



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİ HASTALARININ RİSK
GRUPLARINA GÖRE KISA DÖNEM
ENDOKRİNOLOJİK KOMPLİKASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zekiye Aybüke ŞEN ERSÖZ

ANTALYA, 2023



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AKUT LÖSEMİ HASTALARININ RİSK
GRUPLARINA GÖRE KISA DÖNEM
ENDOKRİNOLOJİK KOMPLİKASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zekiye Aybüke ŞEN ERSÖZ

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. Mesut PARLAK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2023

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında geçirdiğim dört yıl boyunca bizimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm bölüm hocalarıma,

Tez çalışmamızın her aşamasında çok büyük katkısı ve emeği olan, fikirleriyle önderlik eden, değerli zamanını ayırıp sabırla beni dinleyen saygıdeğer tez hocam Çocuk Endokrinoloji Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mesut Parlak' a,

Çalışmamızın planlamasına büyük katkı sağlayan ve verilerimizin elde edilmesinde yardımcı olan Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Elif Güler ve Doç. Dr. Funda Tayfun Küpesiz'e,

Değerli fikirleri ile tez çalışmamıza desteğini esirgemeyen Çocuk Endokrinoloji Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hale Ünver Tuhan'a ve Çocuk Endokrinoloji ekibine,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, yan dal uzmanlarımıza, ekip olmaktan mutluluk duyduğum hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan ve varlıkları ile daima bana güç veren sevgili annem Aygül Şen, babam Mesut Şen ve kardeşim Aykağan Şen'e, bana benden çok inanan, her düştüğümde kaldıran, bu süreçteki en büyük destekçim sevgili eşim Alican Ersöz'e,

4 yıllık süreçte tüm zorlukları birlikte aştığımız, tüm sınavları el ele geçtiğimiz ve en kötü anları bile gülerek atlattığımız sevgili Dr. Zehra Gizem Karabacak Çelikbaş'a, asistanlık hayatımın başından itibaren omuz omuza ilerlediğimiz, meslektaştan öte ailem olan sevgili Dr. Mehmet İzzet Acar ve Dr. Orhan Göksu'ya, uzun zamandır hayatıma varlıkları ile renk katan sevgili arkadaşlarım Ayşenur Güngör ve Eren Güngör'e,

Son olarak, bu mesleği yapmamızdaki en büyük neden olan çocuklara teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ:	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji:.....	4
2.4. Etiyoloji ve patogenezi:	5
2.5. Sınıflandırma:	6
2.5.1. Morfolojik sınıflandırma:	6
2.5.2. İmmünolojik sınıflandırma:	7
2.5.3. Sitogenetik sınıflandırma:.....	8
2.5.4. Risk gruplarına göre sınıflandırma:.....	8
2.6. Klinik özellikler:.....	9
2.6.1. Santral sinir sistemi bulguları:	9
2.6.2. Genitoüriner sistem bulguları:.....	10
2.6.3. Gastrointestinal sistem bulguları:	10
2.6.4. Kas iskelet sistemi bulguları:	10
2.6.5. Diğer:	11
2.7. Tanı:	11
2.8. Prognostik faktörler:	12
2.9. Tedavi:.....	14
2.9.1. Remisyon indüksiyon:.....	14
2.9.2. İntensifikasyon (Konsolidasyon):	14
2.9.3. İdame:.....	14
2.9.4. Santral sinir sistemi koruyucu tedavisi:	15
2.9.5. Hematopoetik kök hücre nakli:	15
2.10. Komplikasyonlar:.....	15
2.10.1. Büyüme geriliği ve büyüme hormonu eksikliği:.....	17
2.10.2. Obezite, metabolik sendrom:	17
2.10.3. Diyabetes mellitus:	18
2.10.4. Hipoglisemi:	18
2.10.5. Tiroid disfonksiyonu:	19
2.10.6. Adrenokortikal yetmezlik:	19
2.10.7. Osteoporoz:	20
2.10.8. D vitamini eksikliği:	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	47

6. SONUÇ.....	53
7. ÖZET.....	55
8. ABSTRACT.....	56
9.KAYNAKLAR:.....	57



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ:

ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
ADH :	Antidüretik hormon
ALL :	Akut lenfoblastik lösemi
ALP:	Alkalen fosfataz
AML :	Akut miyeloid lösemi
BFM :	Berlin- Frankfurt-Münster (BFM) çalışma grubu
BOS :	Beyin omurilik sıvısı
CD :	Cluster of differentiation (antijenik yüzey belirteçleri)
DM :	Diyabetes mellitus
DNA :	Deoksiribonükleik asit
FAB :	French-American-British
FSH:	Folikül uyarıcı hormon
HDL:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HR:	Yüksek risk grubu
IR:	Orta risk grubu
LDL:	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH:	Luteinizan hormon
PTH:	Paratiroid hormon
SDS:	Standart deviasyon skoru
SR:	Düşük risk grubu
SSS :	Santral sinir sistemi
TSH:	Tiroid stimulan hormon
VKİ :	Vücut kitle indeksi
25 OH-D3:	25-Hidroksi Vitamin D3

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: ALL'nin cinsiyete göre yaş dağılımı.....	4
Şekil 4.1: Risk Grupları	26
Şekil 4.2: Endokrin komplikasyon sayısı.....	28

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: ALL etiyojisinde rol alan faktörler.....	5
Tablo 2.2: FAB sınıflandırmasına göre akut lenfoblastik lösemilerin morfolojik tiplerinin sitolojik özellikleri.....	7
Tablo 2.3: ALL'de SSS sınıflandırması.....	12
Tablo 2.4: ALL'de prognostik faktörler	13
Tablo 2.5: ALL'li pediatrik hastalarda endokrinopatilerin insidansı ve zamanlaması.....	16
Tablo 2.6: Kemoterapötik ajanların tiroid, adrenal ve hipofizer fonksiyonlara, glukoz intoleransına ve kemik mineralizasyonuna etkileri.....	21
Tablo 3.1: VKİ SDS sınıflaması	23
Tablo 4.1: Çalışmaya katılan olguların demografik özellikleri	25
Tablo 4.2: Çalışmaya katılan olguların puberte durumu.....	25
Tablo 4.3: Çalışmaya katılan olguların risk grubu.....	26
Tablo 4.4: Cinsiyet ve risk grubuna göre tanı yaşı.....	27
Tablo 4.5: Cinsiyete göre risk grupları	27
Tablo 4.6: Endokrin komplikasyonlara göre hasta sayısı	29
Tablo 4.7: Çalışmaya katılan olguların boy, ağırlık ve VKİ özellikleri.....	30
Tablo 4.8: Çalışmaya katılan olguların boy SDS, VKİ SDS ve ağırlık SDS değerleri	31
Tablo 4.9: Çalışmaya katılan olguların VKİ SDS değerlendirmesi	31
Tablo 4.10: Çalışmaya katılan olguların laboratuvar değerleri.....	32
Tablo 4.11: Çalışmaya katılan olguların laboratuvar değerleri değerlendirmesi I	34
Tablo 4.12: Çalışmaya katılan olguların laboratuvar değerleri değerlendirmesi II	35
Tablo 4.13: Cinsiyete göre endokrin komplikasyonlar I.....	36
Tablo 4.14: Cinsiyete göre endokrin komplikasyonlar II	37
Tablo 4.15: Risk grubuna göre endokrin komplikasyonlar I	38
Tablo 4.16: Risk grubuna göre endokrin komplikasyonlar II	40
Tablo 4.17: Puberte durumuna göre endokrin komplikasyonlar I	41
Tablo 4.18: Puberte durumuna göre endokrin komplikasyonlar II	42
Tablo 4.19: Tanı yaşı, cinsiyet, risk grubuna göre komplikasyon sayıları	43
Tablo 4.20: Glukoz ile trigliserit karşılaştırması.....	44
Tablo 4.21: 25-Hidroksi Vitamin D3 ile PTH karşılaştırması	44
Tablo 4.22: VKİ ile glukoz, trigliserit, total kolesterol ve LDL karşılaştırması....	45
Tablo 4.23: Tanı anı 25-Hidroksi Vitamin D3 düzeyine göre risk grupları.....	46



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi, kemik iliğinin hematopoetik kök hücrelerinin veya öncü hücrelerin malign transformasyonu sonucu, bu hücrelerin kemik iliğini, lenf bezlerini ve vücuttaki farklı organları infiltre etmesi ile kendini gösteren bir hastalıktır.

Akut lenfoblastik lösemiler (ALL) çocukluk çağı kanserleri içerisinde en sık görülen kanser türüdür ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu oluşturmaktadır [1]. Türkiye'de yıllık insidansı 1,5/100.000'dir [2].

ALL etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir, ancak patogenezinde radyasyon, kimyasal ajanlar (benzen), ilaçlar (alkilleyici ajanlar) ve genetik yatkınlık gibi birçok faktör önem taşımaktadır [3].

Klinik bulgular başlangıçta non-spesifik olabilir. Hastalar en sık ateş, peteşi, purpura ve kemik ağrısı ile başvurabilirler, fizik muayenelerinde lenfadenopati ve hepatosplenomegali dikkat çekmektedir [4]. Laboratuvar değerlendirmede anemi, anormal lökosit sayımı, trombositopeni ve periferik yaymada blastik hücreler görülmektedir. Kemik iliğinin morfolojik, sitogenetik ve immunofenotipik değerlendirilmesi ile kesin tanı konulmaktadır. Göğüs grafisi özellikle mediasten genişliği ile giden T-hücreli ALL açısından yol gösterici olabilir. Ek tutulumlar açısından testis ve batin ultrasonografisi yanında santral sinir sistemi tutulumu için beyin omurilik sıvısı incelemesinin yapılması önem taşımaktadır [3].

ALL'de birçok sınıflama mevcuttur. Bunların arasında French-American-British (FAB) sınıflaması, immunofenotiplendirme ve risk gruplarına göre sınıflama yer almaktadır.

Günümüzde ALL tedavisinde risk gruplarına göre tedavi protokolleri kullanılmakta olup, bununla hem sağ kalım oranları arttırılmaya çalışılmakta, hem de tedavi ilişkili komplikasyonların azaltılması amaçlanmaktadır. Tedavi protokollerindeki gelişmeler akut komplikasyonlardan ölüm oranını 1970'lerin

başından itibaren %10'dan %1'in altına düşürmüştür [5]. Bu nedenle, ALL hastalarında komplikasyonların erken tanınması önem taşımaktadır.

ALL tedavisi sırasında enfeksiyöz, endokrinolojik, gastrointestinal, renal ve nörolojik komplikasyonlar görülmektedir [6]. Endokrinolojik komplikasyonlar hem tedavi boyunca hem de tedavi sonrasında görülmektedir.

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği veya Polikliniği'ne 01.01.2021-01.01.2023 tarihleri arasında başvuran ve akut lösemi tanısı alan 18 yaş altı hastalar retrospektif olarak taranarak; hastaların demografik özellikleri, risk grupları ve tedaviye bağlı gelişen kısa dönem endokrinolojik komplikasyonları değerlendirilmiştir. ALL tanılı hastaların tedavi ilişkili endokrinolojik komplikasyonlarının belirli aralıklarla değerlendirilmesinin erken teşhis ve ilgili tedavilerin başlanması açısından yol gösterici olması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Çocuklarda en yaygın kanser türü olan lösemiler, hematopoetik hücrelerin kontrolsüz ve klonal hücre proliferasyonu sonucu gelişen malign hastalık grubudur. Klinik tablo malign klonun düzensiz proliferasyonunun ve kemik iliği yetmezliğinin sonucunda oluşur. Çocuklarda akut lösemiler akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) olmak üzere iki alt grupta ele alınmaktadır. Kronik lösemiler çocuklarda erişkinlere göre daha nadir olarak görülmektedir [7].

2.2.Tarihçe

Literatürdeki ilk lösemi olgusu ile tanınan Fransız hekim Alfred Velpeau 1827 yılında ateş, halsizlik ve yaygın vücut ağrısı şikayetleri olan bir hastanın otopsisinde kanının püyle dolu olduğunu gözlemlemiştir [8]. 1845 yılında İskoçya'da Benett ve Almanya'da Virchow birbirinden habersiz olarak ilk kez lösemiye ayrı bir hastalık olarak tanımlamışlardır [9]. Virchow 1847 yılında yunanca 'leukos' beyaz, 'heima' kan anlamına gelen lösemi terimini kullanmış ve splenik ve lenfatik olmak üzere iki gruba ayırmıştır [10]. 1870 yılında Neumann malign hücrelerin kemik iliğinden kaynaklandığını göstermiştir. 1891 yılında Alman bakteriyolog Ehrlich yeni boyama yöntemleri ile lösemi histolojisinde yeni bir sayfa açarak malign hücrelerin morfolojik özelliklerini tanımlamış ve lösemi subtiplerinin ileri ayırımına olanak sağlamıştır [11]. 1913 yılında lösemi akut veya kronik, lenfatik veya miyeloid olarak sınıflandırılmıştır [12]. 1917 yılında çocuklarda ALL prevalansının özellikle 1-5 yaş aralığında daha yüksek olduğu fark edilmiştir [13].

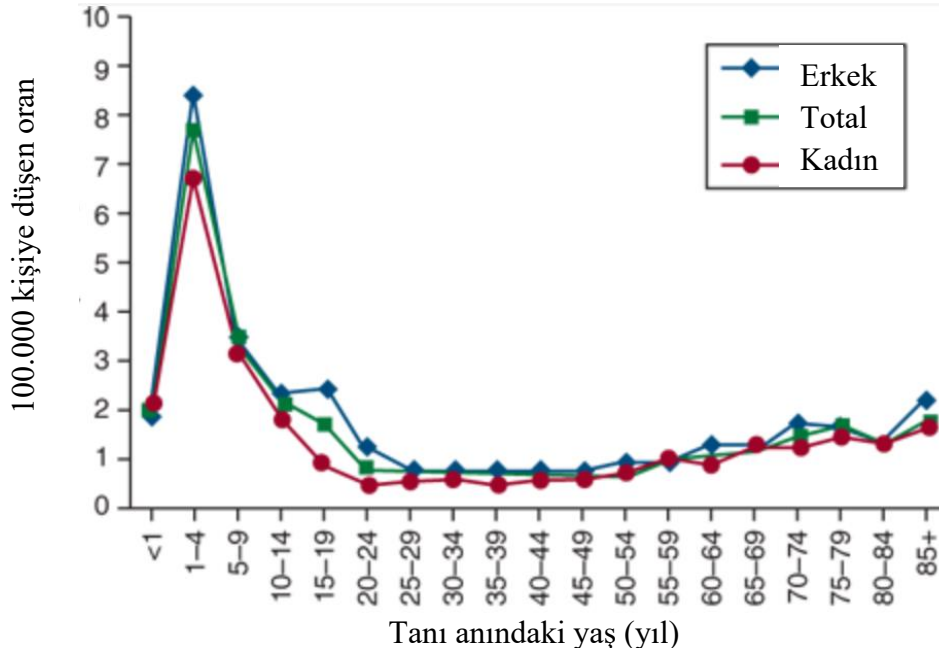
Lösemi tedavisindeki en önemli gelişme, Dr. Sidney Farber'in folik asitin lösemi hücrelerinin çoğalmasını hızlandırdığını tespit etmesi ve bunun üzerine bir folik asit antimetaboliti olan aminopterin kullanılarak klinik ve hematolojik remisyonların sağlanmaya başlanmasıdır [14].

1953 yılında pürin antagonisti “6-merkaptopurin”, 1961 yılında “L-asparaginaz”, 1962 yılında “vinkristin” ve daha sonraki yıllarda kortikosteroidlerin lösemi tedavisinde yerlerini almasıyla birlikte hastalarda sağkalım oranları da yıllar içinde artmıştır [15]. 1962 yılında St. Jude Hastanesi’nde dört fazlı tam tedavi yaklaşımı kullanılmaya başlanmıştır [16]. Bu tedavi yaklaşımı ile yıllar içerisinde hastaların sağkalım oranları artmıştır.

2.3.Epidemiyoloji:

Akut lösemi çocukluk çağı kanserleri arasında en sık görülen malignite türüdür. Tüm kanserlerin %30'unu oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde 15 yaşından küçüklerde ALL sıklığı 3-4/100.000’tür [17]. Ülkemizde ise 1.5/100.000 olarak bildirilmiştir [18].

ALL en sık 2-5 yaş aralığında görülmektedir. Tüm yaş gruplarında erkeklerde kızlara göre daha sıktır. Beyaz ırkta insidansı daha yüksektir [19]. ALL’de cinsiyete göre yaş dağılımı aşağıda belirtilmiştir [20].



