

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM
DALI**

Prof. Dr. Rahmi ÖRS

Anabilim Dalı Başkanı

**SAĞ KALAN AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİLİ
ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA
METABOLİK SENDROM KRİTERLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Şefika ELMAS

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ümran ÇALIŞKAN

2008 – KONYA

İÇİNDEKİLER

Sayfa numarası:

1)	KISALTMALAR.....	2
2)	GİRİŞ.....	3
3)	GENEL BİLGİLER	5
4)	HASTALAR VE YÖNTEM.....	22
5)	BULGULAR.....	26
6)	TARTIŞMA	38
7)	SONUÇ.....	45
8)	ÖZET	46
9)	İNGİLİZCE ÖZET.....	47
10)	KAYNAKLAR	48

1. KISALTMALAR

Metabolik Sendrom.....	MS
Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.....	HDL-C
Trigliserid.....	TG
Amerikan Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III.....	AKEP ETP III
Dünya Sağlık Örgütü.....	DSÖ
Vücut Kitle İndeksi	VKİ
Karotis Arter İntima Media Kalınlığı	KA-İMK
Akut Lenfoblastik Lösemi.....	ALL
Akut Myeloid Lösemi	AML
Berlin-Frankfurt-Münster.....	BFM
European Study Group of Insulin Resistance	EGIR
Amerikan Klinik Endokrinologları Derneği	AACE
Bozulmuş açlık glikozu	BAG
Bozulmuş glikoz toleransı	BGT
Oral glikoz tolerans testi.....	OGTT
İnsülin direncinin değerlendirilmesinde homeostazis modeli.....	HOMA-IR
Koroner arter hastalığı	KAH

2. GİRİŞ

Çocukluk çağı kanserleri içinde en sık görülen lösemilerdir. Lösemiler içinde de en sık form olarak karşımıza %80 oranla akut lenfoblastik lösemi (ALL) çıkmaktadır. ALL'nin bugün için çocuklarda tedavi edilme oranı % 80-85'lere ulaşmıştır (1,2). Tedavi sonrası sağ kalan hastaların sayısı arttıkça, tedavinin geç dönem yan etkilerinin değerlendirilmesine olan ilgi de artmaktadır.

Pek çok çalışma sağ kalan akut lenfoblastik lösemi hastalarının tedavinin bitiminden sonraki ilk yıllarda ve nihai boya ulaşma dönemlerinde obeziteye yatkın olduklarını göstermektedir (3-11). Tedavi sürecinde kraniyal radyoterapi alınmasının obezite üzerinde etkili olduğuna dair yayınlar bulunduğu gibi (3,8,10,11), etkisiz olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır (5,8,9). Bilinen bir gerçek de lösemi tedavisi sırasında kraniyal radyoterapi alan; hiç de az sayıda olmayan bir grup hastada; büyüme hormonu eksikliğinin ortaya çıkmasıdır (9,11,12). Talvensaari ve arkadaşları (7) yaşayan ALL hastalarında azalmış büyüme hormonu seviyeleri yanında obezite, hiperinsülinemi ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol seviyelerinin de bulunabileceğini bildirdiler. Ancak, literatürde sağ kalan ALL hastalarını sağlıklı çocuklarla karşılaştırarak yapılmış yeterince çalışma yoktur.

Kardiyovasküler hastalıklar için bilinen risk faktörlerinin oluşturduğu topluluğa metabolik sendrom (MS) adı verilir. Metabolik sendrom komponentleri arasında obezite, hipertansiyon, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) düzeyi, artmış trigliserid düzeyi (TG) ve insülin direnci varlığı sayılmaktadır (13,14). Çocuklarda yapılan MS çalışmalarında yetişkinlerden farklı tanımlamalar kullanılmaktadır. Şimdiye kadar yayınlanan çocukluk çağı araştırmalarında

Amerikan Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (AKEP-ETP III) ve Dñnya Sağlık rgütñnñn (DSÖ) kriterleri kombine edilerek kullanılmaktadır.

B-mode ultrasonografi periferik arterlerdeki duvar değişikliklerini saptamak için kullanılabilen non-invaziv, güvenilir ve değerli bir tanısal yöntemdir (15). Arteriyel intima media kalınlığının ölçümü aterogenez ve aterosklerozisin değerlendirilmesini sağlar. Bu teknoloji standarttır ve epidemiyolojik çalışmalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, sağ kalan akut lenfoblastik lösemi hastalarında varolan metabolik sendrom kriterlerini belirlemek ve kardiyovasküler hastalıklar için bir ara belirleyici olan karotis arter intima media kalınlığını (KA-İMK) değerlendirmektir. Başka bir deyişle, sağ kalan akut lenfoblastik lösemili hastalarımızdaki tedavinin yan etkilerinden biri olan kardiyovasküler hastalık gelişme riskini değerlendirerek, yaşam şekli düzenlenmesi ve farmakolojik tedavi önlemlerini erken alabilmektir.

3. GENEL BİLGİLER

Risk faktörlerinin varlığına göre planlanan çocukluk çağı lösemi tedavileri sonucunda günümüzde 14 yaş altında tanı alan ALL hastalarının 5 yıllık sağkalım oranları % 80-85'e ulaşmıştır (1,2). ALL tedavisi yüksek doz steroid tedavilerini içeren intensif indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavisi aşamalarından oluşan yaklaşık 2-3 yıl süren güç bir süreçtir (16). Tedaviye bağlı geç yan etkiler büyüme ve gelişme bozuklukları, nörolojik-bilişsel bozukluklar, görme bozuklukları, böbrek bozuklukları, kas iskelet sistemi bozuklukları, kardiyopulmoner sistem etkilenmeleri ve ikincil kanserler olarak sıralanabilir (17). Yapılan çalışmalarda ALL tedavisi sonrasında sağ kalan her 3 hastadan ikisinin en azından bir geç yan etkiye maruz kaldığı, bu hastalardan da dörtte birinde mevcut yan etkinin hayatı tehdit edebilecek düzeyde ciddi olduğu bilinmektedir (18,19).

3.1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİNİN GEÇ YAN ETKİLERİ

ALL tedavisi sonrası gelişen geç yan etkiler etkilenen organ ve sistemlere göre sınıflandırılabilir.

3.1.1 BÜYÜME

Çocukluk çağı ALL tedavisi gören hastaların ileri yaştaki boylarının kısa kalması bir geç yan etki olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk çağı ALL tedavisinin her safhasında büyüme hızı azalır. Kranial radyoterapi almayan çocukların tedavi bitiminden sonraki yıllarda büyüme hızlarında artış olmakta ve bu çocukların çoğunluğu normal erişkin boyuna ulaşabilmektedirler (20-28). Dekametazon tedavisinin büyüme hızındaki azalmaya katkısının olabileceği düşünülse de, yapılan bir çalışmada kortikosteroid içermeyen bir idame protokolü alan çocuklarda da büyüme hızının düşük olduğu tesbit edilmiştir (25,29). Bazı

çalışmalarda, kraniyal ışınlama almamış çocuklarda tedavinin 3. yılında büyüme hızında bir miktar artış olduğu tesbit edilmiştir (30).

ALL tedavisi görmüş hastaların %10-15'inde boyun 5.persantil altında olması olarak nitelenen ciddi boy kısalığı geliştiği görülmüştür (31,32). Daha erken yaşlarda tanı konularak tedavi alan ve kraniyal ışınlama görmüş hastalarda boy kısalığı daha sık olarak ortaya çıkmaktadır. Tedavi sırasında 5 yaşın altında olan olgularda boy kısalığının en fazla düzeyde olduğu görülmüştür (31,32). Bu durum yaşamın erken döneminde büyümenin daha hızlı olmasından ve kraniyal ışınlanmanın büyüme hormonu salınımı üzerine olumsuz etkili olmasından kaynaklanmaktadır (33). Dahası santral sinir sistemini korumaya yönelik tedavisi sadece intratekal kemoterapötiklerden ve yüksek doz metotreksattan oluşan çocuklarda bile büyüme hormonu eksikliği ortaya çıkmaktadır (34). Bu nedenle, ALL tedavisi sonrası iyileşen hastaların kontrolleri sırasında düzenli olarak boy ve kilo ölçümleri yapılmalı, boyu 3. persantilin altında kalan veya yıllık büyüme hızı 4-5 cm/yıldan az olanlarda endokrinolojik değerlendirme planlanmalıdır (17).

3.1.2. NÖROLOJİK VE BİLİŞSEL BOZUKLUKLAR

ALL tedavisi ile ilişkili nörolojik ve bilişsel bozukluklar tüm beyin ışınlanması, intratekal metotreksat kullanımı ve yüksek doz metotreksat ve sitarabin tedavisi sonucu ortaya çıkmaktadır. Tanı anında yaşın küçük olması, yüksek doz kraniyal radyasyon alma, sistemik ve intratekal tedaviyle birlikte tüm beyin ışınlanması ve kız cinsiyet nörolojik ve bilişsel bozukluk gelişmesi açısından risk faktörlerini oluştururlar (35). Etkilenen çocuklarda dikkat ve konsantrasyon eksiklikleri, sayısal alanlarda başarısızlık, hafıza ve zekada gerileme görülür (36). Bu çocuklarda algılayıcı ve ifade edici konuşma dilinin geri kaldığı, dikkat süresi ve görsel ve algısal becerilerde yetersizlik geliştiği, akademik performanslarının yetersiz olduğu

görülmüştür. Bazı hastalardaki ince motor becerilerin bozulması ise santral sinir sistemi ışınlanmasından çok periferik nöropati yapan vinkristinin etkisine bağlanmaktadır (37). Yapılan çalışmalarda hastaların hem tedavi sürecinde hem de sonraki dönemde görsel-motor becerilerinin gerilediği, kız çocuklarının bu tür yan etkilere erkek çocuklardan daha fazla maruz kaldığı gösterilmiştir (38).

Nörolojik ve bilişsel bozukluklar tedaviyi takip eden ilk yıllarda ortaya çıkmakta ve ilerleyici bir seyir izlemektedirler. Bu nedenle ALL tedavisi alan hastaların özellikle tanı anındaki nörolojik muayenelerinin bilinmesi ve tedavi sonrası takip döneminde düzenli aralıklarla nörolojik muayenelerinin yapılması gerekmektedir. Özellikle kraniyal ışınlama yapılan hastalarda, intratekal metotreksat tedavisi ve yüksek doz metotreksat ve/veya sitarabin alan hastalarda nöropsikiyatrik değerlendirme yanında bazal beyin manyetik rezonans incelemesinin de yapılması gereklidir (36).

3.1.3. GÖRME BOZUKLUKLARI

ALL tedavisine bağlı katarakt gelişimi için risk faktörleri arasında en başta yüksek doz ve uzun süreli steroid kullanımı, beyin ve göze radyoterapi verilmesi gelmektedir (17). Sistemik steroid kullanımı artmış glokom ve üveit gelişimi için de risk taşımaktadır. Kranial radyoterapi sonrasında kuru göz gelişebilmektedir. Stava ve arkadaşlarının (39) yaptıkları çalışmada akut lösemi tedavisi almış hastalardan %9'unda daha sonra katarakt geliştiği ve bu komplikasyonun da bu hastaların tüm hayatını etkilediği belirtilmiştir. Özellikle transplantasyon öncesi tüm vücut ışınlanması yapılan hastalarda katarakt sorunu çok daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (40).

ALL nedeniyle yüksek doz steroid tedavisi alan, transplantasyon için tüm vücut ışınlanması yapılan ve görme bozukluğu yakınması olan sağ kalan tüm hastalar en az

yılda bir kez göz doktoru tarafından muayene edilmeli, gelişebilecek yan etkiler konusunda erken dönemde önlem alınmalıdır.

