Child* 2016; 101:876.

123. Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, et al. Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135:e1017.
124. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Feeding the child. In: *Pediatric Nutrition*, 8th ed, Kleinman RE, Greer FR (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2019. p.189.
125. Ziegler P, Hanson C, Ponza M, et al. Feeding Infants and Toddlers Study: meal and snack intakes of Hispanic and non-Hispanic infants and toddlers. *J Am Diet Assoc* 2006; 106:S107.
126. Morgan KJ, Zabik ME, Leveille GA. The role of breakfast in nutrient intake of 5- to 12-year-old children. *Am J Clin Nutr* 1981; 34:1418.
127. Preziosi P, Galan P, Deheeger M, et al. Breakfast type, daily nutrient intakes and vitamin and mineral status of French children, adolescents, and adults. *J Am Coll Nutr* 1999; 18:171.
128. Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
129. Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
130. Rosenfeld RL, Cooke DW., Radovick SR. Puberty and its disorders in the female. From *Textbook Pediatric Endocrinology*. Third edition ed by Sperling MA. Saunders comp. Pitsburg, 2008, pp 530-609.
131. Lee P, Houk CP. Puberty and its disorders. *Pediatric Endocrinology*, Fifth Edition: Volume 2 Growth, Adrenal, Sexual, Thyroid, Calcium, and Fluid Balance Disorders: CRC Press; 2006. p. 273-303.
132. Garibaldi L. Disorders of pubertal development. *Nelson textbook of pediatrics*. 2004.
133. Partsch C-J, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol* 2002;56(2):129-48.
134. Oerter Klein K. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(2):411-4.

135. Bertelloni S, Baroncelli GI, Ferdeghini M, Menchini-Fabris F, Saggese G. Final height, gonadal function and bone mineral density of adolescent males with central precocious puberty after therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues. *European journal of pediatrics*. 2000;159(5):369-74.
136. Lee PA, Guo SS, Kulin HE. Age of puberty: data from the United States of America. *Apmis*. 2001;109(S103):S156-S63. Oerter Klein K. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(2):411-4
137. Pui, C.H.; Mullighan, C.G.; Evans, W.E.; Relling, M.V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: Where are we going and how do we get there? *Blood* 2012, 120, 1165–1174
138. Edelstein K, D'Agostino S, Bernstein LJ, et al. Long-term neurocognitive outcomes in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Aug;33 (6):450–458.
139. Dalton V, Rue M, Silverman L, et al. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. *J Clin Oncol*. 2003;21:2953–2960.
140. Sklar C, Mertens A, Walter A, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35:91–95.;
141. Didi M, Didcock E, Davies H, Ogilvy-Stuart A, Wales J, Shalet S. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr*. 1995;127:63– 67.;
142. Ventham J, Reilly J. Childhood leukemia: a model of pre-obesity [review]. *Proc Nutr Soc*. 1999;58:277–281.;
143. Warner J, Bell W, Webb D, Gregory J. Daily energy expenditure and physical activity in survivors of childhood malignancy. *Pediatr Res*. 1998;43:607– 613.
144. Schriock EA, Schell MJ, Carter M, et al. Abnormal growth patterns and adult short stature in 115 long-term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol*. 1991 Mar;9(3):400–405.)

145. Vilela MI, Viana MB. Longitudinal growth and risk factors for growth deficiency in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Jan;48(1):86–92.;
146. Ben Arush MW, Elhasid R. Effects of radiotherapy on the growth of children with leukemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008 Mar;5(3):785–788.; Uruena M, Stanhope R, Chessells JM, et al. Impaired pubertal growth in acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child*. 1991 Dec;66(12):1403–1407.
147. Shalet SM, Clayton PE, Morris-Jones PH, et al. Growth in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 1988 Jul 16;2 (8603):164.
148. Vandecruys E, Dhooge C, Craen M, et al. Longitudinal linear growth and final height is impaired in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors after treatment without cranial irradiation. *J Pediatr*. 2013 Jul;163(1):268–273.;
149. Bruzzi P, Predieri B, Corrias A, et al. Final height and body mass index in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiotherapy: a retrospective longitudinal multicenter Italian study. *BMC Pediatr*. 2014;14:236.
150. Einav-Bachar R, Phillip M, Aurbach- Klipper Y, Lazar L. Prepubertal gynaecomastia: aetiology, course and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(1):55–60
151. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976;33:45-61
152. Kızılocak, H., & Okcu, F. (2019). Late effects of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Turkish Journal of Hematology*, 36(1), 1.
153. The Dietary Reference Intakes, National Academy of Sciences, Washington, DC, 2002.
154. National Academies Press. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D (2010). Available at: [books.nap.edu/openbook.php?record\\_id=13050&page=291](https://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13050&page=291).