Şekil 2.1: ALL'nin cinsiyete göre yaş dağılımı

2.4.Etiyoloji ve patogenezi:

ALL'nin patogenezi klonal lenfoid hücre popülasyonunun anormal proliferasyonu ve farklılaşması yer almaktadır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte birçok genetik ve çevresel faktör ile ilişkilendirilmiştir. Pediatrik popülasyonda yapılan çoğu çalışmada, Down sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu, ataksi telanjiektazi ve Nijmegen Breakage Sendromu dahil olmak üzere bazı genetik sendromlarda ALL sıklığı daha yüksek bulunmuştur [21-23]. Çevresel faktörler arasında kimyasal ajanlar, radyasyon ve pestisit maruziyeti başta gelmektedir. Löseminin patogenezi viral etkenlerden Epstein-Barr Virüsü ve Human T-cell leukemia virus-I de sayılabilir [24, 25].

Tek yumurta ikizlerinden birisinde 5 yaşına kadar lösemi gelişmesi halinde ikiz eşinde lösemi gelişme riskinin %20 oranında olduğu saptanmıştır [3]. Ayrıca, ALL gelişen hastaların yenidoğan topuk taramalarında lösemiye özgü füzyon genleri veya immünoglobulin tanımlanmıştır [26].

ALL etiolojisinde rol alan faktörler Tablo-1'de gösterilmiştir [27].

Tablo 2.1: ALL etiolojisinde rol alan faktörler

Genetik faktörler	Çevresel faktörler
Trizomi 21 (Down sendromu)	İyonize radyasyon
Bloom sendromu	Kimyasal ajanlar
Fankoni anemisi	İlaçlar
Konjenital agammaglobulinemi	
Poland sendromu	
Shwachman-Diamond sendromu	
Ataksi telanjiektazi	
Li-Fraumeni sendromu	
Nörofibromatozis	
Diamond Blackfan anemisi	
Kostmann sendromu	

2.5.Sınıflandırma:

Akut lenfoblastik lösemi morfolojik, immünolojik, sitogenetik ve moleküler özelliklere göre sınıflandırılabilir. Bununla birlikte, ALL hastaları risk gruplarına göre de sınıflandırılmaktadır.

2.5.1. Morfolojik sınıflandırma:

1976 yılında Fransız, Amerikan ve İngiliz hematologlar tarafından akut lösemilerin morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre sınıflandırılması önerilmiştir. Böylelikle günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma olan FAB (French-American-British) klasifikasyonu oluşturulmuştur. Buna göre lenfoblastik hücreler hücre büyüklüğü, nükleer kromatin özelliği, çekirdek şekli, çekirdekçik sayısı, sitoplazmik boyanma yoğunluğu, sitoplazmalarının bazofili derecesi, sitoplazmik vakuollerin belirginliği gibi morfolojik özelliklere göre 3 gruba ayrılmıştır [3, 28].

Tablo 2.2: FAB sınıflandırmasına göre akut lenfoblastik lösemilerin morfolojik tiplerinin sitolojik özellikleri [29]

Sitolojik özellikler:	L1	L2	L3
Sıklık	%84	%15	%1
Hücre boyutu	Küçük hücreler baskın	Büyük ve heterojen	Büyük ve heterojen
Nükleer kromatin	Homojen	Değişken, heterojen	İnce çizgili ve homojen
Çekirdek şekli	Düzgün	Düzensiz, çentikli	Düzgün
Çekirdekçik	Yok veya küçük	Büyük	Belirgin
Sitoplazma	Çok dar	Değişken, genellikle daha geniş	Geniş
Sitoplazmaların bazofili derecesi	Hafif veya orta, nadiren yoğun	Değişken	Koyu
Sitoplazmik vakuoller	Değişken	Değişken	Genellikle belirgin

2.5.2. İmmünolojik sınıflandırma:

İmmünfenotipleme, akut lösemilerin tanısal değerlendirmesinin temel bileşenidir. Akım sitometri ile saptanan lenfositlerin yüzeylerinde ve sitoplazmasında bulunan “Cluster of differentiation” (CD) olarak adlandırılan antijenik yüzey belirteçlerine göre B ve T-ALL immünolojik alt gruplara ayrılabilir. B-ALL’de çoğunlukla CD19, CD10, CD20, T-ALL’de ise CD3, CD5, CD7, CD2 görülmektedir [29].

2.5.3. Sitogenetik sınıflandırma:

ALL’de saptanan sitogenetik ve moleküler anormallikler, biyolojik ve prognostik öneme sahiptir. Çocukluk çağındaki ALL vakalarının %75’inde kromozomal anomaliler mevcuttur [3]. Hiperdiploidi en sık görülen kromozomal anomali olup bu grupta sağkalım oranı yüksektir [30]. Kromozom sayısının 45 ve altında olması ile karakterize hipodiploidi ALL vakalarının %6’sında saptanmaktadır. Özellikle kromozom sayısı 44’ün altında olan hastalar kötü prognoza sahiptir [3]. Yapısal kromozomal bozuklukların başında ise ETV6 RUNX1 füzyon geni t(12;21), BCR ABL füzyon geni t(9;22), TCF3 PBX1 füzyon geni t(1;19) ve E2A HLF füzyon (eski adıyla TCF3 HLF) geni t(17;19) gelmektedir [3].

2.5.4. Risk gruplarına göre sınıflandırma:

Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) çalışma grubunun yürüttüğü ALL IC-BFM 2009 protokolüne göre ALL tanıılı hastalar 3 risk grubuna ayrılmaktadır [31]. Risk gruplarına göre sınıflandırma özellikle tedavi planlamasında önemli rol oynamaktadır.

Aşağıda belirtilen kriterlere uyan hastalar düşük risk (SR) grubuna dahil edilmektedir:

- Tanı anında 1-5 yaşında olmak,
- Tanı anında lökosit sayısının $<20.000/\text{mm}^3$ olması,
- 7 günlük tedaviden sonraki 8. gün değerlendirmesinde periferik kanda blast sayısının $< 1000/\text{mm}^3$ olması,
- 15. gün değerlendirmesinde kemik iliğinin M1 (kemik iliğinde ≤ 5 blast) veya M2 (kemik iliğinde 5-25 blast) olması, flow sitometride minimal rezidüel hastalık (MRD) değerinin $< \% 0.1$ olması,
- 33. gün değerlendirmesinde tam remisyon (M1 kemik iliği).

Yaş ve lökosit sayısına bakmaksızın aşağıda belirtilen kriterlere uyan hastalar yüksek risk (HR) grubuna dahil edilmektedir:

- 8. gün değerlendirmesinde periferik kanda blast sayısının $\geq 1000/\text{mm}^3$ olması,
- t(9;22) veya t(4;11) pozitifliği,
- Hipodiploidi ≤ 44 ,
- 33. gün değerlendirmesinde remisyon elde edilememesi (M2 veya M3 kemik iliği),
- Orta risk (IR) grubunda iken flow sitometri MRD $> \%10$ veya 15. gün değerlendirmesinde kemik iliğinin M3 (kemik iliğinde >25 blast) olması,
- Standart risk (SR) grubunda flow sitometride MRD $> \%10$ olması.

SR veya HR gruplarına dahil edilemeyen hastalar orta risk (IR) grubunda değerlendirilmektedir.

2.6. Klinik özellikler:

Akut löseminin klinik bulguları çok değişken olabilmektedir ve genellikle kemik iliği yetmezliğinin derecesi ve ekstramedüller organ infiltrasyonu ile belirlenmektedir. Başlangıç semptomları genellikle non-spesifiktir. En sık görülen sistemik bulgular arasında ateş (%60), halsizlik (%50) ve solukluk (%40) yer almaktadır. Kemik illiği infiltrasyonu sonucunda anemiye bağlı solukluk, yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı ve nadir olarak konjestif kalp yetmezliği, nötropeniye bağlı ateş, oral mukozitler ve enfeksiyon sıklığında artış ve trombositopeniye bağlı peteşi, purpura, mukozal kanamalar görölmektedir. Ekstramedüller organ infiltrasyonuna bağlı lenfadenopati, splenomegali ve hepatomegali görölmektedir [3,32].

2.6.1. Santral sinir sistemi bulguları:

Hastaların %5'inden azında ilk tanı anında santral sinir sistemi bulguları ortaya çıkmaktadır. Hastalarda intrakraniyal basınç artışına bağlı baş ağrısı, kusma, papil ödem, parankimal tutulumu bağlı konvülziyonlar, hemiparezi, diabetes insipidus, santral sinir sistemi kanaması görölebilir [3].

2.6.2. Genitoüriner sistem bulguları:

ALL tedavisine başlanması ile birlikte tümör lizis sendromuna bağlı olarak akut böbrek yetmezliği görülmekte olup yakın takip gerektiren renal bulgular arasında yer almaktadır [33]. ALL'nin ileri evrelerinde, pediatrik hastalarda renal infiltrasyon ve nefromegali görülebilir. Nefromegali, lösemik infiltrasyon ile ilişkilendirilebilir. Steroid tedavisi, akut böbrek yetmezliği, intrarenal arterlerin daralması veya obstrüksiyonu ve lösemik infiltrasyona bağlı olarak hipertansiyon ortaya çıkabilir [34]. Erkek çocukların %1'inde tanı anında testis tutulumu görülebilmektedir ve genellikle testisin ağrısız büyümesi ile kendini gösterir. Kız çocuklarında ise over tutulumu çok nadir görülür. Sakral pleksus tutulumuna bağlı priapizm nadir görülen bulgular arasında yer almaktadır [3].

2.6.3. Gastrointestinal sistem bulguları:

Karın ağrısı (%19,5), bulantı ve kusma (%14,9), konstipasyon (%5), diyare (%3,6) ve gastrointestinal kanama (%7,9) hastalığın başlangıcında görülen klinik bulgular arasındadır. Hepatomegali ve splenomegali hastaların büyük çoğunluğunda hem fizik muayenede, hem de ultrasonografik görüntülemelerde dikkat çekmektedir [35]. Nötropenik enterokolit akut löseminin ilerleyen dönemlerinde yaygın görülen klinik bulguları arasında yer almaktadırlar. Bununla birlikte, akut löseminin tedavi sürecinde ağır nötropeni varlığında başta çekum olmak üzere ince ve kalın bağırsakların transmural inflamasyonu ile karakterize olan ateş ve sağ alt kadranda şiddetli karın ağrısı ile kendini gösteren nötropenik enterokolit gelişmektedir [36].

2.6.4. Kas iskelet sistemi bulguları:

Kemik ve kas ağrısı yaygın görülen bulgular arasındadır. Hastaların %25'i periosteumun direkt lösemik infiltrasyonundan ve kemik enfarktüsünden kaynaklanan kemik ağrısı ile tanı almaktadır [3].

2.6.5. Diğer:

Cilt tutulumu genellikle neonatal lösemide görülmektedir. Kardiyak tutulum nadir olmak ile birlikte, tedavinin geç toksisitesi nedeniyle hastaların %5'inden azında semptomlar ortaya çıkmaktadır. Nadir olarak görülen akciğer tutulumu çok yüksek beyaz küre sayısına sahip hastalarda hemoraji ve lösemik infiltratların oluşumuna neden olabilir.

2.7. Tanı:

Akut lenfoblastik lösemi tanısı fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma incelenmesi, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi ile konulmaktadır. Santral sinir sistemi tutulumu açısından beyin omurilik sıvısının sitolojik olarak incelenmesi gerekmektedir. Aynı zamanda mediasten genişliği açısından akciğer grafisi ve ek organ tutulumları açısından üst batın ve testis ultrasonografileri çekilmelidir.

Tam kan sayımında normositer, normokrom anemi görülebilir. Aneminin ağırlığı lösemnin süresi ile ilişkilidir. Yüksek hemoglobin seviyeleri hızlı ilerleyen lösemiye düşündürür. Beyaz küre sayısı düşük, normal veya yüksek olabilir. Hastaların %90'ından fazlasında trombositopeni dikkat çekmektedir. Trombosit sayısının $20.000/mm^3$ 'den düşük olduğu durumlarda ciddi kanamalar (gastrointestinal veya intrakraniyal) görülebilir.

Akut lösemi tanısında periferik yaymada blastik hücrelerin varlığı önem taşımaktadır. Ancak lökopenisi olan hastalarda hiç görülmeyebilirler [3].

Akut lösemi tanısı kesin olarak kemik iliği incelemesi ile konulmaktadır. Kemik iliğinde %5'ten fazla blastik hücre varlığında lösemiden şüphelenilmeli, %25'ten fazla olması halinde kesin tanı konulmaktadır. Kemik iliği incelemesi için histokimyasal boyamalar, akım sitometri ile immünofenotipleme ve sitogenetik yöntemler kullanılmaktadır [3].

Hastaların %3-5'inde koagülopati mevcuttur ve nadiren kanama ile ilişkilidir [37]. Tümör yükü ile ilişkili olarak laktat dehidrogenaz yüksekliği görülebilir. Ürik

asit seviyesinde artış yaygındır ve pürin katabolizması ile ilişkilidir. Aynı şekilde kreatinin ve fosfor düzeylerinde artış görülebilir. Bu hastaların tümör hücrelerinin hızlı bir şekilde yıkılması ile ortaya çıkan ve yaşamı tehdit edebilen hiperkalemi, hiperürisemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi ile seyreden tümör lizis sendromu açısından yakın izlenmeleri hayati önem taşımaktadır. Bu sendrom çoğu hastada indüksiyon tedavisi sırasında görülse de nadir olarak hızlı büyüyen tümörlerde malign hücrelerin kendiliğinden yıkımı ile ortaya çıkabilir. Tümör lizis sendromu akut böbrek yetmezliği, aritmi ve nöbetlere neden olabilir [38].

Tanı esnasında santral sinir sistemi tutulumu açısından beyin omurilik sıvısının (BOS) incelemesi gerekmektedir. BOS incelemesinde milimetreküpte 5 ve daha fazla lökosit varlığı santral sinir sistemi tutulumunu göstermektedir. SSS tutulumu şu şekilde sınıflandırılmaktadır [3]:

Tablo 2.3: ALL’de SSS sınıflandırması

SSS-1	Beyin omurilik sıvısında blast yok
SSS-2	Beyin omurilik sıvısında $<5\text{mm}^3$ blast
SSS-3	Beyin omurilik sıvısında $\geq 5\text{mm}^3$ blast

2.8. Prognostik faktörler:

Akut löseminin prognozunu belirleyen birçok faktör mevcuttur. Bu faktörlerin başında hastaların başvuru anındaki yaşları ve beyaz küre sayıları gelmektedir. 1-10 yaş aralığında olan ve beyaz küre sayısı $<50.000/\text{mm}^3$ olan hastaların sağ kalım oranları % 80’in üzerindedir. Diğer hastaların dört yıllık sağ kalım oranı % 75 seviyesindedir.

Prognozu belirleyen faktörler şu şekilde sıralanmaktadır:

- Yaş: 1 yaş altı ve 10 yaş üstü olmak kötü prognoz olarak değerlendirilmektedir. 1 yaşın altındaki çocuklar en kötü prognoza sahiptirler.

- Beyaz küre sayısı: Başvuru anındaki beyaz küre sayısının yüksek olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.
- İmmüfenotipleme: B ALL'nin prognozu T-ALL'ye göre daha iyidir. T-ALL ileri yaşta daha sık görülmesi ve tanı anında beyaz küre sayısının yüksek olması ile ilişkili olarak daha kötü prognoza sahiptir. Ancak bu durum tedavi yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle önemli ölçüde iyileştirilmiştir.
- Sitogenetik: Kromozom 4 ve 10'un trizomi kombinasyonu iyi prognozla ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda ETV6 RUNX1 translokasyonlarında daha az tedavi başarısızlığı görülmektedir. Bunun aksine, Philadelphia kromozomu t(9;22)(q34;q11) kötü prognoz göstergesidir.
- Kromozom sayısı: Kromozom sayısının 50'den fazla olması ve DNA indeksinin 1.16'nın üzerinde olması iyi prognoz ile ilişkilidir.
- Santral sinir sistemi tutulumu: Kranial radyoterapi ve ek intratekal tedavilerin uygulanmasına rağmen, tanı anında santral sistemi tutulumunun varlığı olumsuz bir prognostik faktördür.
- Tedavi yanıtı: İndüksiyon tedavisinin bitiminde remisyonda olmayan hastaların prognozunun çok kötü olduğu düşünülmektedir [3, 39].