3.1.4 İKİNCİL KANSERLER

Sağ kalan ALL hastalarının izlendiği geniş çaplı değişik çalışmalarda; tedavi bitiminden sonraki dönemde ikincil kanser gelişim oranının genel nüfusa göre yaklaşık 7.2 ile 13.5 kat daha yüksek olduğu, izlem süresi arttıkça da ikincil kanser tanısı konma oranının arttığı tesbit edilmiştir (41,42). İkincil kanserler arasında en sık akut myeloid lösemi (AML) , Hodgkin-dışı lenfoma, parotis bezi tümörü, tiroid kanserleri, beyin tümörleri ve yumuşak doku kanserleri ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda dişi cinsiyet varlığı, kraniyospinal ışınlanma, relaps eden ALL varlığı ikincil kanser gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak ortaya konulmuştur (43). ALL tanısından izole olarak daha önceden bir immun yetmezliği olanlar ve yüksek doz radyoterapi veya alkilleyici ajan uygulananlarda ikincil kanserler daha sık ortaya çıkabilmektedir (17). Löning ve arkadaşlarının (40) yaptığı çalışmada 1979 ve 1995 yılları arasında ALL nedeniyle Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) protokolüne uygun tedavi gören ve sağ kalan 5006 çocuk değerlendirildiğinde, 52 çocukta ikincil kanser geliştiği; bunlardan 16'sının AML, 13'ünün santral sinir sistem tümörü ve 23'ünün de diğer sistemlere ait tümörler olduğu görülmüştür. İkincil kanser gelişen hastalardan 46'sının ALL tedavisi sonrası ilk remisyonda oldukları ve tümörlerin ALL tanısından ortalama 6 yıl (0.9-15 yıl) sonra geliştikleri görülmüştür. Kraniyal ışın tedavisi gören hastalarda ikincil kanser gelişme riski 15 yıllık izlemde yaklaşık % 3.3 iken, ışınlanma yapılmayan hastalarda % 1.2 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada sağ kalan ALL hastalarında AML gelişme riskinin, uygulanan tedavi protokolündeki epipodofilotoksin uygulama aralık ve süreleriyle ilişkili olduğu da bulunmuştur (44).

Sağ kalan ALL hastalarının ikincil kanserler açısından uzun süreli takibi önemlidir. Bu nedenle izlemdeki hastalara, özellikle AML gelişiminden korunmak amacıyla en az yılda bir tam kan sayımı ve periferik kan yayması incelemesi yapılmalıdır (17). Diğer kanserler açısından da kontrol muayenelerinde dikkatli bir fizik muayene ve gerektiğinde radyolojik görüntüleme yapılmalıdır.

3.1.5. ERKEK HASTALARDA ÜREME FONKSİYONLARI

Sağ kalan ALL hastalarına uygulanan kemoterapi ve radyoterapi sonrası erkek hastalarda üreme hücrelerinde azalma ve üreme fonksiyonlarında bozulma görülmektedir. Spermatogenezdeki bozulmanın ciddiyeti ve düzelebilirliği ajanların yapısına, toplam dozuna ve tedavi şekline bağlıdır. Kemoterapotik ajanlardan en gonodotoksik olanları alkilleyiciler (siklofosamid, mustin, klorambusil, melfelan, busulfan, lamustin, karmustin), antimetabolitler (sitarabin), vinka alkaloidleri (vinblastin) ve diğerleri (prokarbazine, sisplatin, nitrojen mustard) olarak bilinir (45-47). Nygaard ve arkadaşlarının (48) yaptığı çalışmada, sağ kalan 131 erkek ALL hastasından sadece 4'ünün fertil olduğu bildirilmiştir. Byrne ve arkadaşlarının (49) yaptığı çalışmada 10 yaş altında ALL nedeniyle yüksek doz kraniyal ışın alan hastaların kontrol grubuna kıyaslandığında sadece % 9'unun fertil olduğu saptanmıştır. Beraberinde diyafragma altı bölgeye radyoterapi verilmiş olsun veya olmasın alkile edici ajanlarla kemoterapi uygulamasının kanser hastalarının % 60'ında fertilitate problemine neden olduğu tesbit edilmiştir. Gonadotoksik tedavi alması gereken erişkin erkek hastalarda günümüz için en uygun çözüm sperm bankasında sperm saklanması iken, prepubertal çocuk hastalar için uygun bir çözüm yolu tam anlamıyla henüz bulunamamıştır. Gonadotoksik tedavi öncesi prepubertal hastalardan testiküler doku alınarak saklanması henüz deneysel aşamada bir çözüm yoludur (38).

3.1.6. BAYAN HASTALARDA ÜREME FONKSİYONLARI

Sağ kalan erkek ALL hastalarıyla kıyaslandığında bayan hastaların üreme fonksiyonları açısından daha dayanıklı oldukları gösterilmiştir. Nygaard ve arkadaşlarının çalışmasında değerlendirilen sağ kalan 149 bayan ALL hastasından 23'ünün fertil olduğu ve toplam 43 tane çocuklarının olduğu saptanmıştır. Bu çocuklardan sadece birinde doğumsal anomali saptandığı, bu oranın da toplumdaki normal değerlerden yüksek olmadığı gösterilmiştir (36). Beş büyük merkezin birlikte yaptığı bir çalışmada ergenlik öncesi kemoterapi almış bayanlarda kontrol grubuyla kıyaslandığında prematüre menapoz sıklığında artış olmadığı gösterilmiştir (39).

3.1.7. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM YAN ETKİLERİ

Birçok kansere karşı etkili olan daunomisin ve doksorubisin (antrasiklin grubu ilaçlar) çocukluk çağı kanserlerinin % 40-50'sinde kullanılmaktadırlar. Daunomisin ve doksorubisinin bilinen en önemli yan etkileri kardiyomyopati olmakla birlikte hastalarda perikardit veya konjestif kalp yetmezliği tablosuna da neden olabilirler. Antrasiklin tedavisine bağlı kardiyotoksisite doz bağımlıdır (17). Kremer ve arkadaşlarının (50) 607 çocuk hastayı ortalama 6.3 yıl izledikleri çalışmada >300 mg/m² toplam dozunu geçen olgularda klinik olarak kalp yetmezliği gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir. Aynı zamanda antrasiklinlerin subklinik myokard hasarı yaptıkları da bilinmektedir.

Sağ kalan ALL hastalarında tedavinin beklenenden daha fazla obezite ve daha fazla kardiyovasküler hastalıktan mortaliteye neden olduğu bilinmektedir (6,51-55). Tüm kanser tedavisi gören hastaların, özellikle de ALL tedavisi gören hastaların, kardiyovasküler risk faktörlerinin birlikteliği sonucu oluşan metabolik sendrom gelişmesi riskini taşıdıkları çalışmalarla gösterilmiştir (6,55-59).

3.1.8 OBEZİTE

Sağ kalan ALL hastalarında obezite sık rastlanan bir durumdur ve çoğunlukla kraniyal ışınlama ile ilişkilidir. Hastalarda ortaya çıkan obezitenin beklenenden daha fazla kilo alma ile sonuçlanan uzamış pozitif enerji dengesine bağlı olduğu bilinmektedir. Bu uzamış pozitif enerji dengesi periyodu tedavinin erken safhasında başlamakta, tedavinin bitmesinden sonra da devam etmektedir (7,60-62). Pozitif enerji dengesinin altında yatan mekanizmalar tam olarak net olmasa da, tedavi sırasında ve sonrasındaki azalmış aktivite alışkanlıklarının total enerji harcanmasında azalmaya yol açtığı bilinmektedir (61,62).

3.2 METABOLİK SENDROM VE AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TEDAVİSİ İLİŞKİSİ

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi sonrası sağ kalan hastalarda ortaya çıkan geç yan etkilerden en önemlilerinden biri de obezitedir. Hastalarda obezite gelişmesinin sebepleri arasında uzun ve yüksek dozda kortikosteroid kullanılması, kraniyal radyoterapi verilmesi, egzersiz kapasitesinde azalma ve fiziksel aktivitede azalma sıralanabilir (6,63,64). Sağ kalan hastalarda tedavi aşamasında ve sonrasında obezite gelişmesi; bu hastaları hipertansiyon, hiperlipidemi, tip II diyabet, kardiyovasküler hastalık ve erişkin yaşta da devam eden obezite sorunlarıyla yüzyüze getirmektedir (14,65-69). Tanı anında obez olan hastalarda ise kronik hastalıklar için bahsettiğimiz risk faktörleri tedavi sonrasında daha abartılı hale gelebilmektedir.

Günümüzde sadece yüksek riskli hastalarda profilaksi amacıyla kraniyal ışınlama yapılmaya devam edilmektedir. Kraniyal ışınlama sonrası gelişebilen büyüme hormonu yetersizliği hastalar için bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (70,71). Büyüme hormonu eksikliği bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olmasının yanında; obezite gelişimi, insülin direnci ve

hiperlipidemi gelişmesine de katkıda bulunmaktadır (72). Yapılan çalışmalarda büyüme hormonu replasmanı verilen sağ kalan ALL hastalarında vücuttaki yağlanmanın azaldığı, kardiyovasküler risk faktörleri ve kas gücünde iyileşme olduğu saptanmıştır (73,74).

3.2.1 METABOLİK SENDROM TANIMI

Metabolik sendrom insülin direncinin neden olduğu hastalıkların bir arada görülmesi ile oluşan kompleks bir metabolik bozukluk olarak tanımlanabilir. 1988 yılında Reaven "The role of insulin resistance in human disease" adlı bildirisinde insülin direnci sendromundan söz etmiş olmakla birlikte, 20. yüzyılın erken dönemlerinden başlamak üzere MS'un öğeleri değişik çalışmalarla araştırılmıştır (75). 1939 yılında Himsworth'un 'Diyabetin Mekanizması' adlı seminerlerinde insülin direnci anlatılmıştır. O dönemde Himsworth'un yaptığı değerlendirmeler günümüzdeki tip I ve tip II diyabet tanımlamalarının temelini oluşturmuştur (76).

Vague 1947 yılında tip 2 diabet ve kardiyovasküler hastalıklara eşlik eden abdominal obeziteye dikkat çekmiştir. Hanefeld ve Leonhardt "Das Metabolische Syndrom" isimli makaleyi 1981 yılında yayınlamışlardır. Kaplan, MS'nin öğelerinden olan hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi ve obeziteyi 1989 yılında "ölümcül dördlü (Deadly Quartet)" olarak isimlendirmiştir (77). 1993 yılında Descovich "Plurimetabolik Sendrom" ismiyle kitap bölümü yazmıştır. Günümüzde MS yaygın kabul gören isimlendirilmedi. İlk tanımlandığı zamandan günümüze kadar geçen sürede MS öğeleri giderek zenginleşmiştir.

Metabolik sendromun tarihine bakılınca obezite, gut ve inmenin bir arada bulunmasının aşırı yemek yeme ve içmeye bağlı olduğu antik çağlardan beri bilinmektedir. İsa'dan önceki kültürlerde ve bu kültürlerin yaşam kalitesi yüksek zengin sınıflarında (Ramses II ve Maya Kralı Bakal dönemi) aterosklerotik damar

değişikliklerine rastlanılmıştır (78). Joannes Bapista Morgagni isimli bir cerrah 1700'lerde kaleme aldığı kitabında (De Sedibus et Causis Morborum Per Anatomen Indagata) açık bir şekilde visseral obezite ile hipertansiyon, gut ve ateroskleroz birlikteliğini bildirmiştir (79).

Ancak bugüne oldukça yakın tanımlama 1956'da Vague ve 1964'de Albrink tarafından yapıldı. Bunlar ilk defa obezite, DM, hiperlipidemi ve aterosklerozun birlikte bulunduğu antiteye dikkat çektiler. 1965 yılında Avogaro ve Crepaldi hiperlipidemi ve obezitenin bir arada bulunduğu hastalarda, iskemik kalp hastalığı ile hipertansiyonun da eşlik ettiğini gözlemlenmeleri üzerine tabloyu "Pluri Metabolik Sendrom" olarak bildirdiler (80). 1966 yılında bir grup esansiyel hipertansiyonlu hastayı değerlendiren Wellborn ve arkadaşları (81) hiperinsülinemi ve hipertansiyon birlikteliğini bildirdiler. 1964-1970 yılları arasında bu sendrom, birbirinden habersiz olarak İtalya, Fransa ve Almanya'da çeşitli araştırma grupları tarafından yoğun olarak irdelendi. Takiben De Fronzo ve Haffner, defektin insulin direnci olduğunu kabul ettiler ve patolojiyi daha güçlü vurgulamak amacıyla da "İnsulin Direnci Sendromu" tanımını yaptılar. 1989 yılında Zavaroni ve arkadaşları (82) hiperinsülinemik bireylerde glikoz intoleransı, hafif düzeyde yüksek kan basıncı, plazma high density lipoprotein-kolesterol (HDL-C) seviyelerinde düşüklük ve plazma trigliserid düzeylerinde yükseklik olduğunu bildirdiler. 1993'de MS tablosu içerisine pıhtılaşma ve fibrinolitik bozukluklar katıldı (83). Metabolik sendrom ile endotel disfonksiyonu, damar tonusu ve kan basıncı arasındaki ilişkiyi 1994'de Standl ve Yudkin belirlediler ve konu büyük ilgi çekti (84).

