

Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisi Sonrası Hayatta Kalanlarda Vücut Kitle İndeksi ve Büyüme Hızı Değişiklikleri: Tek Merkez Deneyimi

Changes in Body Mass Index and Height Among Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single Institutional Experience

Veysel GÖK^{ID}, Fatma Türkan MUTLU^{ID}, Meriban KARADOĞAN^{ID}

Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Amaç: Mevcut kür oranları %80'e ulaşan çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL), tedaviye bağlı uzun vadeli yan etkilerin görüldüğü en sık kanser türüdür. Obezite, bunlar içinde tedavi ile ilişkisi en çok gösterilen endokrinolojik bozukluktur. Ayrıca, genel popülasyonda en önemli kronik sağlık sorunlarından biri olarak ALL'den sağ kurtulanlarda artan insidansa sahiptir. Bu çalışmada, pediyatrik ALL'den sağ kalanlarda fazla kilolu/obezite ve büyüme geriliği prevalansını belirlemeye ve sistematik bir inceleme yoluyla risk faktörlerini belirlemeye çalıştık.

Hastalar ve Yöntem: Çocuk hematoloji ve onkoloji kliniğimizde 2015-2023 tarihleri arasında 18 yaş altında ALL tanısı ile tedavileri tamamlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Malnütrisyon durumu, 2-18 yaş aralığında vücut kitle indeksi (VKİ) persentili 85-95 arası fazla kilolu, >95 obez olarak değerlendirildi. Normal yıllık boy uzama hızı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre belirlendi. Etki eden risk faktörleri için istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 88 hasta (39 kız, 49 erkek) dahil edildi. B ALL tanılı 79 hasta (%89.8) ve T ALL tanılı dokuz hasta (%10.2) vardı. Hastalık risk gruplarına göre; 19 hasta (%21.6) düşük, 61 hasta (%69.3) orta, sekiz hasta (%9.1) yüksek risk grubundaydı. Fazla kilolu/obez hastaların oranı, tedavi sonrası dönemde %26.1'den %43.1'e yükseldi. Hastaların tanı anı ve tedavi sonrası güncel vücut kitle indeksi persentil ortancaları sırasıyla 54.78 (0.02-99.98) ve 79.67 (0.02-99.91) ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$). Akut lenfoblastik lösemi tedavisi, fazla kilo/obezite riskini anlamlı şekilde artırıyor ($p=0.018$). Relaps tedavisi alanların tedavi sonrası VKİ persentilleri almayanlara göre daha yüksekti ($p=0.035$). Hastaların 33/88'i (%37.5), tanıdan bu zamana kadar normal yıllık boy uzama hızının gerisinde kaldı. Yıllık boy uzama hızı, yüksek risk grubunda daha anlamlı olmakla beraber tüm hastalarda normale göre daha düşük bulundu. Ayrıca tanı anında obez olanların hayatta kalanlarda obezite riskini anlamlı olarak arttırdı ($p=0.027$).

Sonuç: Akut lenfoblastik lösemi tedavisi sonrası hayatta kalanların yaklaşık yarısının fazla kilolu/obez olduğu tespit edildi. Ayrıca tedavi ile yıllık boy uzama hızının normalin gerisinde kaldığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: ALL; çocuk; lösemi; obezite

ABSTRACT

Objective: Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer with long-term treatment-related side effects. Obesity has a high incidence in survivors of ALL as one

Makale atfı: Gök V, Mutlu FT, Karadoğan M. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi tedavisi sonrası hayatta kalanlarda vücut kitle indeksi ve büyüme hızı değişiklikleri: Tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2023;7(2):57-64.

Yazışma Adresi

Veysel GÖK

Kayseri Şehir Hastanesi,
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji,
Kayseri-Türkiye

Geliş: 05.04.2023 - **Kabul:** 13.07.2023

E-posta: dr.veysel@hotmail.com

of the most important chronic health problems around the world. In this study, we sought to determine the prevalence of overweight/obesity and growth retardation in pediatric ALL survivors and to identify risk factors.