Tablo 2.4: ALL'de prognostik faktörler [40]

Faktörler	Olumlu	Olumsuz
Yaş (yıl)	1-9	<1 veya >10
Beyaz küre sayısı (x 10 ⁹ /L)	<50	>50
İmmüfenotipleme	B hücreli	T hücreli
Cinsiyet	Kız	Erkek
Genetik	Hiperdiploidi >50 kromozom veya DNA indeksi >1.16 Trizomi 4 ve 10 T(12;21)/ETV6-RUNX1	Hipodiploidi <44 kromozom veya DNA indeksi <0.81 t(9;22)/BCR-ABL1 Ph-like / BCR-ABL like
SSS tutulumu	Yok	Var

2.9. Tedavi:

Günümüzde ALL tedavisi, remisyon indüksiyonu, intensifikasyon (konsolidasyon) ve idame tedavisinden oluşmaktadır. Bununla birlikte, santral sinir sistemi koruyucu tedavisini de içermektedir [41]. Tedavi protokolleri hastaların risk gruplarına göre değişkenlik göstermektedir.

2.9.1. Remisyon indüksiyon:

Tedavinin ilk amacı, tam remisyon sağlamak ve normal hematopoez durumuna dönüş sağlamaktır. 4-6 haftadan oluşan indüksiyon tedavisi tipik olarak glukokortikoid (prednizon, prednizolon veya deksametazon), vinkristin, L-asparaginaz ve antrasiklin içerir. Ayrıca, intratekal kemoterapi de uygulanmaktadır. Bu rejim ile birlikte %95-98 oranında remisyon elde edilmektedir [42-44].

2.9.2. İntensifikasyon (Konsolidasyon):

Kemik iliği remisyona girdikten ve normal hematopoez elde edildikten sonra nüksü önlemek amacıyla intensifikasyon tedavisine geçilmektedir. Bu tedavi aşamasında yaygın olarak kullanılan rejimler arasında merkaptopürin ile yüksek doz metotreksat, L- asparaginaz, deksametazon, vinkristin ve siklofosfamid yer alır [41, 44,45].

2.9.3. İdame:

İdame tedavisi ile düşük dozlarda ilaç kullanarak akut löseminin toplam tedavi süresinin tanı anından itibaren en az 2 yıl devam etmesi amaçlanmaktadır. Bu süreyi kısaltmaya yönelik girişimler hem çocuklarda hem de erişkinlerde kötü sonuçlara yol açmıştır [46].

İdame tedavisinde haftalık metotreksat ve günlük 6-merkaptopurin kullanılmaktadır [47]. İlaçların dozlarına beyaz küre ve mutlak nötrofil sayısı ile karar verilmektedir. Birçok araştırmacı, idame tedavisi sırasında gerekli doz yoğunluğunu sağlamak amacıyla metotreksat ve 6- merkaptopurin dozlarının beyaz

küre sayısını $3 \times 10^9/L$ altında ve mutlak nötrofil sayısını $0.5 - 1.5 \times 10^9/L$ aralığında tutacak şekilde ayarlanması gerektiğine dikkat çekmektedir [48].

Merkaptopurin dozunun tedavi sonucunu etkileyen en önemli farmakolojik faktör olduğu düşünülmektedir [49]. Merkaptopurin akşam saatlerinde kullanılmalı ve süt ve süt ürünleriyle tüketilmemelidir [50, 51].

2.9.4. Santral sinir sistemi koruyucu tedavisi:

Santral sinir sistemi koruyucu tedavisi akut lösemi tedavi protokolünün önemli bir basamağıdır [52]. İntravenöz kemoterapi uygulamasının beyin omurilik sıvısına (BOS) geçişinin yeterli olmaması nedeniyle, santral sinir sistemi tutulumunu önlemek için metotreksat, sitarabin ve steroid gibi kemoterapötik ajanların intratekal uygulanması, yüksek doz sistemik metotreksat ve kraniyal radyoterapi gibi yöntemler kullanılmaktadır [53,54]. Bu yaklaşımlar ile santral sinir sistemi nüks olasılığında azalma kaydedilmiştir.

2.9.5. Hematopoetik kök hücre nakli:

Hematopoetik kök hücre nakli yüksek riskli hastalarda ve relaps ALL'de başvuru bir tedavi seçeneğidir [55].

2.10. Komplikasyonlar:

Akut lenfoblastik lösemi tanısı ile izlenen hastaların sağ kalım oranı son yıllarda geliştirilen tedavi protokolleri ile belirgin ölçüde artmıştır. ALL'de erken tedavi başarısızlığının en önemli sebebi, hastalığın kendisi veya tedavi ilişkili komplikasyonlarından kaynaklanan ölümdür [32,56].

Yoğun tedavi protokolleri sonucunda, çocukluk çağında kanser tanısı alan olguların yaklaşık 4/5'i hayatta kalmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20-39 yaşları arasındaki yaklaşık her 640 yetişkinden birisinin çocukluk çağı kanserinden kurtulduğu tahmin edilmektedir [57]. Bununla birlikte, kanser teşhisi konulduktan 30 yıl sonra, hayatta kalanların yaklaşık %75'inin kronik bir hastalığa sahip olduğu saptanmıştır [58]. Sonuç olarak, hastaların komplikasyonlar açısından uzun dönem yakın izlemi önemli hale gelmiştir.

Komplikasyonlar akut ve geç olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Akut komplikasyonlar tedavi sırasında görülürken, geç komplikasyonlar son kemoterapi dozundan sonra ortaya çıkan etkiler olarak tanımlanmaktadır. Tümör lizis sendromu, hiperkalsemi, enfeksiyonlar, superior vena kava sendromu, spinal kord basısı, koagülopatiler, hiperlökositoz, nörolojik komplikasyonlar, karaciğer fonksiyonlarında ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, tromboz, mukozit, metabolik bozukluklar yaygın görülen komplikasyonlar arasında yer almaktadır [32]. Bununla birlikte, bu hastalarda tedavi sırasında, tedaviden sonra ve hatta yıllar sonra endokrin komplikasyonlar görülebilir [59].

Tablo 2.5: ALL’li pediatrik hastalarda endokrinopatilerin insidansı ve zamanlaması [60]

Endokrinopati	Tanı anında	İndüksiyon/ intensifikasyon sırasında	İdame tedavisi sırasında	Tedavi bitiminden sonra
Hipotiroidizm	Nadir	Nadir	Nadir	Nadir
Hipertiroidizm	Nadir	Nadir	Nadir	Nadir
Diyabetes Mellitus	Nadir	Yaygın	Yaygın değil	Nadir
Adrenal yetmezlik	Nadir	Yaygın, fakat klinik anlamlı değil	Nadir	Nadir
Büyüme geriliği	Nadir	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın değil
Büyüme hormonu yetersizliği	Nadir	Nadir	Nadir	Nadirden çok yaygına kadar değişken
Obezite	Nadir	Çok yaygın	Çok yaygın	Çok yaygın
Osteopeni	Yaygın	Yaygın	Yaygın	Yaygın
Çok yaygın: hastaların >%25’i etkilenmiştir; yaygın: hastaların %10-25’i etkilenmiştir; yaygın değil: hastaların %2-9’u etkilenmiştir; Nadir: hastaların <%2’si etkilenmiştir.				

Tedavi sırasında meydana gelen endokrin komplikasyonlar arasında büyüme geriliği, kemik mineralizasyon defekti, adrenokortikal yetmezlik, diyabetes mellitus (DM), hipoglisemi, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu ve tiroid disfonksiyonu yer almaktadır. Bu komplikasyonlar ALL tedavisi sırasında morbidite ve mortaliteye neden olabilir [45,61,62].

Radyoterapi ve kemoterapilerin tamamlanmasından sonra kemik mineralizasyon defekti, boy kısalığı, büyüme hormonu eksikliği, obezite, hipotiroidizm, gonadal disfonksiyon ve infertilite görülebilmektedir.

2.10.1. Büyüme geriliği ve büyüme hormonu eksikliği:

Çocukluk çağı ALL tedavisinin tüm aşamalarında büyüme hızında yavaşlama görülmektedir [63,64]. Özellikle kraniyal radyasyon alan hastaların yetişkin boyları kısalmaktadır. Sadece intratekal kemoterapi ve yüksek doz metotreksat alan hastalara kıyasla kraniyal radyasyon alan hastalarda büyüme hormonu eksikliği meydana gelmektedir [65,66]. Bunun yanı sıra, yalnızca kemoterapi alan hastalar normal yetişkin boylarına ulaşmaktadır [67].

Tanı anında büyüme hormonu seviyelerinin normal olmasına rağmen, yoğun steroid tedavisi alan hastalarda ve kraniyal radyasyon ile tedavi edilen uzun süre hayatta kalan hastalarda büyüme hormonu sekresyonu azalmaktadır [68]

Büyüme hormonu eksikliği, dislipidemi, obezite ve osteopeni gibi çok sayıda komplikasyona neden olmaktadır. Bu sekeller, kalp hastalıkları ve osteoporotik kıraktan kaynaklanan erken morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bu yüzden büyüme süreci tamamlanmış asemptomatik hastalarda bile büyüme hormonu eksikliğinin saptanması önem taşımaktadır [69].

2.10.2. Obezite, metabolik sendrom:

Obezite, ALL'den kurtulanlarda yaygın olarak görülen kronik bir sağlık durumudur ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli faktörlerden birisidir.

Tedavinin ilk yılında belirgin kilo artışı görülmektedir. Kilo artışını birçok faktör etkilemektedir, bunların arasında tedavi protokolleri, glukokortikoidler,

çevresel faktörler, büyüme hormonu eksikliği ve radyoterapi ilişkili hipotalamik hasar yer almaktadır.

Kilo alma paterninde cinsiyete bağlı farklılıklar mevcuttur ve kız çocuklarında obezite daha yüksek oranda bildirilmiştir. Bu nedenle, obeziteyi önleme çabaları ALL tedavisinin erken dönemlerinde başlamalı ve tedavi tamamlandıktan sonra da devam etmelidir [70].

2.10.3. Diyabetes mellitus:

Diyabetes mellitus (DM), ALL tedavisi sırasında sık görülen bir komplikasyon olup, literatürde bildirilen prevalansı %9,7 ile %69 arasında değişmektedir [71]. İleri yaş (>10 yaş), obezite (Vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq +2$ SDS), Trizomi 21, yüksek ALL risk grubu, ALL'de DM oluşumu için iyi bilinen risk faktörleri arasında yer almaktadır [72].

Bununla birlikte, özellikle glukokortikoid ve L-asparaginaz gibi kemoterapötik ajanların DM gelişiminde önemli rolü bulunmaktadır. Glukokortikoidler insülin direncine neden olurken, L-asparaginaz plazma insülin seviyelerini, hiperglisemiye yanıt olarak insülin sekresyonunu ve insülin reseptörlerinin sayısını azaltmaktadır. Glukokortikoidler veya L-asparaginaz tedavisi, hastaların yaklaşık %1'inde hiperglisemiye neden olmaktadır, ancak bu iki tedavinin kombinasyonu sinerjik olarak glukoz intoleransını artırmaktadır [73].

ALL tedavisi sırasında DM'nin komplikasyonları arasında diyabetik keto-asidoz, selülit, bakteriyemi, fungemi dahil olmak üzere daha yüksek enfeksiyon riski ve daha yüksek febril nötropeni insidansı bulunur [72].

ALL'den sağ kurtulan yetişkinlerin DM için yüksek risk altında oldukları ve DM'nin kardiyovasküler hastalık ve erken ölüm riskini artırdığı dikkate alınarak, bu hastaların uzun vadeli takibi önem taşımaktadır [74].

2.10.4. Hipoglisemi:

Çocukluk çağı ALL'de hipogliseminin en yaygın nedeni, hipergliseminin insülin ile aşırı tedavisidir. Bunun yanı sıra, 6-merkaptopürin ve metotreksattan oluşan idame kemoterapisi alan çocuklarda da hipoglisemi görülmektedir [75].

Ayrıca, ALL hastalarında hipoglisemi gelişme riski %7 ile %54 arasında değişiklik göstermektedir [76].

2.10.5. Tiroid disfonksiyonu:

ALL tedavisi sırasında geç komplikasyon olarak tiroid disfonksiyonu görülmektedir. Bu hastalar, hipotiroidizm, tiroid karsinomları, otoimmün tiroid bozuklukları ve hipertiroidizm açısından risk altındadırlar [77]. Tiroid komplikasyonları öncelikle tiroid bezine veya hipotalamus-hipofiz eksenine radyasyon uygulanan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Kemoterapinin tek başına tiroid disfonksiyonu riskini artırdığı gösterilmemiştir [78].

Primer hipotiroidizm en sık görülen geç etkilerden biridir ve hayatta kalan kişilerde prevalansı %13,8 ile %20,8 arasındadır [79]. Hipertiroidizm, hipotiroidizme kıyasla önemli ölçüde daha az yaygındır; boyun veya kraniyospinal ışınlamadan sonra ve otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda ortaya çıkmaktadır.

2.10.6. Adrenokortikal yetmezlik:

ALL tedavisinde elde edilen başarılar sonucunda, kortikosteroidler indüksiyon tedavisinin temel parçası haline gelmiştir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisinin hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı baskıladığı bilinmektedir [80]. Adrenal yetmezliğin insidansı ve zamanlaması, glukokortikoid tedavisinin dozuna ve süresine ve muhtemelen genetik yatkınlığa bağlıdır.

ALL tedavisi sırasında klinik olarak önemli adrenokortikal yetmezlik, dört ila altı hafta süren indüksiyon tedavisi sırasındaki glukokortikoid tedavisi sırasında bile nadir görülmektedir, genellikle subklinikdir. Enfeksiyon, kemoterapinin neden olduğu kusma veya diğer yan etkilerle ilişkili sıvı ve elektrolit bozuklukları ve cerrahi gibi metabolik stres durumlarında kendini göstermektedir. Klinik bulguların başında halsizlik, yorgunluk, bulantı, kusma, kilo kaybı, karın ağrısı, ishal, hipotermi ve hipotansiyon gelmektedir [81].

2.10.7. Osteoporoz:

Osteoporoz çocuklarda yalnızca düşük kalsiyumlu diyet, glukokortikoid tedavisi veya kronik inflamatuvar durumlar gibi belirli risk faktörleri varlığında ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda osteoporoz büyük önem taşımaktadır, çünkü ileri yaşlarda osteoporotik fraktürler için ana risk faktörü haline gelmektedir [82]. ALL tanılı pediyatrik hastalarda tedavi sırasında bile osteoporotik fraktürler görülebilmektedir, çünkü bazı çocuklarda tanı anında inflamasyon ve sitokin üretiminin kemik döngüsü ve kalsiyum atılımı üzerindeki etkisi nedeniyle osteopeni mevcuttur [83]. Aynı zamanda tanı anında azalmış kemik dansitesi, diyet ile düşük kalsiyum alımı, azalmış fiziksel aktivite, D vitamini metabolizmasındaki anormallikler, radyasyon tedavisi, glukokortikoidler ve diğer kemoterapötik ajanların da osteoporoz gelişimine katkısı bulunmaktadır [84].

2.10.8. D vitamini eksikliği:

Gelişmiş ülkelerde ALL hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranı %90 'a ulaşırken, gelişmekte olan ülkelerde sınırlı kaynaklar, enfeksiyonlar, tanısız gecikmeler ve D vitamini eksikliği dahil olmak üzere makro ve mikro besin eksiklikleri gibi faktörler daha fazla morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır.

D vitamini yetersizliği artık uluslararası kabul görmüş bir sağlık sorunudur ve ALL hastalarında yaygın olarak görülmektedir. D vitamini eksikliği ALL'de olumsuz prognoz ile ilişkilendirilmiştir [85].

Tablo 2.6: Kemoterapötik ajanların tiroid, adrenal ve hipofizer fonksiyonlara, glukoz intoleransına ve kemik mineralizasyonuna etkileri [86]

İlaç	Endokrinolojik etki	İnsidansı	Mekanizması
L-asparaginaz	Tip 1 DM	Yaygın değil	İnsülin ve insülin reseptör sentezinin azalması
	Tiroid fonksiyon bozukluğu	Yaygın	Tiroidin bağlayıcı globülünde düşüş
Glukokortikoidler	Tip 2 DM	Yaygın değil	İnsülin direnci
	Adrenokortikal ve hipofizer yetmezlik	Yaygın değil	ACTH sentezinin baskılanması ve adrenal korteksin atrofiksi
	Büyüme geriliği	Yaygın	Multifaktöriyel
	Obezite	Yaygın	Polifaji, insülin direnci, fiziksel aktivitenin azalması
	Osteopeni	Yaygın	Osteoklast aktivasyonu, fiziksel aktivitenin azalması
Vinkristin	Uygun ADH sendromu	Değişken	Posterior hipotalamus tarafından ADH transportunun ve salınımının azalması
6-merkaptopurin	Kemik mineral yoğunluğunu etkileyebilir	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Metotreksat	Kemik mineral yoğunluğunu etkileyebilir	Bilinmiyor	Bilinmiyor

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Etik Kurul Onayı

Çalışma öncesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 11/01/2023 tarihli toplantısında onay alındı (Karar no: KAEK-15).