Metabolik sendromun bugün için en sık kullanılan iki tanı kriteri mevcuttur. Bu kriterler; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerikan Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III (AKEP-ETPIII) tarafından tanımlanmıştır (85,86).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre MS tanısı için; aşağıda belirtilen kriterlerden 1. ve/veya 2.'nin bulunması, bunlara 3., 4., 5. ve 6. kriterlerden en az ikisinin de eşlik etmesi gerekmektedir.

Kriterler:

1. “Bozulmuş Açlık Glikozu” veya “Bozulmuş Glikoz Toleransı” veya “Diabetes Mellitus”tan herhangi birinin varlığı
2. İnsülin direnci
3. Hipertansiyon
4. Dislipidemi
5. Santral obezite ve/veya vücut kitle indeksi'nin (VKİ) 30 ve üzerinde olması
6. Mikroalbüminüri varlığı.

Tanı kriterlerinde geçen terimlerin tanımları şu şekildedir:

Bozulmuş açlık glikozu (BAG); Açlık kan glikozunun 100-126 mg/dl arasında olmasıdır. Bozulmuş glikoz toleransı (BGT); 75 gram glikoz ile yapılan oral glikoz tolerans testinin (OGTT) 2. saatinde kan glikozunun 140-200 mg/dl arasında olmasıdır. Diabetes mellitus; açlık kan glikozunun en az iki ölçümde 126 mg/dl ve üzerinde olması veya OGTT'nin 2.saatinde plazma glikozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması veya rastgele bakılan kan glikozunun 200 mg/dl ve üzerinde olmasıdır (85).

İnsülin direnci, hücre düzeyindeki insüline karşı olan direnci ifade eder. İnsülin direncini ölçmede en güvenilir kantitatif yöntem, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği olmasına rağmen, pratik olmaması nedeniyle daha sıklıkla “insülin direncinin değerlendirilmesinde homeostazis modeli” (HOMA-IR) indeksi kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün insülin direnci için belirlediği sayısal değerler; öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği kullanıldığında 25. persantilin

altındaki, HOMA-IR indeksi kullanıldığında ise 75. persantilin üzerindeki değerlerdir (87).

HOMA-IR = açlık kan şekeri (nmol/L) x açlık insülini (mIU/mL) / 22.5 şeklinde formüle edilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün MS tanısı için belirlediği dislipidemi; TG 150 mg/dl ve üzerinde olması ve/veya HDL-C'ün erkeklerde 35 mg/dl, kadınlarda 39 mg/dl'nin altında olması şeklindeki değerlerdir.

Hipertansiyon; kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması veya antihipertansif tedavi alıyor olmasıdır.

Santral obezite; bel-kalça çevresi oranının erkeklerde 0.90, kadınlarda 0.85'in üzerinde olmasıdır.

Mikroalbuminüri; 24 saatlik idrarda albumin düzeyinin 30 mg/gün üzerinde olmasıdır (85).

Metabolik sendromun diğer bir tanımı AKEP-ETP III tarafından yapılmış olup; aşağıda belirtilen kriterlerden 3 veya daha fazlasının olması MS tanısı için yeterlidir.

Kriterler;

1. Açlık plazma glikozu 110 mg/dl ve üzerinde olması
2. Kan basıncının 130/85 mmHg ve üzerinde olması veya antihipertansif tedavi alıyor olmak
3. Plazma trigliseriti 150 mg/dl ve üzerinde olması
4. Plazma HDL kolesterol erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl'nin altında olması
5. Bel çevresi: erkeklerde 102 cm ve kadınlarda 88 cm'nin üzerinde olması

DSÖ ve AKEP-ETP III haricinde ayrıca Amerikan Klinik Endokrinologları Derneği (AACE) tarafından da tanımlanmış ve kullanılan MS kriterleri de vardır. AACE kriterleri aşağıda verildiği gibidir (86).

AACE kriterleri:

Alttakilerin birinin pozitifliği

Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, polikistik over, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, akantozis nigrikans varlığı

Tip II diyabet, HT, kardiyovasküler hastalık aile öyküsü

Bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı

Beyaz ırk dışı etnik köken

Sedanter yaşam

40 yaşın üstü olmak

Erkeklerde bel çevresi 102 cm üstü

Kadınlarda bel çevresi 88 cm üstü

Ve alttakilerden ikisinin pozitifliği

Trigliserit 150 mg/dL üzeri

HDL-C erkeklerde 40 mg/dL altı olması

HDL-C kadınlarda 50 mg/dL altı olması

Kan basıncının 135/85 mmHg üstünde olması

Açlık kan şekeri 110-125 mg/dL arasında olması veya 2. saat tokluk kan şekerinin 140-200 mg/dL arasında olması

Bir başka MS tanımlaması da European Study Group of Insulin Resistance (EGIR) tarafından yapılmıştır ve kriterleri aşağıdaki şekilde sıralanmıştır (86).

EGIR kriterleri:

İnsülin klemp tekniğine göre hiperinsülinemi ve alttakilerden 2 veya daha fazlasının olması

Açlık plazma glikozunun 6.1 mmol/L üzerinde olması

Kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması

Trigliserid 2 mmol/L üzerinde olması

HDL-C 1 mmol/L altı olması

Erkeklerde bel çevresi 90 cm üstü

Kadınlarda bel çevresi 80 cm üstü

EGIR kriterleri insülin klemp tekniği kullanılarak elde edilmeleri dolayısıyla güvenilirliği yüksektir. Ancak insülin klemp tekniği pahalı, zahmetli ve deneyimli eleman gerektiren, bu sebeple de tarama çalışmalarında pratik kullanımı olmayan bir yöntemdir.

Çocukluk çağında metabolik sendrom tanımlaması, tanım için kullanılacak komponent ve kriterler için eşik değerler konusunda tartışmalar sürmektedir (88). Erişkinlerdeki ve çocuklardaki araştırmalar metabolik sendromla ilişkili kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi kronik hastalıkların önlenmesi için çocukluk çağında da metabolik sendrom tanımına ihtiyaç olduğunu, böylece metabolik sendromla birlikte olan obezite vakalarına daha doğru yaklaşılabilceğini desteklemektedir. Şimdiye kadar yayınlanan çocukluk çağı araştırmalarında DSÖ ve AKEP-ETP III kriterleri kombine edilerek kullanılmaktadır. AKEP-ETP III açlık kan şekerinin 110 mg/dL üzerinde olmasını tanı kriterleri arasında sayarken, DSÖ hiperinsülinizmi yeterli kabul etmektedir. Çocukluk çağı araştırmalarında bozulmuş açlık glikozu çok düşük oranda bulunurken, bozulmuş glikoz toleransı (Oral glikoz tolerans testi sırasında ikinci saatteki kan şekerinin ≥ 140 mg/dL olması) daha

yüksek oranda bulunmakta veya açlık glikozu normal olan vakalarda hiperinsülinizm saptanmaktadır (89-92). Bu durumda çocukluk çağında metabolik sendrom komponentleri arasında ya DSÖ önerisi olan hiperinsülinizmin kullanılması ya da bozulmuş açlık glikozu kriteri olarak Amerikan Diyabet birliğinin yeni önerilerindeki gibi açlık kan şekeri düzeyinin ≥ 100 mg/dL değeri kabul edilmesi önerilmektedir (88). Benzer sorun VKİ ve bel çevresinin kriter olarak kullanımı konusunda da vardır ve genel olarak VKİ kullanımı tercih edilmektedir. Çocukluk çağında metabolik sendromun klinik özellikleri büyük ölçüde erişkinlere benzerdir ve Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I. Çocukluk Çağında metabolik sendromun klinik özellikleri

- *Ailede diyabet, obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve/veya inme öyküsü
- *Annede gestasyonel diyabet öyküsü
- *Düşük doğum ağırlığı (çoğunlukla); doğum ağırlığı fazlalığı (daha seyrek)
- *Astım/allerjik rinit
- *Prematür pubarş
- *Kırmızı (yeni) ve beyaz (eski) stria
- *Adrenarşla birlikte obezite gelişmesi veya obezitenin ilerlemesi
- *İstirahatte azalmış enerji harcanması
- *İstirahatte yağ karbonhidrat oksidasyon hızında düşüklük
- *Akantozis nigrikans
- *Uzun boy/psödoakromegali
- *Adölesansla birlikte hirsutizm/polikistik over sendromu gelişimi
- *Adipomastia/jinekomasti
- *Akut pankreatit
- *Erken ateroskleroz
- *Hipertansiyon/ glomerulonefrit
- *Tip 2 diyabet

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda genellikle çalışma grubunun eşik değeri kullanılmıştır. AKEP-ETP III kriterleri çocukluk çağına adapte edilirken özellikle TG, HDL-C ve bel çevresi eşik değerlerinin erişkinden çok büyük farklılık teşkil edeceği unutulmamalıdır. Bu tartışmalar sonunda Cruz ve Goran (88) tarafından Amerika Birleşik Devletlerinde yaşayan çocuklardan elde edilmiş 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmaları çerçevesinde elde edilen eşik değerler önerilmiştir. Cruz ve Goran'ın önerdiği metabolik sendrom ölçütleri Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II. Çocuklarda ve adölesanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri ve eşik değerleri için öneriler

Risk Faktörü	Yaş (Yıl)	Erkek	Kadın
Yüksek Glikoz Açlık OGTT 2. saat	- -	≥ 100 mg/dL ≥ 140 mg/dL	≥ 100 mg/dL ≥ 140 mg/dL
Sistolik kan basıncı (mmHg)	8 12 15 17 Erişkin	112 119 125 133 ≥ 130	111 119 124 125 ≥ 130
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	8 12 15 17 Erişkin	73 77 79 83 ≥ 85	71 76 80 81 ≥ 85
Trigliserid (mg/dL)	12-15 16-19 AKEP-ETPIII	135 165 ≥ 150	170 168 ≥ 150
HDL-C (mg/dL)	6-8 9-11 12-15 16-19 AKEP-ETPIII	37 39 35 33 ≤ 35	37 38 36 37 ≤ 35
Bel çevresi (cm)	8 12 15 17 Erişkin	70.9 84.5 94.4 101 ≥ 102	70.4 81.9 89.8 97 ≥ 88

3.3 KAROTİS ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIĞI

Arterler, en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur, aterosklerotik lezyonun olduğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollejen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir. İntima media kalınlığı (İMK) intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, bağ dokusunu, düz kas hücrelerini ve plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (93).

İMK ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür (94). 1990'lı yıllarda ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterin sık olarak incelenmesinden dolayı İMK ölçümünde karotis arteri (KA-İMT) kullanılmaya başlanılmıştır (95). O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KA-İMK ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (96-99). KA-İMK'nın ultrason ile gösterilmesi intima ile mediyayı birbirinden ayıramaz. İMK'nın artışı intima ve media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (100,101). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.

KA-İMK ölçümü kalp ritminden etkilenmediğinden ilaç kesilmesine gerek duyulmadan yapılabilir. KA-İMK ölçümü diyastol sırasında, lümen çapının en dar, İMK'nın ise en geniş olduğu an yapılır (11). Sağlıklı bireylerde normal KA-İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir (102). KA-İMK yaşla ilişkilidir, yıl başına 0.01-0.02 mm artış gösterir (103). Bu nedenle yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre

ayarlanmış bir skala bulunmasa da genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır (102,103). KA-İMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (104).

KA-İMK yaygınlığı ve derecesi kardiyovasküler risk faktörleri ile, semptomatik koroner arter hastalığının (KAH) yaygınlığı ile ilişkili olup, KAH ve inme gelişme riskini belirlemektedir (96,105). Bir çok çalışmada KA-İMK ile KAH sıklığı arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Rotterdam çalışmasında 55 yaş üzerindeki 8000 vaka ortalama 2.7 yıl takip edilmiş ve KA-İMK'da 0.163 mm'lik bir artışın myokard infarktüsü (Mİ) görülme riskinde 1.43 oranında bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir (106). Diğer risk faktörlerinin de değerlendirildiği ikinci bir analizde Mİ riskinin 1.25 kat arttığı gösterilmiştir.