Patients and Methods: Patients who completed their treatment with a diagnosis of ALL in our pediatric hematology and oncology clinic between 2015-2023 were obtained. Malnutrition status, BMI percentile between the ages of 2-18, 85-95 overweight and >95 obese were evaluated. The normal annual growth rate was determined according to the World Health Organization criteria.

Results: 88 patients (39 girls, 49 boys) were obtained in the study. There were 79 patients (89.8%) diagnosed with B ALL and nine patients (10.2%) diagnosed with T ALL. Nineteen patients (21.6%) were in the low-risk, 61 patients (69.3%) were in the medium-risk, and eight patients (9.1%) were in the high-risk group. The proportion of overweight/obese patients increased from 26.1% to 43.1% in survivors. The median percentiles of the patients' BMI at the time of diagnosis and after treatment were found to be statistically significant with 54.78 and 79.67 respectively ($p=0.000$). Acute lymphoblastic leukemia treatment significantly increased the risk of overweight/obesity ($p=0.018$). Those who were relapsed had higher BMI percentiles than those who weren't ($p=0.035$). 33/88 patients (37.5%) lagged the normal annual growth rate. Annual height growth rate was found to be lower in all patients compared to normal. In addition, those who were obese at the diagnosis significantly increased the risk of obesity in survivors ($p=0.027$). Tead of 26%, Taql-rs731236 variant was 74% instead of 66.67%. There was no change in the frequency of Apal-rs11168271 variant.

Conclusion: About half of the survivors after ALL treatment were found to be overweight/obese. It was observed that the annual growth rate was below normal with the treatment.

Key Words: ALL; child; leukemia; obesity

GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), %25 sıklıkla 18 yaş altında en sık görülen kanser olup hematopoietik lenfoid kök hücrelerden köken alarak akut lösemilerin %80'ini oluşturur (1,2). Akut lenfoblastik lösemi tanılı çocuklar ve ergenler için gelişmiş ülkelerde 10 yıllık hayatta kalma oranı, risk grubuna yönelik tedavi ve destekleyici bakımın artmasıyla %90'a yaklaşmıştır (3). Bununla birlikte, yoğun konvansiyonel kemoterapiler ve radyoterapi (RT) ile uzun vadede hayat kalitesini etkileyen kronik rahatsızlıklarda artış görülmektedir. Genç ALL hastalarında artan sağkalım, ikincil kanserler, kronik sağlık sorunları, kardiyovasküler hastalıklar, endokrin disfonksiyon, nörolojik ve psikolojik fonksiyon bozuklukları gibi artan olumsuz sonuçlar ile karşı karşıyadır (4,5). Endokrin bozukluklar içinde en sık ergen ve genç erişkin yaşlarda obezite sıklığında artış ve hedef boyda geri kalma gibi olumsuz etkiler görülmektedir (6,7).

Obezite, kanserden kurtulanları da etkileyen dünya çapında kronik bir sağlık sorunudur ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli faktörlerden biridir (8,9). Zee ve Chen, 1986'da obezite ve ALL tedavisi arasındaki potansiyel bir ilişkinin varlığını ilk kez raporlamıştır (10). O zamandan beri benzer çalışmalar, ALL tedavisi gören hastalar ile aşırı kilo alımı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (11,12). Ayrıca, büyüme hızında ve nihai yetişkin boyunda azalma, özellikle hipotalamus-hipofiz disfonksiyonuna neden olabilen kraniyal ışınlama ile ALL tedavisinin iyi bilinen komplikasyonlarıdır (13,14). Tedavide sıklıkla kullanılan kortikosteroidler (prednizolon ve deksametazon gibi) ile daha nadir kullanılan kraniyal RT, obezite gelişimi ve büyüme hızında azalma için birincil risk faktörü olarak kabul edilmektedir (15).