3.2.Araştırmanın Tipi

Araştırmada olgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.3. Çalışma Gruplarının Seçimi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği veya Polikliniği'nde 01 Ocak 2021 ve 31 Aralık 2022 tarihleri arasında akut lösemi tanısı alan ve merkezimizde takip edilen 18 yaş altı 37 hasta çalışmaya dahil edildi. Medikal verilerine ulaşılamayan hastalar, başka merkezde tanı alan ve tedavilerinin ileri dönemlerinde başvuran, ancak tanı anına ait verileri bulunmayan hastalar, ek sendromu olan ve metabolik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta bilgilerine hastanenin bilgi kayıt sistemi (MİA-MED) ve hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi sonucunda ulaşıldı.

Tüm hastaların yasal vasilerinden kişisel bilgilerin bilimsel çalışmalarda kullanılmasına ilişkin onam alınmıştır.

Tüm katılımcılardan; yaş, cinsiyet, tanı sırasında ve tedavinin altıncı ayında boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), serbest T3, serbest T4, tiroid stimulan hormon (TSH), insülin, glukoz, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, 25-Hidroksi Vitamin D3, paratiroid hormon (PTH), kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, total kolesterol, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), 8 yaşından büyük kız çocuklarında follikül uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol, 9 yaşından büyük erkek çocuklarında FSH, LH, testosteron verileri toplanmıştır.

3.4.Araç - Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri :

Çalışmaya dahil edilen 3 yaşının altındaki çocukların ağırlık ölçümü yatar pozisyonda aynı bebek baskülü ile, daha büyük çocukların ise dijital tartı ile yapıldı. Boy ölçümü ilk 2 yaştaki çocuklara yatar pozisyonda boy ölçüm masasında, 2 yaşından büyük çocuklarda ise ayakta boy ölçüm aletinde yapıldı [114].

Vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlığın (kg) boyun (m) karesine bölünmesi formülü ile hesaplandı. Ağırlık, boy ve VKİ standart deviasyon skorları (SDS) Türk çocuklarının büyüme verilerine göre değerlendirildi [87]. Hastalara ait VKİ z skorları CDC 2000 verilerine göre şu şekilde sınıflandırıldı [88]:

Tablo 3.1: VKİ SDS sınıflaması

Zayıf/normal kilolu	-2 ile +0,99 arasında
Fazla tartı	+1 ile +1,99
Obez	+2 ile +2,99
Aşırı obez	≥ 3

Çalışma kapsamındaki hastaların pubertal gelişimi Tanner evrelemesi ile değerlendirildi [89]. Bu evrelemeye göre olgular prepubertal ve pubertal olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastalara ait verilerin referans değerleri olarak Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalının laboratuvar sınırları dikkate alındı.

Total kolesterol, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve glukoz tetkikleri en az 8 saatlik açlık sonrasında alındı. Trigliserit > 150 mg/dl, total kolesterol >200 mg/dl, LDL >100 mg/dl ve HDL < 45 mg/dl dislipidemi olarak kabul edildi. ACTH ve kortizol düzeyleri eş zamanlı olarak saat 08:00'da ölçüldü.

25-Hidroksi Vitamin D3 düzeyleri Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin sınırlarına göre değerlendirildi. <12 ng/ml D vitamini eksikliği, 12-20

ng/ml D vitamini yetersizliği ve 20 ve üstü değerler normal olarak kabul edildi.

3.5.Etkinin Ölçme ve Değerlendirilmesi

Bu araştırmada örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında G*Power 3.1.9 programı kullanıldı. Karakaya ve ark. [90] tarafından yapılan çalışma bulguları temel alınarak etki büyüklüğü $w=0,663$ olarak belirlenmiştir. %95 istatistiksel güç ve 0,05 hata payı için çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum örneklem sayısı 36 olarak hesaplandı.

3.6.İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım gösteren verilerde Independent Samples t test ve göstermeyen verilerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında One-way ANOVA, normal dağılım göstermeyen bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson ki kare test, Fisher exact test, Yates düzeltmesi ve Post Hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılanların 19'u (%51,4) kızdır. Olguların ortalama yaş değeri $7,34 \pm 4,4$ yıl olup yaşı aldıkları ortalama değeri 6,68 (4,5-8,8) yıldır. Tanı yaşının ortalaması $6,06 \pm 4,35$ yıl iken, ortalama değeri 5,29 (2,81-7,06) yıl olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışmaya katılan olguların demografik özellikleri

Değişkenler (n=37)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Kız	19	51,4	
Erkek	18	48,6	
	Ort$\pm$SS	Med (IQR)	Min-Max
Tanı yaşı (yıl)	$6,06 \pm 4,35$	5,29 (2,81-7,06)	0,29-16,55
Yaş (yıl)	$7,34 \pm 4,4$	6,68 (4,5-8,8)	0,97-18,36

Tanı anında prepubertal hastaların sayısı 29 (%78,4) iken, tedavinin altıncı ayında 27'ye (%73) düşmüştür. Pubertal hastaların sayısı tanı anında 8 (%21,6) iken, tedavinin altıncı ayında ise 10 (%27) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.2).

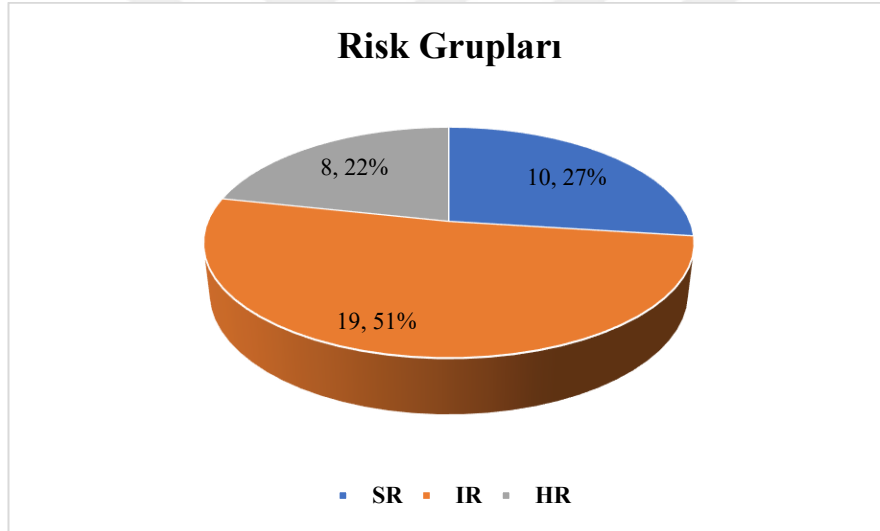
Tablo 4.2: Çalışmaya katılan olguların puberte durumu

Değişkenler (n=37)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı anı puberte durumu		
Prepubertal	29	78,4
Pubertal	8	21,6
Tedavinin 6. ayında puberte durumu		
Prepubertal	27	73,0
Pubertal	10	27,0

Tablo 4.3'te çalışmaya katılan olguların ait oldukları tedavi risk grupları gösterilmiştir. Buna göre, vakaların 19'u (%51,4) orta risk grubunda (IR), 10'u (%27) düşük risk grubunda (SR), 8'i (%21,6) yüksek risk grubunda (HR) tedavi almışlardır.

Tablo 4.3: Çalışmaya katılan ALL olgularının tedavi risk grubu

Değişkenler (n=37)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Risk grubu		
Düşük risk grubu (SR)	10	27,0
Orta risk grubu (IR)	19	51,4
Yüksek risk grubu (HR)	8	21,6



Şekil 4.1: ALL vakalarının tedavi risk gruplarına göre dağılımı

Tanı yaşının cinsiyete göre değerlendirmesi Tablo 4.4'de görülmektedir. Bu değişkenlere göre anlamlı farklılığın olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Kadınlarda tanı yaşının ortanca değeri 5,29 (3,02-8,12) yıl iken, erkeklerde 5,39 (2,71-7,06) yıl olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.4: Cinsiyete göre tanı yaşı

Değişkenler (n=37)	Tanı yaşı (yıl)	p
Kadın	5,29 (3,02-8,12)	0,855 ^u
Erkek	5,39 (2,71-7,06)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

^kKruskal Wallis H test, *Med(IQR)*

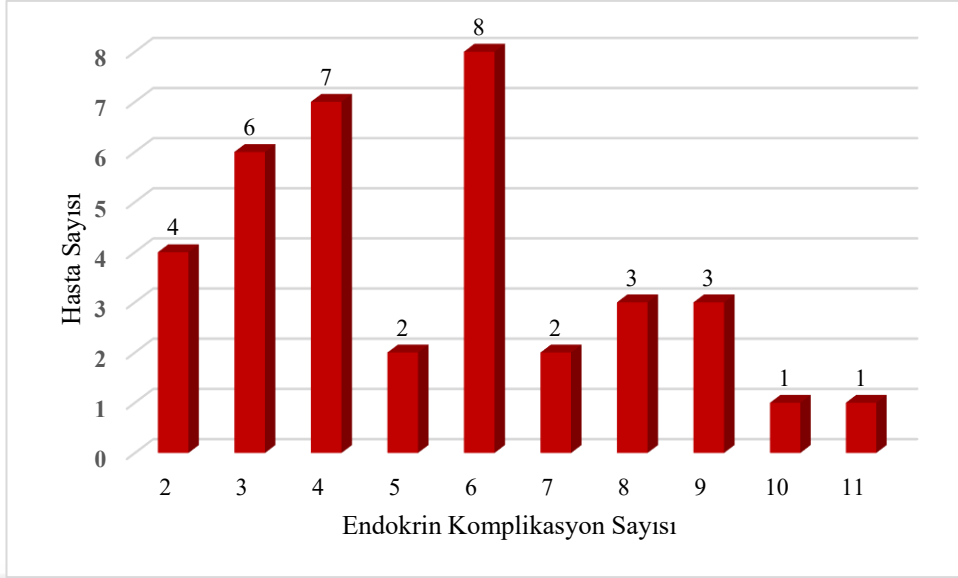
Tablo 4.5’de risk gruplarının cinsiyete göre dağılımları yer almaktadır. SR risk grubunda kadınların %26,3 ve erkeklerin %27,8’lik oranlarda olduğu görülmektedir. IR risk grubunda ise kadınlar %57,9’a, erkekler ise %44,4’e ulaşmıştır. Son olarak HR grubunda kadınların oranı %15,8 iken, bu oran erkeklerde %27,8 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.5: Cinsiyete göre risk grupları

Değişkenler (n=37)	Cinsiyet		p*
	Kadın (n=19)	Erkek (n=18)	
Risk grubu			0,571
SR	5 (26,3)	5 (27,8)	
IR	11(57,9)	8 (44,4)	
HR	3 (15,8)	5 (27,8)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, *n(%)*

Hastalarda tedavinin altıncı ayında saptanan endokrin komplikasyon sayılarını gösteren Şekil 4.2’ye bakıldığında, hastaların tümünde en az iki komplikasyon geliştiği saptandı.



Şekil 4.2: Tedavinin altıncı ayında gelişen endokrin komplikasyon sayısı

Tablo 4.6’da hasta sayıları ve endokrin komplikasyon gelişme oranları görülmektedir. Buna göre, ALL tanılı hastalarda tedavi bitiminde en sık görülen komplikasyon boy kısalığı (n=22; %59,5) oldu. Bunun ardından LDL yüksekliği (n=17; %45,9), adrenal yetmezlik (n=15; %40,5), trigliserit yüksekliği (n=15; %40,5), D vitamini eksikliği/yetersizliği (n=13; %35,1), fazla tartı/obezite (n=12; %32,4) gelmektedir. Hipoglisemi/hiperglisemi 4 hastada (%10,8) görülmüştür.

Tablo 4.6: Tedavinin altıncı ayında görülen endokrin komplikasyonlara göre hasta sayısı

Değişkenler (n=37)	Sayı (n)	Yüzde (%)
VKİ		
Normal	25	67,6
Fazla tartı/obezite	12	32,4
Boy SDS		
Normal	15	40,5
Boy kısalığı	22	59,5
ST3		
Normal	26	70,3
Düşük/yüksek	11	29,7
ST4		
Normal	34	91,9
Düşük/yüksek	3	8,1
TSH		
Normal	34	91,9
Düşük/yüksek	3	8,1
Glukoz		
Normal	33	89,2
Hipoglisemi/hiperglisemi	4	10,8
Kortizol		
Normal	22	59,5
Adrenal yetmezlik	15	40,5
25 OH-D3		
Normal	24	64,9
D vitamini eksikliği/yetersizliği	13	35,1
ALP		
Normal	37	100
Düşük/yüksek	0	0
Trigliserit		
Normal	22	59,5
Trigliserit yüksekliği	15	40,5
Total Kolesterol		
Normal	28	75,7
Kolesterol yüksekliği	9	24,3
LDL		
Normal	20	54,1
LDL yüksekliği	17	45,9

Tablo 4.7’de çalışmaya katılan olguların boy, ağırlık ve VKİ değişkenlerinin istatistiksel dağılımları gösterilmektedir. Hastaların tanı anı boy ortalaması 113 ± 27 cm, ortanca değeri ise 110 (92-123) cm’dir. Tedavinin altıncı ayında boy ortalaması $115,81\pm 25,95$ cm ve ortanca değeri 113 (97-124) cm olarak hesaplandı. Tanı anında ağırlık ortalaması 24 ± 21 kg ve ortanca değeri 18 (14-24) kg iken, tedavinin altıncı ayında ortalaması $25,76\pm 18,75$ kg ve ortanca değeri 21 (15-28) kg olarak hesaplandı. Tanı anında VKİ’nin ortalama değeri $16,56\pm 4,64$ kg/m², ortanca değeri 15,7 (14,2-17) kg/m, tedavinin altıncı ayında ortalaması $17,38\pm 3,75$ kg/m² ve ortanca değeri 16,64 (15,3-17,76) kg/m² olarak görüldü.

Tablo 4.7:Çalışmaya katılan olguların boy, ağırlık ve VKİ özellikleri

Değişkenler (n=37)		Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Tedavi öncesi	Boy (cm)	113±27	110 (92-123)	62-183
	Ağırlık (kg)	24±21	18 (14-24)	6-101
	VKİ (kg/m ²)	16,56±4,64	15,7 (14,2-17)	10,58-36,21
Tedavinin altıncı ayında	Boy (cm)	115,81±25,95	113 (97-124)	69-184
	Ağırlık (kg)	25,76±18,75	21 (15-28)	7,5-98
	VKİ (kg/m ²)	17,38±3,75	16,64 (15,3-17,76)	13,46-31,53

Çalışmaya katılan olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası boy SDS, VKİ SDS ve ağırlık SDS değerlerine bakıldığında boy SDS değerinin tedavi sonrasında azaldığı görülmektedir. Tedavi öncesi boy SDS’ nin ortalama değeri $-0,04\pm 1,24$ ve ortanca değeri $-0,22(-0,86-0,98)$ iken tedavinin altıncı ayında sırasıyla $-0,18\pm 1,12$ ve $-0,48(-1,04-0,52)$ bulundu. Tanı anında ortalama VKİ SDS değeri $-0,54\pm 1,81$ iken, tedavinin altıncı ayında $0,16\pm 1,56$ olarak hesaplandı. Ağırlık SDS değerinin tedavi öncesinde ortalaması $-0,25\pm 1,42$ ve tedavinin altıncı ayında ortalaması $0,03\pm 1,42$ olarak saptandı. Bu değişkenin tedavi öncesi ortanca değeri $-0,19(-0,93-0,44)$, tedavinin altıncı ayında ortanca değeri ise $-0,23(-0,74-0,65)$ ’tir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8:Çalışmaya katılan olguların tanı sırasında ve tedavinin altıncı ayında boy SDS, VKİ SDS ve ağırlık SDS değerleri

Değişkenler (n=37)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Tedavi öncesi boy SDS	-0,04±1,24	-0,22 (-0,86-0,98)	-2,93-2,35
Tedavi sonrası boy SDS	-0,18±1,12	-0,48 (-1,04-0,52)	-3,1-1,96
Tedavi öncesi VKİ SDS	-0,54±1,81	-0,21 (-1,2-0,37)	-4,96-2,85
Tedavi sonrası VKİ SDS	0,16±1,56	0,08 (-0,49-1,22)	-4,93-3,01
Tedavi öncesi ağırlık SDS	-0,25±1,42	-0,19 (-0,93-0,44)	-3,35-2,52
Tedavi sonrası ağırlık SDS	0,03±1,42	-0,23 (-0,74-0,65)	-4,18-3,41

Tedavinin altıncı ayında 8 hasta (%21,6) fazla tartıya sahipken, 4 hasta (%10,8) obez olarak değerlendirildi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Çalışmaya katılan olguların VKİ SDS değerlendirmesi

Değişkenler (n=37)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedavi Öncesi		
Normal	31	83,8
Fazla Tartı	4	10,8
Obez	2	5,4
Tedavinin altıncı ayında		
Normal	25	67,6
Fazla Tartı	8	21,6
Obez	4	10,8

Laboratuvar değerlere bakıldığında, tedavinin altıncı ayında glukoz, fosfor, ALP, sT3, sT4, TSH, PTH, 25 OH-D3, trigliserit ve HDL değerlerinin ortalama değerleri artış gösterdi. Kalsiyum, magnezyum, ACTH, kortizol, total kolesterol ve LDL değerlerinde ise düşüş saptandı. Tüm bu değişkenlere ilişkin ortanca değerler ve değişkenlerin aldığı minimum-maksimum değerler Tablo 4.10'da görülmektedir.