'Cardiovascular Health Study' çalışmasında kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir. İMK arttıkça yıllık inme ve koroner arter hastalığı insidansinin arttığı tespit edilmiştir (107). Diğer risk faktörlerinin de değerlendirildiği ikinci bir analizde ise mevcut risk artışının biraz azaldığı, ancak anlamlı kaldığı gösterilmiştir.

KA-İMK ile Mİ ilişkisini araştıran bir çalışmada bilinen inme ve koroner arter hastalığı olmayan 45-64 yaş arasındaki 15792 kişi 6 ila 9 yıl arasında takip edilmiştir. İMK ana karotis arter (AKA), internal karotis arter ve bifürkasyonun uzak duvarından alınmıştır. Çalışma sonunda KA-İMK ile KAH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki risk faktörlerine göre ayarlanma yapıldığında bir miktar azalsa da tamamen ortadan kalkmamıştır. Mİ'yi belirlemede AKA diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur (108).

4. HASTALAR VE YÖNTEM

4.1. HASTALAR

Bu çalışmaya 1995-2007 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında ALL tedavisi gördükten sonra iyileşen hastalar dahil edildi. Tedavi sonrası relapsı olan, kraniyal ışınlama alan, tedavi sonrasında tanı konulmuş herhangi bir kronik hastalığı (astım, tip I diyabet, v.b.) olan hastalar çalışma grubundan çıkarıldı.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik kurulundan 2008/039 sayılı onay alındı.

Çalışma için iki grup oluşturuldu.

Grup I: Geçmiş yıllarda ALL tedavisi görmüş ve iyileşmiş, tedavi aşamasında kraniyal ışınlama almamış, izleminde relaps gelişmemiş, kronik herhangi bir hastalığı olmayan 32 sağ kalan lösemi hastası alındı.

Grup II: Fiziksel herhangi bir şikayeti ve sistemik hastalığı olmayan 15 sağlıklı çocuk ve adölesan alındı.

Çalışmaya dahil edilen grup I ve II'deki kişiler evlerinden aranarak ya da kontrol amacıyla başvurdukları sırada bilgilendirilerek onayları alındı.

4.2. YÖNTEM

4.2.1 KAN ÖRNEKLERİNİN ALINIŞI VE HAZIRLANIŞI

İlk değerlendirmede hastaların yaşları, tanı anındaki yaşları, tanıdan sonra geçen süre, aldıkları tedavi rejimi, boy, kilo, kan basıncı ölçümleri yapılarak kaydedildi ve VKİ değerleri hesaplandı. Benzer şekilde kontrol grubundaki çocuk ve adölesanların da yaşları, boy, kilo, kan basıncı ölçümleri yapılarak kaydedildi ve VKİ değerleri hesaplandı. Tüm hastalardan ve kontrol grubu çocuklardan 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00-09:00 arası biyokimyasal tetkikler için brakıyal venden venöz kan

örnekleri alındı. Alınan örneklerde hastane biyokimya laboratuvarında rutin biyokimyasal metodlarla glikoz, trigliserid, HDL-C ölçümleri yapıldı.

4.2.2 BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN TAYİNİ

Çalışmada kullanılan parametrelerin birim ve normal değerleri AKEP-ETP III tarafından çocuk ve adölesanlar için verilmiş metabolik sendrom kriterlerine göre hesaplandı.

Hiperglisemi için;

Açlık kan şekeri değerinin >100 mg/dL olması,

Hipertrigliseridemi için;

TG seviyesinin >110 mg/ dL olması,

Düşük HDL-C için;

HDL-C seviyesinin <40 mg/dL olması kriter olarak alındı.

4.2.3 KAN BASINCI ÖLÇÜMLERİ

Çocukların kol boyuna uygun standart ERKA marka sfigmomanometre ile kan basıncı ölçümleri 10 dakikalık dinlenmeyi takiben 2 kez ölçülerek bu iki değerlerin ortalaması alındı.

Hipertansiyon için;

Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı ölçümleri boy ve cinse göre hazırlanmış tansiyon persantil eğrilerine işlendi ve hasta ve kontrol grubunun persantil yüzdeleri kıyaslandı. İstatistiksel değerlendirme sırasında persantil değerleri kodlanarak işlem yapıldı.

Sistolik ve diyastolik tansiyon persantilleri için % 0-50: 1; % 50-90: 2; % 90-95: 3; % 95-99: 4 olarak kodlandı.

4.2.4 VÜCUT KİTLE İNDEKSİ ÖLÇÜMLERİ

Çalışmaya katılan tüm çocuk ve adölesanların boyları ve kiloları ölçülerek kaydedildi. Vücut kitle indeksleri;

Vücut ağırlığı / Boy² değeri hesaplanarak bulundu.

Vücut kitle indeksi değerleri yaşa ve cinsiyete göre hesaplanmış persantil eğrilerine göre gruplandırılarak karşılaştırıldı. Buna göre vücut kitle indeksi % 0-3: 1; % 3-10: 2; % 10-25: 3; % 25-50: 4; % 50-75: 5; % 75-90: 6; % 90-95: 7; % 95-97: 8, %97 ve üstü: 9 olarak gruplandı.

4.2.5 KAROTİS ARTER İNTİMA MEDIA KALINLIĞI ÖLÇÜMLERİ (KA-İMK)

Yüksek rezolüsyonlu B-mode ultrasonografi Philips Sonos 5500 Renkli Doppler Ekokardiyografi cihazı ve doğrusal 7,5 MHz S12 transdüser ile çocuk kardiyoloji uzmanlığının son yılındaki uzmanlar tarafından yapıldı. Tüm çocuk ve adölesanlar başları hafif sola dönük vaziyette supin pozisyonda incelendi. Karotis arterin arka duvarının iki boyutlu görüntüleri karotis kökünden yaklaşık 20 mm aşağısından dikey olarak alındı. Görüntülenen iki parlak çizgi arasındaki KA-İMK oluşturan hipoekojenik alan ölçüldü. Diastol sonunda ölçülen en büyük 3 değerlerin ortalaması KA-İMK olarak alındı.

4.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilks testi ile araştırıldı. Veriler ortalama \pm std. sapma olarak gösterildi. Kategorik değişkenler ise % olarak verildi. Gruplar arasında ortancalar yönünden farkın anlamlılığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik karşılaştırmalar Ki-Kare veya Fisher'in Kesin testi kullanılarak yapıldı. Gruplar içinde karotis intima media

kalınlığı ile sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile, sıralanabilir değişkenler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişkinin olup olmadığı ise Spearman korelasyon testi ile araştırıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Araştırmaya 32 vaka, 15 kontrol olmak üzere yaşları 4 ile 19 arasında değişen toplam 47 olgu alındı. Olguların çalışma sırasındaki yaş ortalamaları 10.1 ± 4.1 idi. Kontrol grubundaki çocukların yaş ortalamaları 9.1 ± 4.60 idi. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzerdi ($p=0.544$). Vaka grubunda yer alan olguların ortalama tanı yaşları 5.8 ± 3.14 (yıl) olup tanı yaşı bu grupta 1 ile 12 yıl arasında değişmekteydi. Vaka grubunda 11 kız, 21 erkek; kontrol grubunda 9 kız, 6 erkek bulunmaktaydı. Gruplar içerisinde kız ve erkeklerin dağılımı da istatistiksel olarak homojen bir dağılım gösterdi ($p=0.098$). Tablo III'de gruplar arasında demografik özelliklerin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo III. Demografik Özellikler

	Vaka Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=15)	p
Yaş (yıl)	10.1 ± 4.1 (1 – 19)	9.1 ± 4.60 (1-16)	0.544
Cinsiyet			0.098
	<i>Kız</i>	11 (%34.4)	9 (%60.0)
	<i>Erkek</i>	21 (%65.6)	6 (%40.0)

Olguların 21'ine (%65.6) BFM-95, 11'ine (%34.4) ise modifiye ST Jude protokolü uygulanmıştı. Vaka grubu içerisinde tedaviden sonra geçen ortalama süre ise 26.8 ± 23.69 (ay) olarak tespit edildi. Vaka grubundaki hastaların genel özellikleri tablo IV'te gösterilmiştir.

Tablo IV. Hastaların Genel Özellikleri

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Tedavi bitimi sonrası geçen süre (ay)	Tedavi Protokolü
1	Erkek	6	6	BFM-95 ALL Protokolü
2	Kız	7.5	24	Modifiye St.Jude ALL protokolü
3	Erkek	6.5	12	BFM-95 Protokolü
4	Kız	5.5	12	BFM-95 ALL Protokolü
5	Erkek	8	22	BFM-95 ALL Protokolü
6	Kız	13.5	60	BFM-95 ALL Protokolü
7	Kız	12	36	BFM-95 ALL Protokolü
8	Kız	12	38	Modifiye St.Jude ALL protokolü
9	Kız	14	18	BFM-95 ALL Protokolü
10	Erkek	4	6	BFM-95 ALL Protokolü
11	Kız	7	24	BFM-95 ALL Protokolü
12	Erkek	12	24	BFM-95 ALL Protokolü
13	Kız	13	10	Modifiye St.Jude ALL protokolü
14	Erkek	7	12	Modifiye St.Jude ALL protokolü
15	Erkek	7	20	BFM-95 ALL Protokolü
16	Erkek	8	36	Modifiye St.Jude ALL protokolü
17	Erkek	12	36	Modifiye St.Jude ALL protokolü
18	Erkek	16	36	Modifiye St.Jude ALL protokolü
19	Kız	7	11	BFM-95 ALL Protokolü
20	Erkek	8	12	BFM-95 ALL Protokolü
21	Erkek	13	48	BFM-95 ALL Protokolü
22	Kız	5	11	BFM-95 ALL Protokolü
23	Kız	18	96	BFM-95 ALL Protokolü
24	Erkek	13	24	BFM-95 ALL Protokolü
25	Erkek	9	3	BFM-95 ALL Protokolü
26	Erkek	15	90	Modifiye St.Jude ALL protokolü
27	Erkek	7	12	Modifiye St.Jude ALL protokolü
28	Erkek	5	2	BFM-95 ALL Protokolü
29	Erkek	19	60	BFM-95 ALL Protokolü
30	Erkek	15	48	BFM-95 ALL Protokolü
31	Kız	13	4	Modifiye St.Jude ALL protokolü
32	Erkek	5	6	Modifiye St.Jude ALL protokolü

BFM: Berlin-Frankfurt-Münster; ALL: Akut lenfoblastik lösemi

BFM-95 protokolünün indüksiyon fazında protokol I içinde: Prednisolon 60 mg/m², vinkristin 1,5 mg/m², daunorubisin 30 mg/m², asparaginaz 10000 Ü/m², siklofosfamid 1000 mg/m², MESNA 400 mg/m², sitozin arabinosid 75 mg/m², merkaptopürin 60 mg/m², intratekal metotreksat, sitozin arabinosid, prednisolon verilmektedir. Konsolidasyon fazında protokol M içinde: merkaptopürin 25 mg/m², metotreksei 5 gr/m², kalsiyum lökovorin 15 mg/m², intratekal metotreksat, sitozin arabinosid, prednisolon verilmektedir. Protokol II içinde: deksametazon 10 mg/m², vinkristin 1,5 mg/m², doksorubisin 30 mg/m², asparaginaz 10000 Ü/m², siklofosfamid 1000 mg/m², MESNA 400 mg/m², sitozin arabinosid 75 mg/m²,

tioguanin 60 mg/m² verilmektedir. İdame protokolünde ise 104 hafta süreyle (erkek hastalara 156 hafta) metotreksat 20/mg/m²/hafta ve merkaptopürin 50 mg/m² verilir.