Erken hayat tarzı müdahalelerin obezite sıklığını azaltabileceği gösterilmiş, sağlıklı vücut kompozisyonunu

geliştirmeye yönelik müdahalelerin ALL tedavisi sırasında başlatılması önerilmiştir (16,17). Yine bu dönemde boy ve ağırlık takibinin yakından yapılması önerilir. Bu çalışmada ALL tedavisi sonrası hayatta kalan hastalarda fazla kilo/obezite sıklığını ve boy uzama hızını değerlendirdik ve neden olabilen risk faktörlerini belirledik.

HASTALAR ve YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya 2015-2023 tarihleri arasında Kayseri Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniğinde 18 yaş altında ALL tanısı ile tedavileri tamamlanan, allojenik kemik iliği nakli olan ya da olmayan remisyondaki hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, lösemi alt tipleri, risk grupları, aldıkları tedaviler, tanı anı boy ve kiloları, hastalık relaps durumları, güncel boy ve kiloları, aile de fazla kilo öyküsü ve nakil durumları incelendi. Tanı anı ve tedavi sonrası güncel vücut kitle indeks (VKİ) persentilleri karşılaştırıldı. Lösemi sonrası hayatta kalanlarda fazla kilo/obezite sıklığı belirlendi ve etki eden risk faktörleri değerlendirildi. Boy uzama hızları, normale göre karşılaştırıldı ve etki eden faktörler değerlendirildi. Bu çalışma Kayseri Şehir Hastanesi Etik Kurulundan onay almıştır (06.12.2022-754). Bu çalışma hakkında hasta ve yakınları bilgilendirilmiş olup yazılı onamları alınmıştır.

İlk tanı ALL tedavi protokolü

Her hastaya ilk lösemi tanısı ile The Acute Lymphoblastic Leukemia Inter Continental Berlin-Frankfurt-Münster (ALL IC BFM) 2009 protokolü verildi. Tedavi protokolü indüksiyon (protokol IA ve IB), konsolidasyon (protokol M), yenidoğum indüksiyon ve idame tedavilerinden oluşuyordu. Yüksek risk grubu hastalara, indüksiyon tedavisinden sonra yüksek risk (HR) blok tedavisi verildi. Yüksek risk blok tedavisi, deksametazon, vinkristin, yüksek doz sitarabin

(2 gr/m²) ve İV MTX, L-ASP, siklofosamid, daunorubisin, ifosfamid ve etoposid içerir. Nakil gerekmeyen yüksek riskli hastalara ve düşük ya da orta risk grubundaki hastalara re-indüksiyon tedavisi ile devam edilirken nakil gereklenlere allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapıldı. Genel olarak, idame tedavisinde ağızdan haftalık MTX ve günlük 6-MP ile tedavi iki yıla tamamlandı. Nakil olan hastalara nakil sonrası kemoterapi ile devam edilmedi.

Bu protokoldeki steroid dozları, ilk indüksiyon tedavisinde prednizolon, 60 mg/m²/gün dozunda 33 gün, re-indüksiyonda deksametazon 10 mg/m²/gün tam doz 21 gün kullanılıp dokuz günde azaltılarak kesildi. Eğer hasta HR blok tedavisi aldıysa HR1, HR2 ve HR3 kürlerinde deksametazon 20 mg/m²/gün dozunda beş gün aldılar. Nakle giden hastalar birer kez alırken dışındaki hastalar bu kürleri ikişer kez aldı ve sonrasında re-indüksiyon protokolü ile devam ettirildi.