Tablo 4.10: Çalışmaya katılan olguların laboratuvar değerleri

Değişkenler (n=37)	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Tedavi Öncesi			
sT3	2,64±0,93	2,59(2,03-2,96)	1,28-4,87
sT4	1,3±0,25	1,26(1,14-1,42)	0,96-2,08
TSH	2,26±1,24	1,99(1,22-2,89)	0,76-6,18
Glukoz	96,32±17,52	94(88-100)	73-178
ACTH	39,71±14,94	37,5(29-49)	15-83,3
Kortizol	13,93±5,63	14,1(9,3-16,3)	5,01-31,29
25 OH-D3	17,27±9,63	13,3(10,57-21,3)	4,6-46,65
PTH	31,15±16,85	28(20,4-39,5)	3,8-76,2
Kalsiyum	9,41±0,55	9,34(8,96-9,88)	8,33-10,6
Fosfor	4,52±0,74	4,59(4,19-5,03)	2,9-5,9
Magnezyum	2,13±0,22	2,12(2,01-2,19)	1,73-2,87
ALP	127,27±40,55	122(96-156)	61-222
Trigliserit	151,89±78,23	130(105-164)	62-380
T. kolesterol	172,76±35,41	164(152-185)	118-279
LDL	109,21±26,92	105(95,3-116)	54-190
HDL	36,14±12,74	34,2(27,8-42,5)	19,1-73,2
Tedavinin altıncı ayında			
sT3	3,85±1,53	3,83(2,67-4,75)	1-7,41
sT4	1,33±0,26	1,31(1,2-1,45)	0,77-2,09
TSH	2,64±1,44	2,72(1,54-3,6)	0,26-5,15
Glukoz	109,14±47,42	94(87-113)	48-282
ACTH	12,09±13,03	10(1,5-15,7)	1-55,1
Kortizol	6,81±6,34	6,27(0,96-9,47)	0,2-22,6
25 OH-D3	24,76±10,46	25(16,6-32)	4,29-44,5
PTH	32,47±13,18	31,1(21,4-39,7)	14-62
Kalsiyum	9,4±0,6	9,38(9,06-9,94)	7,93-10,56
Fosfor	4,75±0,86	4,69(4,24-5,36)	2,44-6,77
Magnezyum	2,08±0,22	2,08(1,93-2,24)	1,57-2,49
ALP	136,54±47,08	135(90-175)	66-241
Trigliserit	152,76±75,83	137(109-183)	27-327
T. kolesterol	166,27±46,8	159(142-198)	69-286
LDL	100,64±37,06	97(75-122)	29-203
HDL	42,35±17,4	40,3(32,1-52,3)	8,7-86

Her bir laboratuvar değere göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümler çerçevesinde yapılan sınıflandırmalar Tablo 4.11 ve 4.12’de görülmektedir. Buna göre, olguların büyük çoğunluğunda tedavi öncesi ve tedavinin altıncı ayında glukoz değeri normal saptandı. Tedavi öncesinde olguların hepsinde ACTH normal aralıktaydı. Tedavinin altıncı ayında 17 hastada (%45,9) bu değer düşük saptandı. Bununla birlikte tedavinin altıncı ayında 15 hastada (%40,5) kortizol düşüklüğü görüldü. TSH ve sT4 değerleri tedavi öncesinde neredeyse tüm hastalarda normal aralıktaydı. Sadece bir hastada bu değerlerde yükseklik saptandı. Bunun aksine, tedavi başlangıcında 15 hastada (%40,5) sT3 düşüklüğü dikkat çekti.

PTH, fosfor, magnezyum ve ALP değerleri hem tedavi öncesinde, hem de tedavinin altıncı ayında yüksek oranda normal aralıktaydı. Tanı anında 12 hastada (%32,4) D vitamini yetersizliği, 12 hastada (%32,4) D vitamini eksikliği gözlemlenirken, tedavinin altıncı ayında 10 hastada (%27) D vitamini yetersizliği ve 3 hastada (%8,1) D vitamini eksikliği saptandı. Tedavinin altıncı ayında 15 hastada (%40,5) trigliserit yüksekliği, 9 hastada (%24,3) total kolesterol yüksekliği, 17 hastada (%45,9) LDL yüksekliği saptandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.11: Çalışmaya katılan olguların laboratuvar değerleri değerlendirilmesi I

Değişkenler (n=37)	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
ST3				
Düşük	15	40,5	7	18,9
Normal	22	59,5	26	70,3
Yüksek	0	0	4	10,8
ST4				
Düşük	0	0	2	5,4
Normal	36	97,3	34	91,9
Yüksek	1	2,7	1	2,7
TSH				
Düşük	0	0	3	8,1
Normal	36	97,3	34	91,9
Yüksek	1	2,7	0	0
Glukoz				
Düşük	0	0	1	2,7
Normal	36	97,3	33	89,2
TİP1 DM	0	0	1	2,7
TİP2 DM	1	2,7	2	5,4
ACTH				
Düşük	0	0	17	45,9
Normal	37	100,0	20	54,1
Kortizol				
Düşük	0	0	15	40,5
Normal	36	97,3	22	59,5
Yüksek	1	2,7	0	0

Tablo 4.12: Çalışmaya katılan olguların laboratuvar değerleri değerlendirilmesi II

Değişkenler (n=37)	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)
25 OH-D3				
Eksik	12	32,4	3	8,1
Yetersiz	12	32,4	10	27,0
Normal	13	35,1	24	64,9
PTH				
Düşük	5	13,5	2	5,4
Normal	31	83,8	35	94,6
Yüksek	1	2,7	0	0
Fosfor				
Düşük	1	2,7	1	2,7
Normal	36	97,3	33	89,2
Yüksek	0	0	3	8,1
Magnezyum				
Normal	35	94,6	31	83,8
Yüksek	2	5,4	6	16,2
ALP				
Normal	37	100,0	37	100,0
Trigliserit				
Normal	24	64,9	22	59,5
Yüksek	13	35,1	15	40,5
Total kolesterol				
Normal	31	83,8	28	75,7
Yüksek	6	16,2	9	24,3
LDL				
Normal	16	43,2	20	54,1
Yüksek	21	56,8	17	45,9
HDL				
Düşük	27	73,0	19	51,4
Normal	9	24,3	14	37,8
Yüksek	1	2,7	4	10,8

Cinsiyetin endokrin komplikasyonlara etkisini gösteren analizlerin sonuçları Tablo 4.13 ve Tablo 4. 14’de görülmektedir. Buna göre yalnızca boy SDS değişkeninde, cinsiyetin anlamlı olduğu gösterilmiştir. Komplikasyon görülme sıklığı kadınlarda (%78,9), erkeklere (%38,9) göre anlamlı şekilde daha yüksek çıkmıştır ($p=0,032$). Tablo 4.14’te yer alan diğer endokrin komplikasyonlarda ise cinsiyet grupları benzer dağılımlar sergilemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.13: Cinsiyete göre endokrin komplikasyonlar I

Değişkenler (n=37)	Cinsiyet		p*
	Kadın (n=19)	Erkek (n=18)	
VKİ			>0,999
Normal	13 (68,4)	12 (66,7)	
Fazla tartı/obezite	6 (31,6)	6 (33,3)	
Boy SDS			0,032
Normal	4 (21,1) ^a	11 (61,1) ^b	
Boy kısalığı	15 (78,9) ^a	7 (38,9) ^b	
Glukoz			0,604
Normal	16(84,2)	17(94,4)	
Hipoglisemi/hiperglisemi	3(15,8)	1(5,6)	
ACTH			>0,999
Normal	10(52,6)	10(55,6)	
Düşük	9(47,4)	8(44,4)	
Kortizol			0,229
Normal	9(47,4)	13(72,2)	
Düşük	10(52,6)	5(27,8)	
ST3			>0,999
Normal	13(68,4)	13(72,2)	
Düşük/yüksek	6(31,6)	5(27,8)	
ST4			0,230
Normal	16(84,2)	18(100)	
Düşük/yüksek	3(15,8)	0(0)	
TSH			0,230
Normal	16(84,2)	18(100)	
Düşük/yüksek	3(15,8)	0(0)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, Yates düzeltmesi. n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Tablo 4.14’de görülen komplikasyonların tamamında cinsiyetin istatistiksel açıdan komplikasyon görülme sıklığı üzerinde farklılaştırıcı bir etkisinin bulunmadığı anlaşılmıştır ($p>0,05$). ALP değişkeninde komplikasyon varlığı görülmediği için analiz gerçekleştirilememiştir.

Tablo 4.14: Cinsiyete göre endokrin komplikasyonlar II

Değişkenler (n=37)	Cinsiyet		p*
	Kadın (n=19)	Erkek (n=18)	
25 OH-D3			0,904
Normal	13(68,4)	11(61,1)	
D vitamini eksikliği/yetersizliği	6(31,6)	7(38,9)	
PTH			>0,999
Normal	18(94,7)	17(94,4)	
Düşük/yüksek	1(5,3)	1(5,6)	
Kalsiyum			0,405
Normal	17(89,5)	14(77,8)	
Düşük/yüksek	2(10,5)	4(22,2)	
Fosfor			0,604
Normal	16(84,2)	17(94,4)	
Düşük/yüksek	3(15,8)	1(5,6)	
Magnezyum			>0,999
Normal	16(84,2)	15(83,3)	
Düşük/yüksek	3(15,8)	3(16,7)	
ALP			na
Normal	19(100)	18(100)	
Düşük/yüksek	0(0)	0(0)	
Trigliserit			0,892
Normal	12(63,2)	10(55,6)	
Yüksek	7(36,8)	8(44,4)	
T.kolesterol			0,447
Normal	13(68,4)	15(83,3)	
Yüksek	6(31,6)	3(16,7)	
LDL			>0,999
Normal	10(52,6)	10(55,6)	
Yüksek	9(47,4)	8(44,4)	
HDL			0,374
Normal	9(47,4)	5(27,8)	
Düşük/yüksek	10(52,6)	13(72,2)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, Yates düzeltmesi. n(%).

Hastaların ait oldukları risk gruplarının endokrin komplikasyonlarının gelişimi üzerindeki etkisini gösteren analiz sonuçları Tablo 4.15 ve Tablo 4.16'dadır. Tablo 4.15'de yer alan endokrin komplikasyonlarının hiçbirinde risk grubunun komplikasyonların gelişimi üzerinde bir etkisi olmamıştır ($p>0,05$). Örneğin, obezite görülme sıklığı SR risk grubunda %40, IR risk grubunda %36,8 ve HR risk grubunda %12,5 olmuştur.

Tablo 4.15: Risk grubuna göre endokrin komplikasyonlar I

Değişkenler (n=37)	Risk Grubu			p*
	SR (n=10)	IR (n=19)	HR (n=8)	
VKİ				0,431
Normal	6(60)	12(63,2)	7(87,5)	
Fazla tartı/obezite	4(40)	7(36,8)	1(12,5)	
Boy SDS				0,750
Normal	3(30)	8(42,1)	4(50)	
Boy kısalığı	7(70)	11(57,9)	4(50)	
ST3				0,227
Normal	5(50)	14(73,7)	7(87,5)	
Düşük/yüksek	5(50)	5(26,3)	1(12,5)	
ST4				0,780
Normal	9(90)	18(94,7)	7(87,5)	
Düşük/yüksek	1(10)	1(5,3)	1(12,5)	
TSH				0,105
Normal	8(80)	19(100)	7(87,5)	
Düşük/yüksek	2(20)	0(0)	1(12,5)	
Glukoz				0,309
Normal	9(90)	18(94,7)	6(75)	
Hipoglisemi/hiperglisemi	1(10)	1(5,3)	2(25)	
ACTH				0,473
Normal	5(50)	12(63,2)	3(37,5)	
Düşük	5(50)	7(36,8)	5(62,5)	
Kortizol				0,905
Normal	6(60)	12(63,2)	4(50)	
Düşük	4(40)	7(36,8)	4(50)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test. n(%).

Risk grubuna göre endokrin komplikasyonların geriye kalan kısmının görüldüğü Tablo 4.16'da ise, trigliserit yüksekliği ile risk grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmektedir ($p=0,002$). Düşük risk grubunda (SR) trigliserit yüksekliği hiç görülmezken, orta risk grubunda (IR) bu komplikasyonun görülme oranı %47,4 ve yüksek risk grubunda (HR) görülme oranı %75 olarak hesaplanmıştır. Buna göre, SR risk grubunda olan katılımcılarda, diğer risk gruplarındaki katılımcılara göre hipertrigliseridemi anlamlı şekilde düşük görülmektedir. Tabloda yer alan ALP değişkeninde komplikasyon görülen katılımcı bulunmaması nedeniyle analiz yapılamamıştır. Geriye kalan tüm değişkenlerde risk grubunun endokrin komplikasyon gelişimine anlamlı etkisi görülmemiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.16: Risk grubuna göre endokrin komplikasyonlar II

Değişkenler (n=37)	Risk Grubu			p*
	SR (n=10)	IR (n=19)	HR (n=8)	
25 OH-D3				0,442
Normal	5(50)	14(73,7)	5(62,5)	
D vitamini eksikliği/yetersizliği	5(50)	5(26,3)	3(37,5)	
PTH				0,230
Normal	9(90)	19(100)	7(87,5)	
Düşük/yüksek	1(10)	0(0)	1(12,5)	
Kalsiyum				0,850
Normal	9(90)	15(78,9)	7(87,5)	
Düşük/yüksek	1(10)	4(21,1)	1(12,5)	
Fosfor				>0,999
Normal	9(90)	17(89,5)	7(87,5)	
Düşük/yüksek	1(10)	2(10,5)	1(12,5)	
Magnezyum				0,362
Normal	7(70)	16(84,2)	8(100)	
Düşük/yüksek	3(30)	3(15,8)	0(0)	
ALP				na
Normal	10(100)	19(100)	8(100)	
Düşük/yüksek	0(0)	0(0)	0(0)	
Trigliserit				0,002
Normal	10(100) ^a	10(52,6) ^b	2(25) ^b	
Yüksek	0(0) ^a	9(47,4) ^b	6(75) ^b	
Total kolesterol				0,267
Normal	9(90)	12(63,2)	7(87,5)	
Yüksek	1(10)	7(36,8)	1(12,5)	
LDL				0,349
Normal	4(40)	10(52,6)	6(75)	
Yüksek	6(60)	9(47,4)	2(25)	
HDL				0,820
Normal	4(40)	8(42,1)	2(25)	
Düşük/yüksek	6(60)	11(57,9)	6(75)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, Post-hoc Bonferroni düzeltmesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Tablo 4.17 ve Tablo 4.18, hastaların tanı anındaki puberte durumunun endokrin komplikasyon gelişimi üzerindeki rolünü belirlemek amacıyla yapılan

analiz sonuçlarını içermektedir. Boy kısalığı görülme oranı prepubertal grupta %69, pubertal grupta ise %25 olarak ölçülmüştür. Dağılımlarda görülen bu fark, istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,042$). Prepubertal grupta olan hastalarda boy kısalığı gelişme olasılığı, pubertal gruptaki hastalara göre anlamlı bir şekilde daha yüksektir. Tablo 4.17’de yer alan diğer değişkenlerde ise, puberte durumuna göre oluşan iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.17: Puberte durumuna göre endokrin komplikasyonlar I

Değişkenler (n=37)	Puberte Durumu		p*
	Prepubertal (n=29)	Pubertal (n=8)	
VKİ			>0,999
Normal	19(65,5)	6(75)	
Fazla tartı/obezite	10(34,5)	2(25)	
Boy SDS			0,042
Normal	9(31) ^a	6(75) ^b	
Boy kısalığı	20(69) ^a	2(25) ^b	
ST3			0,391
Normal	19(65,5)	7(87,5)	
Düşük/yüksek	10(34,5)	1(12,5)	
ST4			0,112
Normal	28(96,6)	6(75)	
Düşük/yüksek	1(3,4)	2(25)	
TSH			0,530
Normal	27(93,1)	7(87,5)	
Düşük/yüksek	2(6,9)	1(12,5)	
Glukoz			0,198
Normal	27(93,1)	6(75)	
Hipoglisemi/hiperglisemi	2(6,9)	2(25)	
ACTH			0,246
Normal	14(48,3)	6(75)	
Düşük	15(51,7)	2(25)	
Kortizol			>0,999
Normal	17(58,6)	5(62,5)	
Düşük	12(41,4)	3(37,5)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, Yates düzeltmesi. n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Tablo 4.18’de trigliserit değişkeninde komplikasyon görülme sıklığı prepubertal grupta (%31), pubertal gruba (%75) göre anlamlı biçimde düşük saptandı (p=0,042). Diğer değişkenlerde ise anlamlı fark görülmedi (p>0,05).