St Jude protokolünün indüksiyon fazında: Prednisone 20-10-2 mg/kg, vinkristin 1,5 mg/m², daunorubisin 25 mg/m², asparaginaz 10000 Ü/m², daunorubisin 30 mg/m², asparaginaz 10000 Ü/m², etoposid 300 mg/m², sitozin arabinosid 300 mg/m², intratekal metotreksat, sitozin arabinosid, prednisone verilmektedir. Konsolidasyon fazında metotreksat 2 gr/m², 6-merkaptopürin 75 mg/m² ve intratekal metotreksat, sitozin arabinosid, prednisolon verilmektedir. İdame protokolü içinde hastalara 120 hafta süreyle merkaptopürin 50mg/m², metotreksat 20mg/m², prednison ve intratekal metotreksat, sitozin arabinosid, prednisolon verilmektedir.

Vaka grubundaki hastaların boy ortalamaları 134.6 ± 21.6 (cm) ve kontrol grubundaki çocukların boy ortalamaları 131.1 ± 27.43 (cm) idi. Gruplar arasında boy ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.891$). Olgular boy uzunluklarına göre yüzdeliğe ayrıldığında da gruplar arasında yüzdelik dağılımların da istatistiksel olarak benzer dağılım gösterdiği görüldü ($p=0.065$). Vaka grubundaki hastaların kilo ortalamaları 35.9 ± 18.2 (kg) ve kontrol grubundaki çocukların kilo ortalamaları 32.8 ± 16.5 (kg) idi. Gruplar arasında kilo ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.584$). Olgular vücut ağırlıklarına göre yüzdeliğe ayrıldığında da gruplar arasında yüzdelik dağılımların da istatistiksel olarak benzer dağılım gösterdiği görüldü ($p=0.269$). Vaka grubundaki olguların VKİ ortalaması 19.12 ± 4.87 ve kontrol grubundaki çocukların VKİ ortalaması 17.77 ± 3.08 idi. Gruplar arasında vücut kitle indeksi ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.600$). Olgular VKİ'ne göre yüzdeliğe ayrıldığında da gruplar arasında yüzdelik dağılımların da istatistiksel olarak benzer dağılım gösterdiği görüldü ($p=0.683$). Tablo V'de antropometrik özellikler yönünden gruplar arasındaki dağılımlar incelendi.

Tablo V. Antropometrik Özelliklerin Gruplar Arasında Dağılımı

	Vaka Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=15)	p
Boy	134.6 ± 21.63	131.1 ± 27.43	0.891
Boy Persantili			0.065
0-3	4 (%12.5)	-	
3-10	4 (%12.5)	-	
10-25	8 (%25.0)	3 (%20.0)	
25-50	7 (%21.9)	3 (%20.0)	
50-75	5 (%15.6)	6 (%40.0)	
75-90	2 (%6.3)	3 (%20.0)	
90-97	2 (%6.3)	-	
Kilo	35.9 ± 18.20	32.8 ± 16.51	0.584
Kilo Persantili			0.269
0-3	2 (%6.3)	-	
3-10	4 (%12.5)	1 (%6.7)	
10-25	7 (%21.9)	3 (%20.0)	
25-50	6 (%18.8)	6 (%40.0)	
50-75	6 (%18.8)	4 (%26.7)	
75-90	2 (%6.3)	-	
90-97	1 (%3.1)	1 (%6.7)	
97-100	4 (%12.5)	-	
VKİ	19.12 ± 4.87	17.77 ± 3.08	0.600
VKİ Persantili			0.683
0-3	1 (%3.1)	1 (%6.7)	
3-10	3 (%9.4)	1 (%6.7)	
10-25	4 (%12.5)	1 (%6.7)	
25-50	6 (%18.8)	6 (%40.0)	
50-75	6 (%18.8)	2 (%13.3)	
75-90	4 (%12.5)	2 (%13.3)	
90-95	4 (%12.5)	2 (%13.3)	
95-97	1 (%3.1)	-	
97-100	3 (%9.4)	-	

VKİ: Vücut kitle indeksi

Sistolik tansiyon düzeyleri ortalaması vaka grubunda 103.9 ± 13.06 (mmHg), kontrol grubunda 88.3 ± 8.99 (mmHg) idi. Sistolik tansiyon düzeyi ortalamaları incelendiğinde vaka grubunun, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek sistolik tansiyon düzeyine sahip olduğu görüldü (p<0.001). Sistolik tansiyon

yüzdelerle değeri dağılımları göz önüne alındığında ise kontrol grubunun ortanca yüzdelerle değeri 0-50 arasında yer alırken, vaka grubunun ortanca sistolik tansiyon yüzdesi 50-90 arasında olup kontrol grubuna göre yine istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek yüzdelerle değere sahip olduğu görüldü ($p<0.001$).

Diastolik tansiyon düzeyleri ortalaması vaka grubunda 65.8 ± 10.33 (mmHg), kontrol grubunda 88.3 ± 8.99 (mmHg) idi. Vaka grubunun kontrol grubuna göre diastolik tansiyon düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Diastolik tansiyon yüzdelerle değeri dağılımları göz önüne alındığında ise kontrol grubunun ortanca yüzdelerle değeri 0-50 arasında yer alırken, vaka grubunun ortanca sistolik tansiyon yüzdesi 50-90 arasında olup, kontrol grubuna göre yine istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek yüzdelerle değere sahip olduğu görüldü ($p<0.001$).

Trigliserid düzeyi ortalaması vaka grubunda 94.1 ± 51.1 (mg/dL), kontrol grubunda 104.0 ± 54.72 (mg/dL) olarak ölçüldü. Gruplar arasında TG düzeyi ortalamaları istatistiksel olarak benzer idi ($p=0,386$). Vaka grubunda 10 olguda, kontrol grubunda 5 olguda TG düzeyleri yüksek saptandı. Vaka ve kontrol grupları içerisinde trigliserid düzeyi yüksek olan olguların sıklıkları da istatistiksel olarak benzer idi ($p=1.000$).

HDL-C düzeyi ortalaması vaka grubunda 46.6 ± 8.78 (mg/dL), kontrol grubunda 48.0 ± 13.69 (mg/dL) ölçüldü. Gruplar arasında HDL-C düzeyi ortalamaları istatistiksel olarak benzer idi ($p=0.478$). Vaka grubunda 7 olguda, kontrol grubunda 4 olguda HDL-C düzeyi düşük tesbit edildi. Gruplar karşılaştırıldığında HDL-C düzeyi düşük olan olguların sıklıkları da istatistiksel olarak benzer idi ($p=0.725$).

Ortalama kan şekeri değerleri vaka grubunda 94.8 ± 13.34 (mg/dL), kontrol grubunda 85.2 ± 8.11 (mg/dL) olarak ölçüldü. Vaka grubunda 9 olguda, kontrol grubunda 1 olguda glikoz düzeyi > 100 mg/dL olarak bulundu. Gruplar arasında glikoz düzeyi ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0.007$). Buna karşın, vaka ve kontrol grupları içerisinde glikoz düzeyi normal olmayan olguların sıklıkları istatistiksel olarak benzer idi ($p=0.135$).

Karotis arter intima media kalınlıklarının ortalaması vaka grubunda 0.041 ± 0.024 (mm), kontrol grubunda 0.033 ± 0.007 (mm) ölçüldü. Gruplar arasında karotis intima media kalınlığı ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.064$). Tablo VI'da gruplar arasında klinik özelliklerin dağılımları yönünden ortaya çıkan farklılıkların anlamlılıkları incelendi.

Tablo VI. Klinik Özelliklerin Gruplar Arasında Dağılımı

		Vaka Grubu (n=32)	Kontrol Grubu (n=15)	p
Sistolik Tansiyon		103.9 ± 13.06	88.3 ± 8.99	<0.001
Sistolik Tansiyon	<i>0-50</i>	15 (%46.9)	15 (%100)	<0.001
Persantili	<i>50-90</i>	14 (%43.8)	-	
	<i>90-95</i>	1 (%3.1)	-	
	<i>95-99</i>	2 (%6.2)	-	
Diastolik Tansiyon		65,8 ± 10,33	54,0 ± 8.90	<0.001
Diastolik Tansiyon	<i>0-50</i>	14 (%43.8)	14 (%93.3)	<0.001
Persantili	<i>50-90</i>	14 (%43.8)	1 (%6.7)	
	<i>90-95</i>	2 (%6.3)	-	
	<i>95-99</i>	2 (%6.3)	-	
Trigliserid		94,1 ± 51,15	104.0 ± 54.72	0.386
Trigliserid Düzeyi	<i><110</i>	22 (%68.8)	10 (%66.7)	1.000
	<i>>110</i>	10 (%31.3)	5 (%33.3)	
HDL		46,6 ± 8.78	48,0 ± 13,69	0.478
HDL -C Düzeyi	<i><40</i>	7 (%21.9)	4 (%26.7)	0.725
	<i>>40</i>	25 (%78.1)	11 (%73.3)	
Glikoz		94,8 ± 13.34	85.2 ± 8.11	0.007
Glikoz Düzeyi	<i><100</i>	23 (%71.9)	14 (%93.3)	0.135
	<i>>100</i>	9 (%28.1)	1 (%6.7)	
KA-IMK		0.041 ± 0.024	0.033 ± 0.007	0.064

Vaka grubu içerisinde kilo persentili arttıkça karotis intima media kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğu görüldü (r=0.412 ve p=0.019). Vücut kitle indeksi arttıkça karotis intima media kalınlığında da istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğu görüldü (r=0.478 ve p=0.006). Vücut kitle indeksi persentili arttıkça karotis intima media kalınlığında da istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğu görüldü (r=0.423 ve p=0.016).

Kontrol grubu içerisinde ise yaş ilerledikçe karotis intima media kalınlığında da istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğu görüldü ($r=0.625$ ve $p=0.013$). Boy arttıkça karotis intima media kalınlığında da istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğu görüldü ($r=0.662$ ve $p=0.007$). Kilo arttıkça karotis intima media kalınlığında da istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğu görüldü ($r=0.551$ ve $p=0.033$). Sistolik tansiyon düzeyi arttıkça karotis intima media kalınlığında da istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğu görüldü ($r=0.920$ ve $p<0.001$). Diyastolik tansiyon düzeyi arttıkça karotis intima media kalınlığında da istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğu görüldü ($r=0.688$ ve $p=0.005$).

Tablo VII'de gruplar içerisinde sürekli ve sıralanabilir değişkenlerle karotis intima media kalınlıkları arasındaki doğrusal ilişkinin anlamlılığı incelendi.

Tablo VII. Karotis İntima Media Kalınlığı İle Sürekli ve Sıralanabilir Değişkenler Arasındaki İlişki Katsayıları ve Anlamlılık Düzeyleri

	Vaka Grubu		Kontrol Grubu	
	<i>İlişki Katsayısı</i>	<i>p</i>	<i>İlişki Katsayısı</i>	<i>p</i>
Yaş	-0,117	0,522	0,625	0,013
Tam Yaşı	-0,162	0,376	-	-
Tedavi Sonrası Geçen Süre	-0,075	0,683	-	-
Boy	-0,142	0,438	0,662	0,007
Boy Persantili	0,037	0,842	-0,048	0,866
Kilo	0,091	0,619	0,551	0,033
Kilo Persantili	0,412	0,019	0,330	0,229
VKİ	0,478	0,006	0,484	0,067
VKİ Persantili	0,423	0,016	0,485	0,067
Sistolik Tansiyon	0,071	0,700	0,920	<0,001
Sistolik T. Percentili	0,283	0,116	-	-
Diastolik Tansiyon	0,048	0,794	0,688	0,005
Diastolik T. Persantili	0,325	0,069	0,433	0,107
Glukoz	0,169	0,355	0,219	0,432
Trigliserid	-0,079	0,669	0,157	0,577
HDL-C	-0,066	0,719	0,130	0,644

VKİ: vücut kitle indeksi, HDL-C: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

Vaka grubu içerisinde kızlar ile erkekler arasında KA-İMK ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.411$). Vaka grubu içerisinde glikoz düzeyi normal olanlarla glikoz düzeyi normal olmayanlar arasında KA-İMK ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.509$). Vaka grubu içerisinde trigliserid düzeyi normal olanlarla trigliserid düzeyi normal olmayanlar arasında KA-İMK ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.857$). Vaka grubu içerisinde HDL-C düzeyi normal olanlarla HDL-C düzeyi normal olmayanlar arasında KA-İMK ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.688$).