155. Neyzi, Olcay & Günöz, Hülya & Furman, Andrzej & Bundak, Ruveyde & Gokcay, Gulbin. (2008). Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 51.
156. “Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015” , “T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031 , Ankara 2016.”
157. Braunstein GD. Jinekomasti. N Engl J Med 1993; 328: 490.
158. Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia--pathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2014; 10:684.
159. Chapter 3: Active Children and Adolescents. 2018 Physical Activity Guidelines for Americans. U.S. Department of Health and Human Services. [https://health.gov/paguidelines/second-edition/pdf/Physical\\_Activity\\_Guidelines\\_2nd\\_edition.pdf](https://health.gov/paguidelines/second-edition/pdf/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf) (Accessed on December 11, 2018).
160. Reisi, N., Iravani, P., Raeissi, P., & Kelishadi, R. (2015). Vitamin D and Bone Minerals Status in the Long-term Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. International journal of preventive medicine, 6, 87. <https://doi.org/10.4103/2008-7802.164691>
161. Higgins, V., Chan, M. K., & Adeli, K. (2017). Pediatric Reference Intervals for Transferrin Saturation in the CALIPER Cohort of Healthy Children and Adolescents. EJIFCC, 28(1), 77–84.
162. Klish, W. J. (2007). Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents. Up-To-Date, Rose, BD (Ed), Up-To-Date, Waltham, MA.

# EK A. Etik Kurul Onay Formu

## S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 11.03.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

|                                  |                                                                                                              |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | ALL'li Hastaların Tam Kür Olduktan ve Tedavisi Tamamlandıktan Sonra<br>Nutrisonel Durumlarının Araştırılması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                              |

|                            |                  |                                                                                                               |
|----------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK<br>KURUL<br>BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik<br>Araştırmalar Etik Kurulu |
|                            | AÇIK ADRESİ:     | Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                       |
|                            | TELEFON          | 216 570 91 90                                                                                                 |
|                            | FAKS             | 216 565 55 26                                                                                                 |
|                            | E-POSTA          | etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr                                                                                |

BAŞVURU BİLGİLERİ

|                                                                                                 |                                                                                   |                                          |                                    |                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| KOORDİNATÖR/SORUMLU<br>ARAŞTIRMACI<br>UNVANI/ADI/SOYADI                                         | Doç. Dr. Aylin Canbolat Ayhan                                                     |                                          |                                    |                                       |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU<br>ARAŞTIRMACININ UZMANLIK<br>ALANI                                         | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları                                                     |                                          |                                    |                                       |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU<br>ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU<br>MERKEZ                                       | İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi             |                                          |                                    |                                       |
| VARSA İDARİ SORUMLU<br>UNVANI/ADI/SOYADI                                                        |                                                                                   |                                          |                                    |                                       |
| DESTEKLEYİCİ                                                                                    |                                                                                   |                                          |                                    |                                       |
| PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ<br>UNVANI/ADI/SOYADI<br>(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek<br>alanlar için) |                                                                                   |                                          |                                    |                                       |
| DESTEKLEYİCİNİN YASAL<br>TEMSİLCİSİ                                                             |                                                                                   |                                          |                                    |                                       |
| ARAŞTIRMANIN FAZİ VE<br>TÜRÜ                                                                    | FAZ 1                                                                             | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                                 | FAZ 2                                                                             | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                                 | FAZ 3                                                                             | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                                 | FAZ 4                                                                             | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                                 | Gözlemsel ilaç çalışması                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                                 | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                    | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                                 | In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan<br>performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
|                                                                                                 | İlaç dışı klinik araştırma                                                        | <input checked="" type="checkbox"/>      |                                    |                                       |
|                                                                                                 | Retrospektif                                                                      | <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                       |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                                   | TEK MERKEZ<br><input checked="" type="checkbox"/>                                 | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/> | ULUSAL<br><input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                      |                                                                                                              |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DEĞERLENDİRİLEN<br>BELGELER          | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tarihi                   | Versiyon<br>Numarası | Dili                                                                                                         |
|                                      | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |                      | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
|                                      | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |                      | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                      | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                          |                      | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
|                                      | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |                      | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
| DEĞERLENDİRİLEN<br>DİĞER<br>BELGELER | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          |                      | Açıklama                                                                                                     |
|                                      | SIGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> |                      |                                                                                                              |
|                                      | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/> |                      |                                                                                                              |
|                                      | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/> |                      |                                                                                                              |
|                                      | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> |                      |                                                                                                              |
|                                      | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/> |                      |                                                                                                              |
|                                      | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/> |                      |                                                                                                              |
|                                      | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> |                      |                                                                                                              |
| KARAR<br>BİLGİLERİ                   | Karar No: 2020/0117                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tarih: 11.03.2020        |                      |                                                                                                              |
|                                      | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak<br>incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel<br>sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.<br>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz<br>Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                          |                      |                                                                                                              |