Tablo 4.18: Puberte durumuna göre endokrin komplikasyonlar II

Değişkenler (n=37)	Puberte Durumu		p*
	Prepubertal (n=29)	Pubertal (n=8)	
25 OH-D3			0,413
Normal	20(69)	4(50)	
D vitamini eksikliği/yetersizliği	9(31)	4(50)	
PTH			0,390
Normal	28(96,6)	7(87,5)	
Düşük/yüksek	1(3,4)	1(12,5)	
Kalsiyum			>0,999
Normal	24(82,8)	7(87,5)	
Düşük/yüksek	5(17,2)	1(12,5)	
Fosfor			>0,999
Normal	26(89,7)	7(87,5)	
Düşük/yüksek	3(10,3)	1(12,5)	
Magnezyum			0,305
Normal	23(79,3)	8(100)	
Düşük/yüksek	6(20,7)	0(0)	
ALP			na
Normal	29(100)	8(100)	
Düşük/yüksek	0(0)	0(0)	
Trigliserit			0,042
Normal	20(69) ^a	2(25) ^b	
Yüksek	9(31) ^a	6(75) ^b	
Total kolesterol			0,649
Normal	21(72,4)	7(87,5)	
Yüksek	8(27,6)	1(12,5)	
LDL			0,701
Normal	15(51,7)	5(62,5)	
Yüksek	14(48,3)	3(37,5)	
HDL			0,215
Normal	9(31)	5(62,5)	
Düşük/yüksek	20(69)	3(37,5)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, Yates düzeltmesi. n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Tedavinin altıncı ayında görülen komplikasyon sayısı tanı yaşı, cinsiyet ve risk grubu gibi tanımlayıcı verilerle karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 4.19’da gösterilmiştir. Yapılan analizler sonucunda, kızlarda 8 yaş altı/erkeklerde 9 yaş altı veya kızlarda 8 yaş ve üzeri/erkeklerde 9 yaş ve üzeri olmak ($p=0,858$), kadın veya erkek olmak ($p=0,275$) ve SR, IR veya HR risk gruplarında olmak ($p=0,816$) komplikasyon sayısını istatistiksel açıdan anlamlı derecede etkilememektedir. Örneğin, SR risk grubunda komplikasyon sayısı 6 ± 2 , IR risk grubunda komplikasyon sayısı 5 ± 3 ve HR risk grubunda komplikasyon sayısı 6 ± 3 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler istatistiksel açıdan benzerdir.

Tablo 4.19: Tanı yaşı, cinsiyet, risk grubuna göre komplikasyon sayıları

Değişkenler	Komplikasyon sayısı	p
Tanı yaşı grubu		0,858 [†]
Kızlarda 8 yaş altı/Erkeklerde 9 yaş altı	5±2	
Kızlarda 8 yaş ve üzeri/Erkeklerde 9 yaş ve üzeri	5±3	
Cinsiyet		0,275 ^u
Kadın	6(4-8)	
Erkek	4(3-6)	
Risk grubu		0,816 ^A
SR	6±2	
IR	5±3	
HR	6±3	

[†]Independent Samples T test, $Ort\pm SD$

^uMann Whitney U test, $Med(IQR)$

^AOne-way ANOVA, $Ort\pm SS$

Trigliserit değeri ile glukoz değerlerinin karşılaştırıldığı analizin sonuçları, bu iki değişken arasındaki dağılımların benzer olduğunu göstermektedir ($p>0,999$). Trigliserit düzeyi normal olan 19 hastanın (%86,4) glukoz değerinin normal olduğu saptandı. Tip 2 DM olarak değerlendirilen bir hastanın trigliserit değeri yüksek olarak bulundu (Tablo 4.20).

Tablo 4.20:Glukoz ile trigliserit karşılaştırması

Değişkenler (n=37)	Trigliserit		p*
	Normal (n=22)	Yüksek (n=15)	
Glukoz:			>0,999
Düşük	1(4,5)	0(0)	
Normal	19(86,4)	14(93,3)	
Tip 1 DM	1(4,5)	0(0)	
Tip 2 DM	1(4,5)	1(6,7)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, n(%).

PTH değeri düşük olan olguların tamamının 25-Hidroksi Vitamin D3 değeri normal sonuçlandı. PTH değeri normal olan 22 hastanın (%62,9) D vitamini normal saptanırken, 10 hastada (%28,6) D vitamini yetersizliği ve 3 hastada (%8,6) D vitamini eksikliği görüldü. Yapılan analiz sonuçları, PTH düzeylerine göre ortaya çıkan 25-Hidroksi Vitamin D3 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir (p>0,999, Tablo 21).

Tablo 4.21:25-Hidroksi Vitamin D3 ile PTH karşılaştırması

Değişkenler (n=37)	PTH		p*
	Düşük (n=2)	Normal (n=35)	
25-Hidroksi Vitamin D3			>0,999
Eksik	0(0)	3(8,6)	
Yetersiz	0(0)	10(28,6)	
Normal	2(100)	22(62,9)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, n(%).

Tablo 4.22’de VKİ değerleri ile glukoz, trigliserit, total kolesterol ve LDL düzeyleri karşılaştırılmıştır. Buna göre, “obez” grubunda yer alan hastalar ile VKİ değeri normal olan hastalar glukoz düzeyleri kapsamında farklılaşmaktadır (p=0,027). VKİ normal olan hastaların 24’ünün (%96) glukozu normal, bir hastanın (%4) yüksek bulundu. Aynı şekilde VKİ normal olan hastaların 22’sinde (88) total kolesterol normal sonuçlandı (p=0,002). Bunun aksine obez hastaların tamamında

(n=4, %100) total kolesterol yüksek saptandı. Trigliserit ve LDL değerlerinde ise anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.22: VKİ ile glukoz, trigliserit, total kolesterol ve LDL karşılaştırması

Değişkenler (n=37)	VKİ			p*
	Normal (n=25)	Fazla tartı (n=8)	Obez (n=4)	
Glukoz				0,027
Düşük	0(0) ^a	0(0) ^{a,b}	1(25) ^b	
Normal	24(96) ^a	7(87,5) ^{a,b}	2(50) ^b	
Tip 1 DM	0(0) ^a	1(12,5) ^{a,b}	0(0) ^b	
Tip 2 DM	1(4) ^a	0(0) ^{a,b}	1(25) ^b	
Trigliserit				>0,999
Normal	15(60)	5(62,5)	2(50)	
Yüksek	10(40)	3(37,5)	2(50)	
Total kolesterol				0,002
Normal	22(88) ^a	6(75) ^a	0(0) ^b	
Yüksek	3(12) ^a	2(25) ^a	4(100) ^b	
LDL				0,067
Normal	16(64)	4(50)	0(0)	
Yüksek	9(36)	4(50)	4(100)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, Post-hoc Bonferroni düzeltmesi, n(%).

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Tanı anındaki 25-Hidroksi Vitamin D3 düzeyinin risk gruplarına göre dağılımları incelendiğinde, IR risk grubunda D vitamini eksikliği ve yetersizliği daha sık görülmektedir. Bu risk grubunu tüm kategorilerde SR risk grubu izlerken, HR risk grubu tüm kategorilerde en az yoğunluğa sahip olan risk grubu konumundadır. Bu şekilde özetlenen dağılımlar, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık içermemektedir ($p=0,822$, Tablo 4.23).

Tablo 4.23: Tanı anı 25-Hidroksi Vitamin D3 düzeyine göre risk grupları

Değişkenler (n=37)	Tanı anı 25-Hidroksi Vitamin D3			p*
	Eksik (n=12)	Yetersiz (n=12)	Normal (n=13)	
Risk grubu				0,822
SR	2(16,7)	4(33,3)	4(30,8)	
IR	8(66,7)	5(41,7)	6(46,2)	
HR	2(16,7)	3(25)	3(23,1)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, *n*(%).

5. TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), pediatrik yaş grubundaki kanser vakalarının %25-30'unu oluşturmaktadır, böylelikle çocuklarda en sık görülen malignite türüdür [91]. ALL prevalansındaki artışa rağmen, multimodal tedaviler ve destekleyici bakımdaki gelişmeler sayesinde 5 yıllık sağkalım oranı %90'a ulaşmıştır [92]. Sağkalım oranındaki bu artış, uzun süreli tedavi ilişkili komplikasyonları beraberinde getirmiştir ve hayatta kalan hastaların yarısı 20'li yaşlarında en az bir kronik hastalığa sahiptir [93,94]. Haddy ve ark. [95] akut lösemi tedavisi sonrasında hayatta kalan 324 kişide yaptıkları çalışmada, 25 yıllık takip süresinde bu kişilerin %74,1'inde bir veya daha fazla komplikasyon geliştiğini bildirmişler. ALL tedavisinin komplikasyonlarının başında sekonder maligniteler, nörolojik, kardiyak, endokrinolojik ve psikolojik bozukluklar gelmektedir [96]. Erken tanı ve tedavi ile olası endokrin yan etkilerin önüne geçilmesi amacıyla, çalışmamızda ALL tanılı hastaların risk gruplarına göre tanı anındaki ve tedavinin altıncı ayındaki verileri karşılaştırılmıştır. ALL tedavisi ilişkili endokrinolojik komplikasyonları değerlendiren daha önce yayınlanmış çalışmaların varlığına rağmen, risk gruplarına göre komplikasyonları inceleyen veri azdır.

Bayram ve ark. [97], ALL nedeniyle tedavi alan 60 hastayı tedavi bitiminden 2 yıl sonra geç endokrin komplikasyonlar açısından değerlendirdikleri çalışmada, hastaların %81,6'sında en az bir komplikasyon saptamışlar. Bunların başında D vitamini eksikliği (%46,6), obezite (%33,3) ve dislipidemi (%23,3) yer almış. Diğer endokrin komplikasyonlar ise hiperparatiroidi, insülin direnci, boy kısalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, puberte prekoks ve azalmış mineral yoğunluğu olarak gösterilmiş. Büyükavcı ve ark. [98] tarafından yapılan başka bir çalışmada ise tedavi bitiminden sonra en az 5 yıldır remisyonda olan 28 hasta dahil edilmiş. Bu hastalarda endokrin yan etki olarak en sık obezite (%14) ve puberte tarda (%7) saptanmış.

Çalışmamızda 37 hastanın tamamında tedavinin altıncı ayı sonunda en az 2 endokrin komplikasyon gelişmiştir. Bu hastaların 33'ünde (%89) 3 ve daha fazla, 27'sinde (%72) 4 ve daha fazla endokrin komplikasyon saptanmıştır. Bu komplikasyonların başında boy kısalığı ve dislipidemi gelmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 19'u kız (%51,4) ve 18'i (48,6) erkek olup, cinsiyete göre endokrin komplikasyonlar açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Sadece kız çocuklarında boy kısalığı erkeklere kıyasla daha sık görülmüştür. Bayram ve ark. [97] tarafından yapılan çalışmada da D vitamini yetersizliği/eksikliği, fazla tartı/obezite, dislipidemi, boy kısalığı dahil olmak üzere endokrinolojik komplikasyonların gelişimi ile cinsiyet arasından anlamlı fark gözlenmemiştir. Bunun yanı sıra Sklar ve ark. [67] ALL vakalarında kızlarda boy SDS değerinde erkeklere göre daha belirgin düşüş görüldüğüne dikkat çekmiş olup bizim çalışmamızın sonucuyla benzerdi.

Literatürde ALL tanılı hastaların risk gruplarına göre endokrinolojik komplikasyonlarına ilişkin veriler kısıtlıdır. Çalışmamıza katılan olguların %27'si (n:10) SR, %51,4'ü (n:19) IR ve %21,6'sı (n:8) HR risk grubunda takip edilmiştir. Li ve ark. [99] tarafından düzenlenen 1765 olgunun katıldığı çok merkezli çalışmada, hastaların 486'sı (%27.6) SR, 852'si (%48.2) IR ve 427'si (%24.2) HR risk grubunda sınıflandırılmıştır. Bizim çalışmamızda, risk grupları ile endokrinolojik komplikasyonlar karşılaştırıldığında, trigliserit yüksekliği dışında anlamlı farklılık görülmemiştir. Hipertrigliserideminin SR (düşük risk) grubunda hiç görülmemesi dikkat çekmektedir. Sun ve ark. [100] tarafından yürütülen retrospektif çalışmada hastaların bir yıllık takip süreci sonunda yüksek trigliserit düzeylerinin lösemi hastalarının sağkalım oranları ile anlamlı ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Bu hastalarda trigliserit yüksekliğinin özellikle indüksiyon tedavisi sırasında görüldüğüne dikkat çekilmiş. Bhojwani ve ark. [101] ALL tedavisi sırasında görülen trigliserit yüksekliğine yaklaşım ile ilgili kılavuz olmaması nedeniyle yürüttükleri çalışmada hipertrigliserideminin L-asparaginaz ve steroid kaynaklı olduğuna dikkat çekerek bu durumun tromboz dışında bir komplikasyona neden olmadığı belirtilmiştir.

Kumar ve ark. [102], ALL tedavisi alan 52'si erkek ve 21'i kız olan toplam 73 hastayı indüksiyon tedavisi sırasında, tedavinin altıncı ayında, tedavinin sonunda ve en az 2 yıllık remisyon süreci sonunda boy, kilo ve VKİ SDS skorlarını değerlendirdikleri çalışmada Boy SDS değerinde özellikle indüksiyon tedavisinde belirgin düşüş gözlemlenmiş ve bu düşüş tedavi bitimine kadar devam etmiştir. Tedavi bitiminde hastaların boylarının daha kısa olduğu tespit edilmiş olup

özellikle 9 yaşından küçük olan kız çocuklarındaki boy kısalığını anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, Eltan ve ark. [103] tarafından yapılan 48 ALL tanılı hastayı kapsayan çalışma sonucunda en sık görülen endokrin yan etki kraniyal radyoterapi alan grupta boy kısalığı, kraniyal radyoterapi almayan grupta ise obezite olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda, boy SDS skorlarında tedavi bitimine kadar düşüş görüldü. Özellikle kız çocuklarında erkeklere kıyasla boy kısalığı daha sık görülmüştür. Aynı şekilde prepubertal grupta (%20) pubertal gruba (%2) kıyasla boy kısalığı daha sık gözlemlendi. Risk grubuna göre değerlendirmede ise anlamlı farklılık saptanmadı.

ALL tanısı ile takip edilen ve tedavi sonrası hayatta kalan kişilerde obezite önemli bir sorundur. Touyz ve ark. [104], ALL hastalarında belirgin BMI SDS skorunda artış gözlemlemiş, bunun özellikle deksametazon içeren indüksiyon tedavisinde belirgin olduğuna ve diğer tedavi fazlarında ve tedavi bitiminde yedi yıl sonrasına kadar da devam ettiği dikkat çekilmiştir. Çalışmamızda tedavinin altıncı ayında hastaların %32,4'ünde fazla tartı/obezite saptanmış olup, cinsiyete, risk gruplarına ve puberte durumuna göre anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Fazla tartı/obezite saptanan hastalarda özellikle hiperglisemi ve dislipidemi gözlenmiştir. ALL hastalarında kronik kalp hastalıkları ve erken kardiyak ölümler her ne kadar tedavi ilişkili olsa da, son veriler obezite ve metabolik sendromun kardiyovasküler risk faktörünü kırk kat artırdığı göstermektedir [105]. Bu yüzden ALL tedavisi tamamlanan kişilerin takiplerinde antropometrik ölçümlerin yapılması ve değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Diyet danışmanlığı ve egzersiz dahil olmak üzere destekleyici tedaviler takip sürecinin erken döneminde başlatılmalıdır.