Kontrol grubu içerisinde kızlar ile erkekler arasında karotis intima media kalınlığı ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi

(p=0.776). Kontrol grubu içerisinde glikoz düzeyi normal olanlarla glikoz düzeyi normal olmayanlar arasında karotis intima media kalınlığı ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0.667). Kontrol grubu içerisinde trigliserid düzeyi normal olanlarla trigliserid düzeyi normal olmayanlar arasında karotis intima media kalınlığı ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0.206). Kontrol grubu içerisinde HDL düzeyi normal olanlarla HDL düzeyi normal olmayanlar arasında karotis intima media kalınlığı ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p=0.489).

Tablo VIII'de gruplar içinde nominal özellikler yönünden KA-İMK yönünden yapılan değerlendirmeler gösterilmiştir.

Tablo VIII. Gruplar İçinde Nominal Özellikler Yönünden Karotis İntima media Kalınlığının Dağılımı

	Vaka Grubu		<i>p</i>	Kontrol Grubu		<i>p</i>
	<i>Ortalama ± Std.Sapma</i>			<i>Ortalama ± Std.Sapma</i>		
Cinsiyet						
<i>Kız</i>	n=11	0.035 ± 0.005	0.411	n=9	0.032 ± 0.006	0.776
<i>Erkek</i>	n=21	0.044 ± 0.029		n=6	0.034 ± 0.010	
AKŞ						
<i>Normal</i>	n=21	0.037 ± 0.007	0.509	n=14	0.037 ± 0.007	0.667
<i>Normal Değil</i>	n=9	0.049 ± 0.044		n=1	0.049 ± 0.044	
Trigliserid						
<i>Normal</i>	n=22	0.042 ± 0.028	0.857	n=10	0.031 ± 0.005	0.206
<i>Normal Değil</i>	n=10	0.038 ± 0.007		n=5	0.037 ± 0.010	
HDL-C						
<i>Normal</i>	n=25	0.042 ± 0.027	0.688	n=11	0.032 ± 0.006	0.489
<i>Normal Değil</i>	n=7	0.037 ± 0.004		n=4	0.035 ± 0.010	

Vaka grubundaki BFM-95 protokolü ve Modifiye St Jude protokolü alan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldı. Farklı iki protokol uygulanan hastaların demografik özelliklerinin dağılımı Tablo IX'da gösterilmiştir. Demografik özellikler açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık tesbit edilmedi.

Tablo IX. Çalışma Grubu İçerisinde Protokol Türleri Arasında Demografik Özelliklerin Dağılımı

Değişkenler	St jude (n=11)	BFM (n=21)	p
Yaş	10.5 ± 3.71	9.9 ± 4.44	0.696
Cinsiyet			1.000
	<i>Kız</i>	4 (%36.4)	7 (%33.3)
	<i>Erkek</i>	7 (%63.6)	14 (%66.7)
Tam yaş	5.8 ± 3.16	5.8 ± 3.21	0.998
Tedavi sonrası geçen süre	27.6 ± 24.59	26.4 ± 23.82	0.876
Boy	137.5 ± 21.67	133.0 ± 21.98	0.506
Boy persantili *	3 (1 – 6)	4 (1 – 7)	0.725
Kilo	38,0 ±16,01	34.9 ± 19.54	0.481
Kilo persantili *	5 (1 – 8)	4 (1 – 8)	0.845
VKİ	19.3 ± 4.86	19.0 ± 4.99	0.725
VKİ persantili*	5 (1 – 8)	5 (2 – 8)	0.755

VKİ: vücut kitle indeksi

** Veriler ortanca (minimum - maksimum) olarak gösterildi.*

Öncelikle iki protokol arasında glikoz yüksekliği, TG yüksekliği ve HDL-C düşüklüğüne ilişkin oranlar yönünden farkın anlamlılığı incelendi. Mann Whitney U testine göre yine gruplar arasında bütün nümerik özellikler yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Tablo X'da gruplar arası glikoz, TG, HDL-C, KA-İMK değerlerinin anormalliklerinin anlamlılığı değerlendirilmiştir

Tablo X. Çalışma Grubu İçerisinde Protokol Türleri Arasında Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	St Jude (n=11)	BFM-95 (n=21)	p
Sistolik tansiyon	109.5 ± 14.60	100.9 ± 11.47	0,088
Sistolik tansiyon persantili*	2 (1 – 4)	2 (1 – 3)	0.667
Diastolik tansiyon	71.4 ± 8.97	62.8 ± 9.95	0.042
Diastolik tansiyon persantili*	2 (1 – 4)	1 (1 – 3)	0.104
Trigliserid	92.1 ± 42.10	95.1 ± 56.26	0.815
Trigliserid anormalliği	3 (%27.3)	7 (%33.3)	1,000
HDL-C	45.8 ± 9.43	47.0 ± 8.63	0.639
HDL-C anormalliği	3 (%27.3)	4 (%19.0)	0.667
Glikoz	97.6 ± 10.87	93.4 ± 14.50	0.238
Glikoz anormalliği	4 (%36.4)	5 (%23.8)	0.681
KA-IMK	0.05 ± 0.039	0.04 ± 0.008	0.113

BFM-95: Berlin Frankfurt münster protokolü, HDL-C: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, KA-IMT: karotis arter intima media kalınlığı

** Veriler ortanca (minimum - maksimum) olarak gösterildi.*

TARTIŞMA

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi sonrası sağkalım oranları günümüzde artık % 80-85'lere ulaşmıştır (1,2). Tedavi sonrası sağ kalan çocuk ve adölesanların sayısı arttıkça, tedaviye bağlı geç yan etkileri araştırmaya ve ortaya koymaya yönelik çalışmalar da artmıştır. Bilinen odur ki, yan etkileri çok fazla sistemi ilgilendiren kemoterapi ilaçlarının kullanılması, tedavi süresinin 2-3 yıl gibi uzun olması, pek çok sistem üzerine değişik derecelerde istenmeyen etkinin oluşmasına neden olmaktadır. Sağ kalan hastalar üzerinde yapılan incelemeler ve takipte ortaya çıkan sorunlar değerlendirildiğinde, bu kişilerin obeziteye ve bunun sonucu olarak da kardiyovasküler hastalıklara daha erken yaşta yakalanma riski taşıdıkları ortaya çıkmıştır. Kourti ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada sağ kalan ALL hastası 52 çocuk ve adölesanda kardiyovasküler geç yan etkileri değerlendirebilmek amacıyla metabolik sendrom kriterlerinin varlığı araştırılmıştır. Çalışmada ortalama yaşları 15.2 olan 29 erkek ve 23 kız sağ kalan, kraniyal ışınlama almamış ALL hastası, tedavi bitiminden ortalama 37 ay sonra incelendiğinde, 25'inin (%48) kilolu, 3'ünün (%5.76) obez, bunlardan birinin de aşırı obez olduğu saptanmıştır. Çalışmaya alınanların 3'ünde (%5.76) metabolik sendrom kriterlerinden 3'ünün varolduğu, 29'unun da (%55.7) en az bir metabolik sendrom risk faktörüne sahip olduğu belirlenmiştir.

Sağ kalan ALL'li çocuk ve adölesanlardaki kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine yönelik yapılmış pek çok çalışma literatürde bulunmaktadır. Bu çalışmaların pek çoğu retrospektif kesitsel çalışma olup, sağ kalan lösemi hastalarının kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık açısından metabolik sendrom kriterlerini taşıyıp taşımadıklarını, veya kaçını taşıdıklarını ortaya koyan çalışmalardır. Şu ana kadar ne ülkemizde ne de diğer ülkelerde sağ kalan kraniyal

ışınlama almamış çocuk ve adölesan yaştaki ALL hastalarının kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili risk faktörlerini değerlendirmede kontrol grubu içeren karşılaştırmalı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmamızda biz, daha önceki yıllarda kliniğimizde ALL tanısı almış ve tedavi görererek iyileşmiş, kraniyal ışınlama almamış, relaps gelişmemiş hastalarımızdaki metabolik sendrom kriterlerinin varlığını sağlıklı çocuklarla kıyaslayarak değerlendirdik. Bunun yanında da erken ateroskleroz gelişimi için bir belirleyici faktör olarak değerlendirilen KA-İMK ölçerek, sağ kalan lösemili hastalarımızın değerlerini benzer yaş grubundaki ve aynı bölgede yaşayan sağlıklı çocuk ve adölesanların değerleri ile kıyasladık.

Oeffinger ve arkadaşlarının (55) 2003 yılında yaptıkları çalışmada ALL tedavisi görmüş çocuklar, erken yağlanma açısından benzer sosyodemografik özellikleri göstermeleri nedeniyle sağlıklı kardeşleriyle kıyaslanarak incelenmiştir. Çalışmaya 1765 sağ kalan yetişkin ALL hastası ve 2565 sağlıklı yetişkin kardeş alınmış ve ≥ 20 Gy kraniyal ışınlama alan bireylerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde obeziteye yatkınlığın olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$). Aynı çalışmada 0-4 yaş arasında tanı alarak, tedavide ≥ 20 Gy kraniyal ışınlama görmüş kız hastalarda en yüksek obezite prevalansı olduğu gösterilmiştir ($p < 0.001$). Bu çalışmada 10-19 Gy kraniyal ışınlama alan ve sadece kemoterapi gören hastalarda ise obezite yatkınlığının olmadığı gösterilmiştir. 0-4 yaş arasında tedavi gören özellikle kız hastalarda obeziteye yatkınlık olması, yaşa bağlı ve kraniyal ışınlamanın indüklediği hipotalamo-hipofizer aks hasarının sonucu olarak ortaya çıkan leptin insensitivitesinin ya da büyüme hormonu eksikliğinin klinik görünümü olarak değerlendirilmiştir. Uzmanlar kız hastaların yaşa bağlı kraniyal ışınlamadan

daha çok etkilenmelerini de, kızların beyin gelişimlerinin erken çocuklukta erkeklerden daha hızlı olmasıyla açıklamaktadırlar (109).

Talvensaari ve arkadaşları (7) çocukluk çağında kanser tedavisi almış, yaşları 10.5 ile 31.2 arasında değişen tanıdan sonra ortalama 12.6 yıl geçmiş olan, sağ kalan 50 hasta ile yaşları ve cinsiyetleri uyan 50 sağlıklı kontrolü metabolik sendrom kriterlerinin varlığı açısından değerlendirmişlerdir. Bu değerlendirmede kanser tedavisi almış hastalarda kontrol grubuna göre açlık kan şekeri, insülin, vücut ağırlığı ve yağlarının istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış olduğu, HDL-C seviyesinin de azalmış olduğu gösterilmiştir. Yüksek riskli grup olarak nitelenen obezite, hiperinsülinemi ve düşük HDL-C görülen 8 hastada (%16) spontan BH salınımının azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu hastalardan 4'ünün kraniyal ışınlama alan hastalar olduğu belirlenmiştir. Geriye kalan 4 hastanın sadece kemoterapi alan hastalar olmasından yola çıkarak, tedavide kullanılan kemoterapötik ilaçların karaciğer üzerine olan toksik etkisinin metabolik sendrom gelişiminde payı olduğu söylenebilir.

Oeffinger ve arkadaşlarının (110) 2001 yılında yaptıkları 26 sağ kalan lösemi hastasından oluşan çalışmada 10 hasta kraniyal ışınlama almıştı. Çalışma grubundaki hastalardan 16'sında en az bir metabolik sendrom kriteri, 7'sinde de ikiden fazla metabolik sendrom kriteri bulundu. Çalışmada kraniyal ışınlama alan hastaların VKİ, LDL-C ve TG değerlerinin ışın almayanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek olduğu tesbit edildi. Bu çalışmada ölçülen KA-İMK değerlerinin kraniyal ışınlama alan ve almayanlar karşılaştırıldığında aralarında fark olmadığı gibi, hem yüksek bulunan metabolik sendrom kriterleriyle (VKİ, LDL-C, TG) hem de normal bulunan metabolik sendrom kriterleriyle (sistolik ve diyastolik tansiyon, HDL-C, insülin) KA-İMK arasında korelasyon olmadığı tesbit edildi. Bizim

çalışmamızda KA-İMK değerlerinin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmasında iki grup arasında fark saptanmadı.