Etik Kurulu Başkanı  
Unvanı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER  
İmza: [İmza]

**EK A. Etik Kurul Onay Formu**

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)**  
**KARAR FORMU**

SAYI: \_\_\_\_\_ Tarih: 11.03.2020  
 KONU: Etik Kurulu Kararı

|                                  |                                                                     |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | ALL'li Hastaların Tam Kür Olduktan ve Tedavisi Tamamlandıktan Sonra |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | Nutrisyonel Durumlarının Araştırılması                              |

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

|                                 |                                                                                                        |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: |                                                                                                        |

| Unvanı/Adı/Soyadı                 | Uzmanlık Alanı                              | Kurumu                                                                                       | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma ile ilişki       |                                       | Katılım *                             |                                       | İmza |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------|
| Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER         | Tıbbi Farmakoloji                           | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Prof. Dr. Aytekin OĞUZ            | İç Hastalıkları Anabilim Dalı               | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof. Dr. Işıl MARAL              | Halk Sağlığı Anabilim Dalı                  | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Prof. Dr. Asif Yıldırım           | Üroloji                                     | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Prof. Dr. Süleyman Daşdağ         | Biyofizik                                   | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Prof. Dr. Derya Büyükkayhan       | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Doç. Dr. Asiye KANBAY             | Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı            | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI     | Tıbbi Patoloji                              | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/>            |      |
| Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu | Aile Hekimliği                              | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör      | Kadın Hastalıkları ve Doğum                 | S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Avukat Mahmut ÇELİK               | Avukat                                      | Çelik Hukuk Bürosu                                                                           | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Saliha Şahin                      | İşçi                                        |                                                                                              | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            |      |

\*:Toplantıda Bulunma

**Karar:** ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı  
 Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER  
 İmza: \_\_\_\_\_

**İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE  
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**ALL TANILI TAM KÜR OLMUŞ ÇOCUKLARDA TEDAVİ SONRASI  
NUTRİSYONEL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ ÇALIŞMASI**

**AD SOYAD:**

**YAŞ:**

**BOY:**

**CİNSİYET:**

**KİLO:**

**VKİ PERSENTİL:**

**1)Günlük kaç öğün besleniyorsunuz?**

☐ Bir öğün

☐ İki öğün

☐ Üç öğün

☐ Dört öğün

☐ Diğer:

**2)Öğünlerinizde hangi besinleri tüketiyorsunuz?**

☐ Karbonhidrat ağırlıklı

☐ Protein ağırlıklı

☐ Yağ ağırlıklı

☐ Dengeli

☐ Diğer:

**3)İşlenmiş gıdalar tüketir misiniz?**

☐ Evet

☐ Hayır

**4)Spor yapıyor musunuz? Yapıyorsanız hangi tür spor yapıyorsunuz?**

☐ Evet:

☐ Hayır

**5) Spor yapıyorsanız haftada kaç gün ve kaç saat spor yapıyorsunuz?**

☐ Evet:

☐ Hayır

**6) Tablet,bilgisayar ve tv başında ne kadar zaman geçirirsiniz ?**

☐ 1 saatten az

☐ 1-3 saat

☐ 3-5 saat

☐ 5 saatten fazla

## 7)Aşağıdaki tabloda belirtilen besinleri ne sıklıkla tükettiğini işaretleyiniz.

|                                                 | Hiçbir zaman             | Her gün                  | Haftada 1-2 gün          | Haftada 3-4 gün          | Ayda 1 defa              | Nadiren                  |
|-------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Süt                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Peynir                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Yoğurt                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ayran                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sütlü Tatlı (supangle, sütlaç, dondurma vb)     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Yumurta                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kırmızı et (köfte, pirzola vb)                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tavuk                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Balık                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kurubaklagil (nohut, kuru fasulye, mercimek vb) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Meyve                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Sebze                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fındık, Ceviz, Badem                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ekmek                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pirinç (Pilav, Dolma vb)                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Bulgur (Kısır, Pilav vb)                        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Makarna                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hamur işleri (kek, börek, poğaça vb)            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gazlı içecekler (kola, fanta, soda vb)          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Cips                                            | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Şeker, çikolata                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lahmacun, Pide, Pizza, Hamburger                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**8)Tedavi bittikten sonra beslenme alışkanlığında değişiklik oldu mu ?**

☐Evet

☐ Hayır

**9)Doktorunuz bilgisi olmadan ek vitamin takviyesi kullanıyor musunuz ?**

☐Evet:

☐ Hayır

**10)Aktarlardan takviye bitkisel ilaçlar alıyor musunuz?**

☐Evet:

☐ Hayır