Çalışmamızda, 9 hastada total kolesterol yüksekliği (%24,3), 17 hastada LDL yüksekliği (%45,9), 19 hastada HDL düşüklüğü (%51,4) ve 15 hastada trigliserit yüksekliği (%40,5) tespit edilmiştir. Trigliserit yüksekliği ALL risk gruplarına göre anlamlı farklılık göstermiştir. Bhojwani ve ark. [101] 257 ALL tanılı hastayı kapsayan çalışmada 18 hastada (%7) hipertrigliseridemi geliştiğini ve tedavi protokollerinde özellikle L-asparaginaz ve steroidlerin hipertrigliseridemiye neden olduğunu ve tedavi tamamlandıktan sonra trigliserid seviyeleri normale

döndüğünü bildirmişlerdir. Tedavi ilişkili hipertrigliseridemi, kemoterapi protokolünü değiştirmeksizin diyet değişiklikleri ile yakın takipte izlenebilir.

Hiperglisemi akut lösemi tedavisinin bilinen yaygın görülen bir komplikasyonudur ve çoğunlukla L-asparaginaz ve glukokortikoid kullanımı ile ilişkilidir [106]. Baillargeon ve ark. [107] ALL tanısı konan 155 hastada hiperglisemi insidansını ve risk faktörlerini incelemiş ve özellikle indüksiyon tedavisi sırasında hastaların %11'inde hiperglisemi geliştiğini göstermiştir. Yaş (13-18 yaş) ve VKİ'nin hiperglisemi için risk faktörü olduğuna dikkat çekmiştir. McCormick ve ark. [108] kemoterapi sırasında hiperglisemi gelişen hastalarda mortalitenin arttığını, özellikle enfeksiyöz komplikasyonların daha sık görüldüğünü, kemik iliği nakli ihtiyacının arttığını ve relaps oranının arttığını göstermişlerdir. Ayrıca, bu hastalardan yatış sürelerinin uzadığını ve yoğun bakım ünitesine yatış oranının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, 3 hastada hiperglisemi saptanmış, bunlardan ikisi yüksek riskli (HR) grubunda takip ve tedavi edilmiştir. Hastalardan ikisinin ALL tedavisinin bitiminden sonra insülin ihtiyacı kalmamıştır. Bu nedenle, ALL tedavisi alan hastaların özellikle yoğun glukokortikoid tedavisi içeren indüksiyon fazında yakın kan şekeri takibinin yapılması ileri dönem komplikasyonları önlemek için gereklidir.

Hipergliseminin yanı sıra, hastalarda kemoterapi ile ilişkili olarak hipoglisemi de görülmektedir. Özellikle Halonen ve ark. [109] yaptıkları çalışmada, 35 akut lösemi tedavisi alan hastanın 19'unda hipogliseminin geliştiğini ve bu durumun 6-merkaptopurin ve metotreksat tedavileri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Hipoglisemi saptanan hastaların daha küçük yaş grubunda olmasına dikkat çekilmiştir. Mohamed ve ark. [110], ALL tedavisi sırasında gelişen hipoglisemi ataklarını azaltmaya yönelik geliştirdikleri stratejileri sayesinde sabah saatlerinde gelişen atakları %46 oranında azaltmayı başarmışlardır. Bu strateji, merkaptopürinin yemek ile birlikte alınmasını ve sabah saatlerinde verilmesini kapsamaktadır. Bizim çalışmamızda sadece bir hastada (%2,7) hipoglisemi izlenmiştir. 3 yaşındaki bu hastanın tedavi bitimi sonrasında kan şekeri normal düzeylerde seyretmiştir.

Çalışmamızda, biri hipertiroidi, ikisi hipotiroidi olacak şekilde üç hastada tiroid disfonksiyonu saptanmıştır. Bu hastaların hiçbir tedavi gereksinimi olmamış ve takiplerinde tiroid fonksiyon testleri normale dönmüştür. Bunun yanı sıra, 11 hastada (%29,7) serbest T3 düşüklüğü saptanmış ve bu hastalar ‘hasta ötiroid sendromu’ olarak değerlendirildi. Baronio ve ark. [111], kemoterapinin başlı başına hipotalamik-hipofizer-tiroid aksını bozabileceğini öne sürerek yaptıkları çalışmada hastaların %33’ünde hipotiroidizm saptamıştır.

ALL tedavisinin temel parçasını oluşturan kortikosteroidlerin yüksek dozda uygulanmasının hipotalamik-hipofizer-adrenal aksı baskıladığı bilinmektedir [80]. Bu yüzden, bu hastaların adrenal yetmezlik açısından izlemi hayati önem taşımaktadır. Çalışmamızda 37 hastanın 15’inde (%40,5) tedavi bitiminde ACTH ve kortizol değerlerinde düşüklük saptandı. Bu sonuç ALL tedavisi alan hastaların %38’inde adrenal yetmezlik tespit edilen önceki çalışmalarla uyumludur [112]. Loimijoki ve ark. [112] tarafından yürütülen bu çalışmada, erkek ve kız çocukları arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda hastalarda adrenal yetmezlik kliniği görülmemiştir.

Osteoporoz, yaşam kalitesi ve fiziksel aktivitelere olumsuz etkisi ve erişkin dönemde fraktürlere yol açması nedeniyle ALL tedavisi sonrası hayatta kalanlarda önemli bir komplikasyondur. Kemik mineral dansitesinin azalması multifaktöriyel olup, bunların arasında kortikosteroid ve metotreksat tedavisi, radyoterapi, hormonal eksiklikler, sınırlı egzersiz kapasitesi, D vitamini eksikliği ve diyet ile düşük kalsiyum alımı yer almaktadır [113]. Osteoporozun uzun vadeli takiplerde önem taşıması nedeniyle çalışmamızda hastaları kalsiyum, magnezyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon ve D vitamini düzeyleri açısından değerlendirdik.

Çalışmamızda tedavinin altıncı ayında iki hastada osteoporoz geliştiği tespit edildi. Hiçbir hastada PTH yüksekliği görülmedi, üç hastada (%8,1) D vitamini eksikliği, on hastada (%27) D vitamini yetersizliği ve 6 hastada kalsiyum düşüklüğü (%16,2) saptandı. Tanı anında ise 12 hastada D vitamini eksikliği, 12 hastada D vitamini yetersizliği görüldü. Tanı anındaki D vitamini düzeyleri ile risk grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi. Hiperparatiroidi ve D vitamini eksikliği/yetersizliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

ALL tedavisi biten kişilerin takiplerinde osteoporoz açısından tetkiklerin yapılması ve kemik dansitometri istenmesi gerekmektedir. Hastalara diyet ve egzersiz konusunda danışmanlık yapıp, spesifik ilaç tedavilerine gereklilik halinde başlanabilir. ALL tedavisi ilişkili osteopeni ve osteoporozun en iyi şekilde nasıl önlenip tedavi edileceğini belirlemek için daha geniş kapsamlı araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın temel kısıtlılıkları, retrospektif olması ve kısa takip süresine sahip hasta grubunun değerlendirilmesidir. Uzun dönem endokrin komplikasyonların belirlenmesi için daha uzun takip süresine sahip çalışmalar planlanmalıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda ALL tedavisi ile ilişkili çok sayıda endokrinolojik komplikasyonun meydana geldiği görülmektedir. Bulgularımız, sağ kalım oranlarındaki artışla birlikte, bu komplikasyonların erken tanınması, önlenmesi ve tedavi edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. ALL tanılı hastalar tedavi bitiminden sonra da pediatrik onkoloji merkezinde multidisipliner yaklaşım ile endokrinolojik yan etkiler açısından yaşam boyu yakın izlenmelidir. Erken tanı ve tedavi stratejilerinin oluşturulması ile olası yan etkilerin önüne geçilmesi mümkün hale gelecektir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 2021-2023 yılları arasında akut lösemi tanısı alan 18 yaş altı toplam 37 hastanın tedavi ilişkili endokrin komplikasyonları değerlendirilmiş olup aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

- Çalışmaya katılanların %51.4'ü kız, %48.6'sı erkektir.
- Ortalama yaş değeri $7,34 \pm 4,4$ yıldır.
- Tanı yaşının ortalaması $6,06 \pm 4,35$ yıldır.
- Tanı anında prepubertal hasta sayısı 29 (%78,4), pubertal hasta sayısı 8 (%21,6) iken tedavi sonrası prepubertal hasta sayısı 27 (%73), pubertal hasta sayısı 10'dur (%27).
- Çalışmaya katılanların 10'u (%27) SR, 19'u (%51,4) IR ve 8'i (%21,6) HR risk grubuna göre tedavi edildi.
- Hastaların %100'ünde en az 2 endokrin komplikasyon gelişti. İkienden fazla endokrin komplikasyon gelişen hasta sayısı 33'tü
- Tanı yaşının, cinsiyetin ve ALL risk gruplarının komplikasyon sayısı üzerine etkisinde anlamlı fark görülmemiştir.
- Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık görülen endokrin komplikasyon boy kısalığı (%59,5) oldu. Daha sonra LDL yüksekliği (%45,9), adrenal yetmezlik (%40,5), trigliserit yüksekliği (%40,5), D vitamini eksikliği/yetersizliği (%35,1), fazla tartı/obezite (%32,4) gelmektedir. Hipoglisemi/hiperglisemi %10,8 oranında görülmüştür.
- Tedavi sonrası 4 hasta obez olarak değerlendirilirken, 8 hasta fazla tartı grubuna dahil edildi.
- Tedavi sonrası 1 hastada hipoglisemi gelişti, 3 hasta DM olarak değerlendirildi.
- 15 hastada laboratuvar olarak adrenal yetmezlik saptandı, fakat hiçbirisinde adrenal yetmezlik kliniği gelişmedi.
- Tedavi sonrası 3 hastada D vitamini eksikliği ve 10 hastada D vitamini yetersizliği saptandı.

- Tedavi sonrası 15 hastada trigliserit yüksekliği, 9 hastada total kolesterol yüksekliği, 17 hastada LDL yüksekliği ve 19 hastada HDL düşükliğü saptandı.
- ALL tedavisi sonrasında kızlarda erkeklere kıyasla daha sık boy kısalığı görüldü.
- Tedavi bitiminde hipertrigliseridemi SR risk grubunda hiç görülmemiştir. Risk gruplarının endokrin komplikasyon gelişmesi üzerine etkisi trigliserit yüksekliği dışında anlamlı kabul edilmemiştir.
- Tedavi bitiminde boy kısalığı prepubertal hasta grubunda pubertal hastalara göre anlamlı bir şekilde daha sık görülmüştür. Ayrıca, hipertrigliseridemi gelişme sıklığı pubertal grupta daha yüksek saptanmıştır.

7. ÖZET

Akut Lösemi Hastalarının Risk Gruplarına Göre Kısa Dönem Endokrinolojik Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Akut lösemi tanısı ile izlenen hastaların sağ kalım oranı son yıllarda geliştirilen tedavi protokolleri ile belirgin ölçüde artmıştır. Sağ kalım oranındaki bu artış, tedavi ilişkili komplikasyonları beraberinde getirmektedir. Hayatta kalan lösemi tanılı kişilerin bu komplikasyonlar açısından uzun dönem izlenmeleri önem taşımaktadır. Çalışmamızda, akut lösemi tanılı hastalarda tedavi sonrasında ortaya çıkabilecek endokrinolojik komplikasyonların değerlendirilmesi, erken tanı ve tedavi yöntemlerine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 2021-2023 yılları arasında akut lösemi tanısı alan 18 yaş altı toplam 37 hasta dahil edildi. Tüm katılımcılardan; yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), serbest T3, serbest T4, tiroid stimulan hormon (TSH), insülin, glukoz, adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, 25-Hidroksi Vitamin D3, paratiroid hormon (PTH), kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, total kolesterol, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), 8 yaşından büyük kız çocuklarında follikül uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol, 9 yaşından büyük erkek çocuklarında FSH, LH, testosteron verileri toplandı.

Bulgular: Hastaların tanı aldıkları andaki medyan yaşları 5,29 yıl (IQR: 2,81-7,06), çalışma sırasındaki medyan yaşları ise 6,68 yıl (IQR: 4,5-8,8) olarak tespit edildi. Hastaların %100'ünde en az iki endokrin komplikasyon geliştiği görüldü. En sık görülen endokrin komplikasyon boy kısalığı (%59,5) oldu. LDL yüksekliği (%45,9), adrenal yetmezlik (%40,5), trigliserit yüksekliği (%40,5), D vitamini eksikliği/yetersizliği (%35,1), fazla tartı/obezite (%32,4) ve hipoglisemi/hiperglisemi (%10,8) gelişen diğer endokrin komplikasyonlardı. Hastalarda meydana gelen endokrin komplikasyonlar arasında yaş bakımından farklılık saptanmaz iken, boy kısalığı saptanan hasta sayısı prepubertal grupta, pubertal gruba göre anlamlı derecede fazlaydı ($p=0,042$). Bununla birlikte, kızlarda erkeklere kıyasla daha sık boy kısalığı görüldü ($p=0,032$). Hipertrigliseridemi gelişen hasta sayısı pubertal grupta anlamlı derecede fazlaydı ($p=0,042$).

Sonuç: Çalışmamızda akut lösemi hastalarında tedavi bitiminde yüksek oranda endokrin komplikasyon saptandı. Akut lösemi hastalarının erken tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından yaşam boyu olası endokrin komplikasyonlar açısından izlenmeleri gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, Endokrin, Komplikasyon

8. ABSTRACT

Evaluation of Short-Term Endocrinological Complications in Children with Acute Leukemia by Risk Groups

Objectives: The survival rate of patients with acute leukemia has increased significantly with the treatment protocols developed in recent years. This increase in survival rate causes treatment-related complications. Long-term follow-up of survivors with a diagnosis of leukemia is important in terms of these complications. In our study, it was aimed to evaluate the endocrinological complications that may occur after treatment in patients with acute leukemia, and to contribute to early diagnosis and treatment methods.

Design and Methods: A total of 37 patients under the age of 18 who were diagnosed with acute leukemia between the years 2021-2023 in the Department of Pediatric Hematology and Oncology at Akdeniz University Medical Faculty Hospital were included in our study. From all patients; age, gender, height, weight, body mass index (BMI), free T3, free T4, thyroid stimulating hormone (TSH), insulin, glucose, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, 25-Hydroxy Vitamin D3, parathyroid hormone (PTH)), calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, magnesium, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol in girls older than 8 years, FSH, LH, testosterone in boys older than 9 years were collected.

Results: The median age of the patients at the time of diagnosis and at the time of the study was 5 years was 5,29 years (IQR: 2,81-7,06) and 6,68 years (IQR: 4,5-8,8), respectively. At least two complications was observed in 100% of patients. Short stature (59,5%) was the most frequent endocrine complication. Other endocrine complications increased LDL levels (%45,9), adrenal insufficiency (40,5%), increased triglyceride levels (40,5%), vitamin D deficiency (35,1%), obesity (32,4%) and hypoglycemia/hiperglycemia (10,8%). There were no statistically significant correlations between endocrine complications and age. Short stature was significantly more frequent in prepubertal ALL survivors compared to pubertal ALL survivors ($p=0,042$). However, short stature was more common in girls compared to boys ($p=0.032$). The number of patients who developed hypertriglyceridemia was significantly higher in the pubertal group ($p=0.042$).

Conclusions: In current study, a high frequency of endocrine complications was observed at the end of the treatment in patients with acute leukemia. Patients with acute leukemia should be followed up for life-long possible endocrine complications for early diagnosis and treatment strategies.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Endocrine, Complication

KAYNAKLAR:

1. Belson, M., B. Kingsley, and A. Holmes, Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental health perspectives*, 2007. 115(1): p. 138-145.
2. Firat, D. and İ. Çelik, *Cancer Statistics in Turkey and in the World 1993-1995*. Turkish Association For the Cancer Research and Control. Ankara, 1998.
3. Lanzkowsky, P., *Manual of pediatric hematology and oncology*. 2005: Elsevier.
4. Chang, J.H.; Poppe, M. M.; Hua, C. H.; Marcus, K. J., Esiashvili, N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2021. 68 Suppl 2: p. e28371.
5. Howard, S., Ribeiro, R., & Pui, C., Acute complications. *Childhood Leukemias*, 2012: p. 660-700.
6. Nathan, P.C., K. Wasilewski-Masker, and L.A. Janzen, Long-term outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America*, 2009. 23(5): p. 1065-1082.
7. Seth, R. and A. Singh, Leukemias in Children. *Indian J Pediatr*, 2015. 82(9): p. 817-24.
8. Velpeau, A., Sur la résorption du pus et sur l'altération du sang dans les maladies. *Rev Med*, 1827. 2: p. 216-8.
9. Bennett, J.H., Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburgh Med Sug J*, 1845. 64: p. 413-423.
10. R, V., Weisses Blut un Milztumoren, in *Virchows Arch Path Anat Physiol*. 1847.
11. Ehrlich, P., *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes*. Vol. 1. 1891: A. Hirschwald.
12. Reschad, H. and V. Schilling, Ueber eine neue Leukämie durch echte Uebergangsformen (Splenozytenleukämie) und ihre Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zellen. 1913: JF Lehmann.