Gurney ve arkadaşları (111) ortalama 25 yıl önce ALL tedavisi olarak iyileşen yaş ortalaması 30 olan 70 hasta ve 730 sağlıklı kontrolün karşılaştırdıklarında, metabolik sendrom prevalansında fark saptamazken, kraniyal ışınlama alan hastalar ışın almamış hastalarla karşılaştırıldığında 2 veya daha fazla metabolik sendrom kriterini taşıdıkları görülmüştür. Hasta grubunun %64'ünde, kraniyal ışınlama alan hastaların da %85'inde tedavisiz BH eksikliği olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar BH eksikliği ile kraniyal ışın alma arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamıza ortalama yaşları 10.1 ± 4.1 olan sağ kalan 32 ALL hastası ile ortalama yaşları 9.1 ± 4.6 olan 15 sağlıklı çocuk ve adölesan katıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalar ALL nedeniyle ve sadece kemoterapi ile takip edilmişti. Hastalarımızın hiçbirinin kraniyal ışınlama almamış olması metabolik sendrom kriterlerinin gelişmesine neden olabilecek BH eksikliği ihtimalini ortadan kaldırmaktaydı.

Kourti ve arkadaşlarının (1) çalışmasında ALL tedavisinden sonraki yıllarda sağ kalan ALL hastalarının kilolu olma eğiliminde oldukları ancak obezite sıklığının toplumdakinden fazla olmadığı gösterilmiştir. Kourti ve arkadaşları bu sonucu çalışma grubundaki hastaların hiçbirinin kraniyal ışınlama almamasının sonucu olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim hastalarımızda da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında VKİ değerlerinde farklılık olmadığı görülmüştür. Ayrıca çalışmaya alınan hasta grubunun hiçbirinin kraniyal ışınlama almayan hastalardan oluşması da, obezite sıklığının kontrol grubundaki çocuklardan farklı olmamasını açıklayabilir.

Nysom ve arkadaşlarının (10) yaptığı 95 sağ kalan ALL hastasında yapılan çalışmada, tanı, tedavi bitimi ve tedavi bitiminden ortalama 11 yıl sonraki VKİ

ölçümleri değerlendirilerek 463 kişilik bölgesel kontrol grubunun değerleriyle kıyaslanmış. Takipte hastaların ve kontrol grubundaki kişilerin VKİ değerlerinde anlamlı değişikliklerin olmadığı, ancak hasta grubundaki kişilerde vücut yağ oranının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. Yaşa ve cinse göre uyarlandığında total vücut yağlanmasındaki artışın kraniyal ışınlama ve büyüme hormonu eksikliği ile ilişkili, antrasiklinlerin ve steroidlerin kümülatif dozları ve tipleri ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir. Farklı bir açıdan değerlendirildiğinde, Nysom ve arkadaşlarının çalışmasından çıkarılan vücut yağlanmasındaki artışta kullanılan steroid dozu ve cinsi ve antrasiklin kullanımının rolünün olmaması da, bizim çalışmamızdaki obezite prevalansının kontrol grubundan farklılık göstermemesini açıklayabilir.

Chow ve arkadaşlarının (112) 165 lösemi hastasında yaptığı çalışmada sadece kemoterapi alan ALL hastalarında VKİ Z-skorunun tedavi sonunda hastaların %17'sinde yükseldiği, bu yüksekliğin tedavi bitiminden sonraki 2-3 yıl süreyle bile devam ettiği gösterilmiştir. Aynı şekilde hastaların %15.3'ünde tedavi sonunda başlangıca göre arteriyel tansiyon değerlerinde de yükselme olduğu ve yüksekliğin 2-3 yıl devam ettiği gösterilmiştir. Yapılan analizlerde hipertansiyon ve artmış VKİ-z skorunun kullanılan steroid dozu ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında hasta grubunda hem sistolik hem diyastolik tansiyonların ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p < 0.001$). Bu yükseklik Chow ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Bir diğer dikkat çekici konu da bizim hastalarımızda tedaviden sonra geçen ortalama sürenin 26.8 ± 23.6 ay gibi kısa bir süre olmasıdır. Bu süre Chow ve arkadaşlarının bulgularına göre

değerlendirildiğinde, hastalarımızdaki sistolik ve diyastolik hipertansiyon varlığını tedavinin artık etkisi şeklinde açıklayabiliriz.

Link ve arkadaşlarının (113) yaptıkları bir çalışmada, kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görmüş, tedavi sonrasında ortalama 16.7 yıl geçmiş, sağ kalan 19-32 yaş arasındaki 44 genç erişkin ALL hastası kardiyovasküler risk faktörleri ve KA-İMK açısından 45 sağlıklı erişkinle kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada sağ kalan ALL hastaları kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında hasta grubunda insülin, kan şekeri, LDL-C, TG, fibrinojen, Apoprotein B ve leptin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Hasta grubunda HDL-C ve apoprotein A1 seviyelerinin de kontrol grubuna göre belirgin düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmadaki hastaların sistolik tansiyon değerleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek olmasına rağmen, diyastolik tansiyonlar açısından hastalar ve kontroller arasında fark saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grubunun hem ana karotis arterden hemde sağlı sollu internal karotis arterlerden ölçülen KA-İMK arasında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda, Link ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yüksek sistolik tansiyon değerleri, yüksek açlık kan şekeri değerleri saptanmıştır. Link ve ark çalışmasına benzer şekilde hasta ve kontrol gruplarımızın KA-İMK arasında da farklılık tesbit edilememiştir.

Ülkemizde Ağırbaşı ve arkadaşlarının(114) 2005 yılında sağlıklı görünen 10-17 yaş arası 1385 çocukta gerçekleştirdikleri metabolik sendrom tarama çalışmasında kilolu veya obez olma oranı % 4.9, düşük HDL-C veya yüksek TG seviyesine sahip olma oranı % 29.2, sistolik veya diyastolik tansiyonun yaşa, cinse ve boya uyan 95. persantilin üzerinde olma oranı % 15.7 olarak bulunmuştur. Türk çocukları arasında metabolik sendrom kriterlerinden yüksek tansiyon, yüksek TG ve düşük HDL-C seviyelerinin daha sık olduğu tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızın

sonunda sadece kemoterapi almış olan hastalarımızda bile metabolik sendrom risk faktörlerinin var olduğunu gösterdik. Artmış açlık kan şekeri, artmış sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri varlığı hastalarımızın kardiyovasküler hastalıklar açısından risk taşıdıklarını ortaya çıkardı. Ancak Ağırbaşı ve arkadaşlarının (114) yaptıkları çalışmanın sonuçları göz önüne alındığında, hasta grubumuzdaki yüksek sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinin genel Türk toplumuna benzediğini düşünebiliriz. Ateroskerozu göstermede yararlı bir parametre olarak değerlendirilen KA-İMK'nın da sağ kalan hastalarda sağlıklı çocuk ve adölesanlardan farklılık arzetmediğini gördük.

Çalışmamızda yer alan hastaların iki farklı tedavi protokolüyle izlenmiş olmaları nedeniyle sonuçları tedavi protokollerine göre de istatistiksel olarak karşılaştırdık. Ancak iki tedavi protokolü arasında hem demografik özellikler hem de glikoz yüksekliği, TG yüksekliği, HDL-C düşüklüğü, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri ve KA-İMK ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi.

Sonuç olarak, ALL tedavisi görmüş tüm hastalar kraniyal ışınlama alma ve almama durumlarına bakılmaksızın; metabolik sendrom açısından değerlendirilmeli ve risk faktörleri tesbit edilen hastalar yakından takip edilmelidir.

SONUÇLAR

I. Çalışmaya dahil edilen 32 hasta ve 15 çocuktan oluşan kontrol grubu arasında metabolik sendrom kriterleri açısından yapılan değerlendirmede vücut kitle indeksi ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

II. Çalışmaya dahil edilen 32 hasta ve 15 çocuktan oluşan kontrol grubu arasında glikoz yüksekliği, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

III. Çalışmaya dahil edilen 32 hasta ve 15 çocuktan oluşan kontrol grubu arasında TG yüksekliği, HDL-C düşüklüğü, KA-İMK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

IV. Hasta grubu kendi içinde almış oldukları BFM-95 ve Modifiye St Jude protokollerine göre glikoz, TG yüksekliği, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, HDL-C düşüklüğü, KA-İMK açısından karşılaştırıldığında iki protokol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi.

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde tanı alan ve tedavi gören sağ kalan akut lenfoblastik lösemi hastalarının, tedavi bitiminden sonraki yıllarda metabolik sendrom kriterleri ve karotis arter intima media kalınlığı açısından sağlıklı çocuk ve adölesanlarla karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmaya 1995–2007 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında akut lenfoblastik lösemi tedavisi gördükten sonra iyileşen 32 hasta ile, fiziksel herhangi bir şikayeti ve sistemik hastalığı olmayan 15 sağlıklı çocuk ve adölesan alındı. Hastaların ve kontrol grubundaki çocuk ve adölesanların vücut kitle indeksi, kan glikoz, trigliserid, HDL-C değerleri, karotis arter intima media kalınlığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri yapılarak iki grubun değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi, kan trigliserid ve HDL-C değerleri, karotis arter intima media kalınlığı ölçümleri arasında fark saptanmazken; kan glikoz değerleri, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edildi.

Sonuç: Sağ kalan akut lenfoblastik lösemi tedavisi görmüş çocuk ve adölesan hastalarda sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, kan glikoz değerlerinin ve sistolik ve diyastolik kan basıncı persantillerinin anlamlı yüksek olduğu görüldü. Akut lenfoblastik lösemi tedavisi gören hastalar metabolik sendrom kriterleri açısından izlenmeli, ileri yaşlarda gelişebilecek kardiyovasküler hastalıklara karşı erken teşhis ve tedavi uygulanmalıdır.

Evaluation of Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate metabolic syndrome criteria and carotid artery intima media thickness in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia by comparing with healthy children and adolescents.

Patients and Methods: 32 survivors who were diagnosed and treated for acute lymphoblastic leukemia at Selcuk University Meram Medical Faculty Department of Pediatric Haematology between years 1995 and 2007, and 15 children and adolescent having no physical complaint and systemic disease were enrolled in this study. The body mass index, blood glucose, trigliseride, HDL-C, carotid artery intima media thickness, systolic and diastolic blood pressures of patients and control group were recorded and compared.

Results: Between the two groups, while there were no statistically significant differences for body mass index, blood trigliseride and HDL-C, carotid artery intima media thickness, there were statistically significant differences for blood glucose level and systolic and diastolic blood pressure values.

Conclusion: Survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia have higher blood glucose levels and systolic and diastolic blood pressure percentiles when compared with healthy children and adolescents. Survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia must be followed-up for metabolic syndrome and early diagnosis and treatment must be given for potential cardiovascular disease.

KAYNAKLAR

1. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, Papageorgiou T, Rousso I, Athanassiadou F. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27: 499-501.
2. Gurney J, Bondy M. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott- Williams & Wilkins. 2006; 1–13.
3. Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1986; 8: 294–299.
4. Odame I, Reilly JJ, Gibson BE, Wharton PA. Patterns of obesity in boys and girls after treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child.* 1994; 71: 147–149.
5. Van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega AC, Hählen K, De Groot A, Tromp CG, Egeler RM. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res.* 1995; 38: 86–90.
6. Didi M, Didcock E, Davies H, Ogilvy-Stuart A, Wales J, Shalet S. High incidence of obesity in young adults after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr.* 1995; 127: 63–67.
7. Talvensaaari KK, Lanning M, Tapanainen P, Knip M. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3051–3055.
8. Groot-Loonen JJ, Otten BJ, van't Hof MA, Lippens RJ, Stoelinga GB. Influence of treatment modalities on body weight in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1996; 27: 92–97.

9. Birkebaek NH, Fisker S, Clausen N, Tuovinen V, Sindet-Pedersen S, Christiansen JS. Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol.* 1998; 30: 351–356.
10. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Müller J, Molgaard C. Degree of fatness after treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 4591–4596.
11. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, Walter A, Mitchell D, Nesbit ME. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol.* 2000; 35: 91–95
12. Brennan BM, Rahim A, Mackie EM, Eden OB, Shalet SM. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endocrinol.* 1998; 48: 777–783.
13. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999; 16: 442-443.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol. *JAMA.* 2001; 285: 2486-2497
15. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1371-1375

16. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott- Williams & Wilkins. 2006; 538–590.
17. Bhatia S, Blatt J, Meadows. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven. 2006:1490-1514.
18. Garre ML, Gandus S, Cesana B, Haupt R, De bernardi B, Comelli A, et al. Health status of long-term survivors after cancer in childhood. Results of an institutional study in Italy. Am J pediatric Hemat Oncol. 1994; 16: 143-153
19. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR, Foster BM. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. Cancer. 2000; 88: 1687-1695
20. 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: 400–405.
21. Moell C, Garwicz S. Influence of treatment modalities on prepubertal growth in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 1995; 12: 425–427.
22. Marky 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: 258–264.
23. Marky I, Samuelsson BO, Mellander L, Karlberg J. Longitudinal growth in children with non-Hodgkin's lymphoma and children with acute lymphoblastic leukemia: comparison between unirradiated and irradiated patients. Med Pediatr Oncol. 1991; 19: 96–99.

24. Hokken-Koelega AC, van Doorn JW, Hahlen K, Stijnen T, Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Long-term effects of treatment for acute lymphoblastic leukemia with and without cranial irradiation on growth and puberty: a comparative study. *Pediatr Res.* 1993; 33: 577–582.
25. Groot-Loonen JJ, Otten BJ, t'Hof MA, Lippens RJ, Steolinga GB. Chemotherapy plays a major role in the inhibition of catch-up growth during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics.* 1995; 96: 693–695.
26. Groot-Loonen JJ, Otten BJ, van't Hof MA, Lippens RJ, Stoelinga GB. Influence of treatment modalities on prepubertal growth in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 1995; 12: 343–353.
27. Arguelles B, Barrios V, Pozo J, Munoz 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: 4087–4092.
28. Logghe KA, Bourguignon JP, Craen M, Benoit Y. Factors contributing to the impairment of growth in children with acute lymphoblastic leukemia. *Horm Res.* 1988; 30: 62–67.
29. Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, Elmlinger MW, Ranke MB, Kelnar CJ et al. Effects of a third intensification block of chemotherapy on bone and collagen turnover, insulin-like growth factor I, its binding proteins and short-term growth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *European Journal of Cancer.* 1999; 35: 960–967.

30. Halton JM, Atkinson SA, Barr RD. Growth and body composition in response to chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer. Suppl.* 1998; 11: 81–84.
31. Noorda EM, Somers S, Van Leeuwen FE, Vulsma T, Behrendt H. Dutch Late Effects Study Group. Adult height and age at menarche in childhood cancer survivors. *Eur J Cancer.* 2001; 37: 605-612
32. Birkebaek NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child.* 1998; 79: 161-164
33. Dalton VK, Rue M, Silverman LB, Gelber RD, Asselin BL, Barr RD et al. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2953-2960
34. 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: 2959–2964.
35. Brown RT, Sawyer MB, Antoniou G, Toogood I, Rice M, Thompson N, et al. A 3-year follow-up of the intellectual and academic functioning of children receiving central nervous system prophylactic chemotherapy for leukemia. *J Dev Behav Pediatr.* 1996; 17: 392-398
36. Butler RW, Mulhern RK. Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *J Pediatr Psychol.* 2005; 30: 65-78
37. Brown RT, Sawyer MG, Antoniou G, Toogood I, Rice M. Longitudinal follow-up of the intellectual and academic functioning of children receiving central nervous system-prophylactic chemotherapy for leukemia: a four-year final report. *J Dev Behav Pediatr.* 1999; 20: 373-377.

38. Hockenberry M, Krull K, Moore K, Gregurich MA, Casey ME, Kaemingk K. Longitudinal evaluation of fine motor skills in children with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29: 535-539.
39. Stava C, Beck M, Vassilopoulou-Sellin R. Cataracts among cancer survivors. *Am J Clin Oncol.* 2005; 28: 603-608.
40. Ferry C, Socie G. Bone marrow transplantation for leukemia: long term outcome *Bull Cancer.* 2003; 90: 601-606.
41. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, Zacher M, Onciu M, Behm FG et al. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA.* 2007; 297: 1207-1215
42. Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood.* 2002. 15; 99: 4257-4264
43. Löning L, Zimmermann M, Reiter A, Kaatsch P, Henze G, Riehm H et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood.* 2000; 1: 2770-2775
44. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK, Evans WE, Raimondi SC et al. Behm FG, Mahmoud MH, Sandlund JT, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1682-1687
45. Carter MD, Hollander MB, Lipshultz LI. In the medicine cabinet, clues to infertility. *Contemp Urol.* 1993; 5: 51-63.

46. Meistrich ML, Wilson G, Kangasniemi M, Huhtaniemi I. Mechanism of protection of rat spermatogenesis by hormonal pretreatment: stimulation of spermatogonial differentiation after irradiation. *J Androl.* 2000; 21: 464-469.
47. Meistrich ML, Wilson G, Mathur K, Fuller LM, Rodriguez MA, McLaughlin P et al. Rapid recovery of spermatogenesis after mitoxantrone, vincristine, vinblastine and prednisone chemotherapy for Hodgkin Disease. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 3488-3495
48. Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, Márky I, Skjeldestad FE, Kristinsson JR et al. Reproduction following treatment for childhood leukemia: a population-based prospective cohort study of fertility and offspring. *Med Pediatr Oncol.* 1991; 19: 459-466.
49. Byrne J, Fears TR, Mills JL, Zeltzer LK, Sklar C, Meadows AT et al. Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed during childhood. *Pediatr Blood Cancer.* 2004; 42: 364-372.
50. Byrne J. Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol.* 1999; 33: 24-28.
51. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol.* 2002; 13: 819-829
52. Meacham LR, Gurney JG, Mertens AC, Ness KK, Sklar CA, Robison LL et al. Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancer: a report of the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2005; 103: 1730–1739.
53. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; 45: 881–891.

54. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, Mertens AC, Langer EK, Kiffmeyer WR et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3558–3562.
55. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1359–1365.
56. Ness KK, Oakes JM, Punyko JA, Baker KS, Gurney JG. Prevalence of the metabolic syndrome in relation to self-reported cancer history. *Ann Epidemiol.* 2005; 15: 202–206.
57. Link K, Moell C, Garwicz S, Cavallin-Stahl E, Björk J, Thilen U et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 5003–5012.
58. Nuver J, Smit AJ, Postma A, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev.* 2002; 28: 195–214.
59. Talvensaari K, Knip M. Childhood cancer and later development of the metabolic syndrome. *Ann Med.* 1997; 29: 353–355.
60. Reilly JJ, Ventham JC, Newell J, Aitchison T, Wallace WH, Gibson BE. Risk factors for excess weight gain in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Obes.* 2000; 24: 1623–1627.
61. Reilly JJ, Ventham JC, Ralston JM, Donaldson M, Gibson B. Reduced energy expenditure in pre-obese children treated for ALL. *Pediatr Res.* 1998; 44: 557–562.

62. Warner JT, Bell W, Webb DK, Bell W, Gregory JW. Daily energy expenditure and physical activity in survivors of childhood malignancy. *Pediatr Res.* 1998; 43: 607–613.
63. Ventham J, Reilly J. Childhood leukemia: a model of preobesity. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58: 277–281.
64. Warner J, Bell W, Webb D, Gregory J. Daily energy expenditure and physical activity in survivors of childhood malignancy. *Pediatr Res.* 1998; 43: 607–613.
65. Lipschultz S, Colan SG, Gelber R, Perez-Atayde A, Sullan S, Sanders S. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1330–1336.
66. Neglia J, Meadows A, Robison L. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.* 1991; 325:1330–1336.
67. Popkin B, Udry J. Adolescent obesity increases significantly in second and third generation US immigrants: the national longitudinal study of adolescent health. *J Nutr.* 1998; 128: 701–706.
68. Serdula M, Ivery D, Freedman R, Williamson D, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med.* 1993; 22: 167–177.
69. Siervogel R, Roche A, Guo S, Mukherjee D, Chumlea W. Patterns of change in weight/stature from 2 to 18 years: findings from long-term serial data for children in the Fels Longitudinal Growth Study. *Int J Obes.* 1991; 15: 479–485.
70. McCallum RW, Petrie JR, Dominiczak AF, Connell JM. Growth hormone deficiency and vascular risk. *Clin Endocrinol.* 2002; 57: 11–24.
71. Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L, Bengtsson BA. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol.* 1993; 129: 195–200.

72. Flint DJ, Gardner MJ. Influence of growth hormone deficiency on growth and body composition in rats: site-specific effects upon adipose tissue development. *J Endocrinol.* 1993; 137: 203–211.
73. Colao A, Di Somma C, Salerno M, Spinelli L, Orio F, Lombardi G. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3650–3655.
74. Johannsson G, Grimby G, Sunnerhagen KS, Bengtsson BA. Two years of growth hormone (GH) treatment increase isometric and isokinetic muscle strength in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 2877–2884.
75. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607
76. Reaven GM. Why Syndrome X? From Harold Himsworth to the insulin resistance syndrome. *Cell Metab.* 2005; 1: 9-14.
77. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, hypertension. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 1514-1520
78. Hanefeld M, Köhler C. The metabolic syndrome and its epidemiologic dimensions in historical perspective. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2002; 96: 183-8
79. Maranon G. Über Hypertoni und Zuckerkrankheit. *Z Inn Med.* 1972; 43: 169-176
80. Avogaro P, Crepaldi G. Plurimetabolic syndrome. *Acta Diabetol Lat.* 1967; 4: 572-580
81. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet.* 1966, 1136–1137.

82. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 702–706.
83. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13: 1865-1873.
84. Yudkin JS. Microalbuminuria: a genetic link between diabetes and cardiovascular disease? *Ann Med.* 1992; 24: 517-522.
85. WHO consultation. Definition, diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus. World health Organization Geneva, Switzerland; 1999.
86. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-2497.
87. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28: 412-419.
88. Cruz ML, Goran M. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current Diabetes Report.* 2004; 4: 53-62.

89. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tombarlane WV, Banyas B, Allen K et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002; 346: 802-810.
90. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-827.
91. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 108-113.
92. Goran MI, Bergman RN, Avila Q, Watkins M, Ball GD, Shaibi GQ et al. Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 207-212.
93. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of Atherosclerotic progression. *Circulation.* 1993; 87: 56-65
94. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74: 1399-1406
95. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 18-21
96. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J.* 2002; 14: 753-759

97. Mayet J, Stanton AV, Chapman N, Foale RA, Hughes AD, Thom SA. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk*. 2002 ; 9: 77-81
98. Jadhav UM, Kadam NN. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2001; 53: 458-462.
99. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL. Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol*. 2002; 17: 526-530.
100. Kingwell BA. Wall changes induced by blood pressure and antihypertensive drugs in large arteries. In: Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media thickness, Drugs and Stroke*. 1st edition. 2002. p.19-24
101. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999; 30: 841-850
102. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early atherosclerosis. In: Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media thickness, Drugs and Stroke*. 1st edition. 2002. p. 83-89.
103. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J*. 2001; 141: 694-703
104. Rothwell PM. The Interrelation between carotid, femoral and coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2001; 22: 11-14
105. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997; 96: 1432-1437.

106. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 14-22.
107. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997; 146: 483-494.
108. Arinzon Z, Zuta A, Peisakh A, Feldman J, Berner Y. Evaluation response and effectiveness of thyroid hormone replacement treatment on lipid profile and function in elderly patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007; 44: 13-19
109. Bleyer WA, Fallavollita J, Robison L, Balsom W, Meadows A, Heyn R et al. Influence of age, sex, and concurrent intrathecal methotrexate therapy on intellectual function after cranial irradiation during childhood: a report from the Children's Cancer Study Group. *Pediatr Hematol Oncol.* 1990; 7: 329-338
110. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, Denke MA, Andrews TC, Germak JA et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 23: 424-430.
111. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006; 107: 1303-1312.
112. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2007; 110: 2313-2320

113. Link K, Moëll C, Osterberg K, Persson R, Orbaek P, Garwicz S et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Clin Endocrinol.* 2006; 65: 617-625
114. Ağırbaşlı M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabolism.* 2006; 55: 1002-1006