13. Ward, G., The infective theory of acute leukaemia. *Br J Child Dis*, 1917. 14: p. 10-20.
14. Farber, S. and L.K. Diamond, Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med*, 1948. 238(23): p. 787-93.
15. Elion, G.B., G.H. Hitchings, and H. Vanderwerff, Antagonists of nucleic acid derivatives. VI. Purines. *J Biol Chem*, 1951. 192(2): p. 505-18.
16. Pinkel, D., [K Hernandez](#), [L Borella](#), [C Holton](#), [R Aur](#), [G Samoy](#) et al., Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. *Cancer*, 1971. 27(2): p. 247-56.
17. Pui, C.-H., M.V. Relling, and J.R. Downing, Acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2004. 350(15): p. 1535-1548.
18. Celkan T., Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. *Klinik Gelişim Dergisi*, 2007: p. 14-25.
19. Apak, H., Çocukluk çağı lösemileri. *Türk Pediatri Arşivi*, 2006. 41(96).
20. Sites, A., SEER Cancer Statistics Review 1975-2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available from <http://seer.cancer.gov/csr>, 2013.
21. SIIAH, A. and B.M. John, Acute Lymphoblastic Leukemia with Treatment-Naïve Fanconi Anemia. *Indian pediatrics*, 2013. 50(5).
22. German, J., Bloom's syndrome. XX. The first 100 cancers. *Cancer genetics and cytogenetics*, 1997. 93(1): p. 100-106.
23. [Bielorai B](#), [Fisher T](#), [Waldman D](#), [Lerenthal Y](#), [Nissenkorn A](#), [Tohami T](#). et al., Acute lymphoblastic leukemia in early childhood as the presenting sign of ataxia-telangiectasia variant. *Pediatric hematology and oncology*, 2013. 30(6): p. 574-582.
24. Sehgal S, Mujtaba S, Gupta D, Aggarwal R, Marwaha RK. High incidence of Epstein Barr virus infection in childhood acute lymphocytic leukemia: A preliminary study. *Indian journal of pathology and microbiology*, 2010. 53(1): p. 63.
25. Gérinière L, Bastion Y, Dumontet C, Salles G, Espinouse D, Coiffier B. Heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in HIV-seropositive patients. *Annals of oncology*, 1994. 5(5): p. 437-440.

26. Burjanivova T, Madzo J, Muzikova K, Meyer C, Schneider B, Votava F, et al., Prenatal origin of childhood AML occurs less frequently than in childhood ALL. *BMC Cancer*, 2006. 6(1): p. 100.
27. Lanzkowsky, P., Acute lymphoblastic leukemia. *Manual of pediatric hematology and oncology*, 2005: p. 413-414.
28. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al., Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol*, 1976. 33(4): p. 451-8.
29. Riley RS, Massey D, Jackson-Cook C, Idowu M, Romagnoli G. Immunophenotypic analysis of acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2002. 16(2): p. 245-99, v.
30. Harrison, C.J., Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *British journal of haematology*, 2009. 144(2): p. 147-156.
31. Campbell M, C.L., Riccheri C, Janic D, Jazbec J, Kaiserova E, Konja J, et al., ALL IC-BFM 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia. 2009; Available from: <https://www.bialaczka.org/>.
32. Pui, C.H., Childhood leukemias. *N Engl J Med*, 1995. 332(24): p. 1618-30.
33. Owen, P. and M. Ian, Clinical features and thrapy of lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology*, 2006. 20: p. 450-87.
34. Prada Rico M, Rodríguez-Cuellar CI, Arteaga Aya LN, Nuñez Chates CL, Garces Sterling SP, Pierotty M, et al., Renal involvement at diagnosis of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Reports*, 2020. 12(1): p. 8382.
35. Robazzi TC, Silva LR, Mendonça N, Barreto JH. Gastrointestinal manifestations as initial presentation of acute leukemias in children and adolescents. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 2008. 38(2): p. 126-32.
36. Ebert, E.C. and K.D. Hagspiel, Gastrointestinal manifestations of leukemia. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012. 27(3): p. 458-63.

37. Ribeiro, R.C. and C.-H. Pui, The clinical and biological correlates of coagulopathy in children with acute leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 1986. 4(8): p. 1212-1218.
38. Naeem B, Moorani KN, Anjum M, Imam U. Tumor lysis syndrome in pediatric acute lymphoblastic leukemia at tertiary care center. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2019. 35(4): p. 899.
39. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, Gelber R, et al., Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 1996. 14(1): p. 18-24.
40. Lanzkowsky, P., Acute lymphoblastic leukemia. *Manual of pediatric hematology and oncology*, 2005: p. 421.
41. Schrappe M, Möricke A, Reiter A, Henze G, Welte K, Gadner H, et al., Key treatment questions in childhood acute lymphoblastic leukemia: results in 5 consecutive trials performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Klin Padiatr*, 2013. 225 Suppl 1: p. S62-72.
42. Pui, C.H. and W.E. Evans, Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 2006. 354(2): p. 166-78.
43. Pieters, R. and W.L. Carroll, Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2010. 24(1): p. 1-18.
44. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*, 2011. 29(5): p. 551-65.
45. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al., Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood*, 2000. 95(11): p. 3310-22.
46. Riehm H, Gadner H, Henze G, Kornhuber B, Lampert F, Niethammer D, et al., Results and significance of six randomized trials in four consecutive ALL-BFM studies. *Haematol Blood Transfus*, 1990. 33: p. 439-50.

47. Chessells JM, Harrison G, Lilleyman JS, Bailey CC, Richards SM. Continuing (maintenance) therapy in lymphoblastic leukaemia: lessons from MRC UKALL X. Medical Research Council Working Party in Childhood Leukaemia. *Br J Haematol*, 1997. 98(4): p. 945-51.
48. Aricó M, Baruchel A, Bertrand Y, Biondi A, Conter V, Eden T, et al., The seventh international childhood acute lymphoblastic leukemia workshop report: Palermo, Italy, January 29--30, 2005. *Leukemia*, 2005. 19(7): p. 1145-52.
49. Relling MV, Hancock ML, Boyett JM, Pui CH, Evans WE. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1999. 93(9): p. 2817-23.
50. Schmiegelow K, Glomstein A, Kristinsson J, Salmi T, Schröder H, Björk O. Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute lymphoblastic leukemia. Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *J Pediatr Hematol Oncol*, 1997. 19(2): p. 102-9.
51. Rivard GE, Lin KT, Leclerc JM, David M. Milk could decrease the bioavailability of 6-mercaptopurine. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1989. 11(4): p. 402-6.
52. Clarke M, Gaynon P, Hann I, Harrison G, Masera G, Peto R, et al., CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. *J Clin Oncol*, 2003. 21(9): p. 1798-809.
53. Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, Sather H, La M, Broxson E, et al., Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group. *Blood*, 2006. 108(4): p. 1165-73.
54. Evans, A.E., E.S. Gilbert, and R. Zandstra, The increasing incidence of central nervous system leukemia in children. (Children's Cancer Study Group A). *Cancer*, 1970. 26(2): p. 404-9.

55. Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*, 2019. 14(2): p. 94-105.
56. Hargrave DR, Hann II, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS, Kinsey S, et al., Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Haematol*, 2001. 112(2): p. 293-9.
57. Pui, C.-H., L.L. Robison, and A.T. Look, Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 2008. 371(9617): p. 1030-1043.
58. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al., Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *New England journal of medicine*, 2006. 355(15): p. 1572-1582.
59. Howard, S.C. and C.-H. Pui, Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Reviews*, 2002. 16(4): p. 225-243.
60. Howard, S.C.a.C.-H.P., Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Reviews*, 2002. 16(4): p. 226.
61. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al., Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*, 2001. 97(5): p. 1211-8.
62. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, et al., Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2010. 24(2): p. 371-82.
63. Schriock EA, Schell MJ, Carter M, Hustu O, Ochs JJ. Abnormal growth patterns and adult short stature in 115 long-term survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol*, 1991. 9(3): p. 400-5.
64. Argüelles B, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Argente J. Modifications of growth velocity and the insulin-like growth factor system in children with

- acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(11): p. 4087-92.
65. Katz JA, Pollock BH, Jacaruso D, Morad A. Final attained height in patients successfully treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*, 1993. 123(4): p. 546-52.
 66. Leung W, Rose SR, Zhou Y, Hancock ML, Burstein S, Schriock EA, et al., Outcomes of growth hormone replacement therapy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*, 2002. 20(13): p. 2959-64.
 67. Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M, et al., Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr*, 1993. 123(1): p. 59-64.
 68. Märky I, Mellander L, Lannering B, Albertsson-Wikland K. A longitudinal study of growth and growth hormone secretion in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*, 1991. 19(4): p. 258-64.
 69. Gleeson, H.K. and S.M. Shalet, Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*, 2001. 13(4): p. 346-51.
 70. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Italian journal of pediatrics*, 2012. 38: p. 1-11.
 71. Gregoriou K, Craigie I, Gibson B, Mason A, Shaikh MG. Risk factors and management of corticosteroid-induced hyperglycaemia in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2020. 67(2): p. e28085.
 72. Dare JM, Moppett JP, Shield JP, Hunt LP, Stevens MC. The impact of hyperglycemia on risk of infection and early death during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60(12): p. E157-9.

73. Wang YJ, Chu HY, Shu SG, Chi CS. Hyperglycemia induced by chemotherapeutic agents used in acute lymphoblastic leukemia: report of three cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 1993. 51(6): p. 457-61.
74. Chemaitilly W, Cohen LE, Mostoufi-Moab S, Patterson BC, Simmons JH, Meacham LR, et al., Endocrine late effects in childhood cancer survivors. *Journal of clinical oncology*, 2018. 36(21): p. 2153-2159.
75. Rosenfeld E, Getz KD, Miller TP, Seif AE, Fisher BT, Burrows E, et al., Incidence and risk factors for hypoglycemia during maintenance chemotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2022. 69(6): p. e29467.
76. Ziino O, Russo D, Orlando MA, Benigno V, Locatelli F, Aricò M. Symptomatic hypoglycemia in children receiving oral purine analogues for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*, 2002. 39(1): p. 32-4.
77. Chemaitilly, W. and C.A. Sklar, Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*, 2010. 17(3): p. R141-59.
78. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, et al., Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2009. 27(14): p. 2328-38.
79. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM, Armstrong GT, Oeffinger KC, Stovall M, et al., Endocrine Abnormalities in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2016. 34(27): p. 3240-7.
80. Bayman, E. and A.J. Drake, Adrenal suppression with glucocorticoid therapy: still a problem after all these years? 2017, BMJ Publishing Group Ltd. p. 338-339.
81. Krasner, A.S., Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *JAMA*, 1999. 282(7): p. 671-6.
82. Cassidy, J.T., Osteopenia and osteoporosis in children. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 1999. 17(2): p. 245-250.

83. Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 2001. 19(12): p. 3066-3072.
84. Joseph, J.C., Corticosteroid-induced osteoporosis. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 1994. 51(2): p. 188-197.
85. Bhattacharya, S., N. Verma, and A. Kumar, Prevalence of vitamin D deficiency in childhood acute lymphoblastic leukemia and its association with adverse outcomes during induction phase of treatment. *Nutrition and cancer*, 2020. 72(8): p. 1321-1325.
86. Howard, S.C.a.C.-H.P., Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Reviews*, 2002. 16(4): p. 230.
87. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al., Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2015. 7(4): p. 280.
88. Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, et al., Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*, 2002. 109(1): p. 45-60.
89. Tanner, J.M. and R.H. Whitehouse, Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Archives of disease in childhood*, 1976. 51(3): p. 170-179.
90. Ören, H., Yılmaz S., Tufekci O., Kır M., Bober E., İrken G., et al., Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sonrası Yaşayan Çocuklarda Endokrinolojik ve Kardiyolojik Geç Yan Etkiler.
91. Scheurer, M., Bondy M, Gurney J. *Principles and practice of pediatric oncology*. 2011.
92. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al., Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *New England Journal of Medicine*, 2009. 360(26): p. 2730-2741.

93. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert review of hematology*, 2011. 4(2): p. 185-197.
94. Mody R, Li S, Dover DC, Sallan S, Leisenring W, Oeffinger KC, et al., Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2008. 111(12): p. 5515-5523.
95. Haddy, T.B., R.B. Mosher, and G.H. Reaman, Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. *Clinical pediatrics*, 2009. 48(6): p. 601-608.
96. Kızıloca, H. and F. Okcu, Late effects of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Turkish Journal of Hematology*, 2019. 36(1): p. 1.
97. Bayram C, Yaralı N, Fettah A, Demirel F, Tavil B, Kara A, et al., 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*, 2017. 34(1): p. 40.
98. Büyükavcı M, Çetingül N, Darcan Ş, Kantar M, Kavaklı K. Late endocrine side effects in children with acute leukemia. *Turk J Hematol*, 2007. 24: p. 8-13.
99. Li XY, Li JQ, Luo XQ, Wu XD, Sun X, Xu HG, et al., Reduced intensity of early intensification does not increase the risk of relapse in children with standard risk acute lymphoblastic leukemia-a multi-centric clinical study of GD-2008-ALL protocol. *BMC cancer*, 2021. 21(1): p. 1-11.
100. Sun J, Lou Y, Zhu J, Shen H, Zhou D, Zhu L, et al., Hypertriglyceridemia in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Frontiers in Oncology*, 2020. 10: p. 577796.
101. Bhojwani D, Darbandi R, Pei D, Ramsey LB, Chemaitilly W, Sandlund JT, et al., Severe hypertriglyceridaemia during therapy for childhood acute

- lymphoblastic leukaemia. *European journal of cancer*, 2014. 50(15): p. 2685-2694.
102. Kumar P, Trehan A, Bhalla AK, Marwaha RK, Bansal D. Growth in children treated for acute lymphoblastic leukemia: single institution report from North India. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 2016. 32: p. 39-45.
 103. Eltan, S.B., Akcay A., Bayramoglu E., Eltan M., Akcay T., Salcioglu Z. et al., Late-effects of Chemoradiotherapy on Growth and Puberty in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. 2022.
 104. Touyz LM, Cohen J, Neville KA, Wakefield CE, Garnett SP, Mallitt KA, et al., Changes in body mass index in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation and with reduced glucocorticoid therapy. *Pediatric blood & cancer*, 2017. 64(4): p. e26344.
 105. Gibson, T.M., M.J. Ehrhardt, and K.K. Ness, Obesity and metabolic syndrome among adult survivors of childhood leukemia. *Current treatment options in oncology*, 2016. 17: p. 1-13.
 106. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *The Journal of pediatrics*, 1981. 99(1): p. 46-50.
 107. Baillargeon J, Langevin AM, Mullins J, Ferry RJ Jr, DeAngulo G, Thomas PJ, et al., Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*, 2005. 45(7): p. 960-963.
 108. McCormick MC, Sharp E, Kalpatthi R, Zullo J, Gurtunca N, Zhang J, et al., Hyperglycemia Requiring Insulin during ALL Induction Chemotherapy Associated with Increased Adverse Outcomes and Healthcare Costs. *Pediatric blood & cancer*, 2020. 67(9): p. e28475.
 109. Halonen, P., M.K. Salo, and A. Mäkipernaa, Fasting hypoglycemia is common during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of pediatrics*, 2001. 138(3): p. 428-431.
 110. Mohamed A, Bolen C, Morgan J, Rice PA, Speas M, Abdelmonem A, et al., Reducing Morning Hypoglycemia Among Children Undergoing

Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. JCO Oncology Practice, 2021. 17(6): p. e901-e907.

111. Baronio, F., L. Battisti, and G. Radetti, Central hypothyroidism following chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. 2011.
112. Loimijoki, T., R. Lapatto, and M. Taskinen, Adrenal function after induction therapy for acute lymphoblastic leukemia in children short: adrenal function in ALL. European journal of pediatrics, 2020. 179: p. 1453-1459.
113. Haddy, T.B., R.B. Mosher, and G.H. Reaman, Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. The oncologist, 2001. 6(3): p. 278-285.
114. Gönç, E.N., et al., Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi ve boy kısalığında tanısal yaklaşım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2015. **58**: p. 80-