Relaps ALL tedavi protokolü

Relaps olan dokuz hasta ilk ALL tedavisi sonrası relaps kürü aldılar. Relaps tanısı erken olan üç hasta ALL IC-REZ BFM 2002 protokolü alırken, altı hasta ALL IC-REL BFM 2016 protokolü aldı. ALL IC-REZ BFM 2002 protokolü indüksiyon (F1 ve F2 kürleri), konsolidasyon (protokol II-IDA), re-indüksiyon (2 x R1 ve 2 x R2 kürleri), 12-24 aylık idame ve üçlü İT (MTX, sitarabin ve prednizolon) tedavisinden oluşmaktadır. Nakle giden hastalar (iki hasta) indüksiyon ve protokol II-IDA sonrası allojenik HKHN'ye gittiler. Toplam steroid dozlarına baktığımızda, F1, F2, 2 x R1 ve 2 x R2 kürlerinde deksametazon 20 mg/m²/gün dozunda beşer gün kullanıldı. Ayrıca protokol II-IDA'da deksametazon (6 mg/m²/gün) 14 gün tam doz kullanılıp azaltılarak kesildi. İdame tedavisinde, oral MTX ve 6-MP 12-24 ay süreyle verildi.

ALL IC-REL BFM 2016 protokolü, indüksiyon (SI), konsolidasyon (SC1, SC2, SC3, SC4, SC5, SC6, SC7) ve idameden oluşmaktadır. Yüksek riskli nakle gidecek hastalara indüksiyon (HI) ve konsolidasyondan (HC1, HC2 ve HC3) sonra allojenik HKHN yapıldı. Verilen steroid dozları, SI blokta deksametazon 20 mg/m²/gün beşer günden iki kez, SC1 blokta 6 mg/m²/gün 14 gün tam doz dokuz günde azaltılarak kesildi. Deksametazon; SC3, SC4, SC5, SC6 ve SC7 bloklarda 20 mg/m²/gün dozda altışar gün verildi. HI blokta iki kez, HC1, HC2 ve HC3'te bir kez deksametazon (20 mg/m²/gün) altı gün verildi.

VKİ ve büyüme hızı değerlendirilmesi

Hastaların tanı anı ve tedavi sonrası güncel nütrisyonel durumları değerlendirildi (18). İki yaşına kadar boya göre ağırlık yüzdesi (<%85 malnütrisyon, %90-110 normal, %110-120 fazla kilolu, >%120 obez) ve persentilleri kullanıldı. İki yaşından erişkin döneme (18 yaş) dek olan dönem-

de VKİ persentil eğrileri kullanıldı. Buna göre beşinci persentil altı malnütrisyon, 5-15. persentil arası zayıf, 15-85. persentil arası normal, 85-95. persentil arası fazla kilolu ve >95. persentil obez kabul edildi. On sekiz yaşından sonraki dönem için VKİ, <18.5 zayıf, 18.5-25 normal, 25-30 fazla kilolu ve >30 obez kabul edildi (19). Normal yıllık büyüme hızı en alt değerleri; 1-2 yaş arasında 10 cm, 2-4 yaş arasında 7 cm, dört yaş-puberte arasında 5 cm, puberte döneminde 5.5 cm kabul edildi. Bu değerlerin 1 cm altı büyüme geriliği olarak değerlendirildi (20).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde SPSS istatistik versiyon 26 kullanıldı. p değeri <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası VKİ değişiklikleri Wilcoxon testi ile analiz edildi. Akut lenfoblastik lösemi tedavisinin hayatta kalan hastalarda fazla kilo/obezite gelişimindeki etkisi McNemar testi ile değerlendirildi. Tedavi sonrası güncel VKİ persentilinin relaps olan ve olmayan gruplardaki farkı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Akut lenfoblastik lösemi tedavisinin yıllık boy uzama hızına etkisi Paired Sample T testi ile analiz edildi. Cinsiyet, tanıda obezite durumu, ailede fazla kilo öyküsü, relaps durumu, ALL alt tipi, RT ve nakil durumunun tedavi sonrası obezite riskine etkisi Ki-kare testi ile belirlendi. Hastaların tedavi sonrası VKİ persentilleri cinsiyete göre Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Risk grubunun boy uzama hızına etkisi Ki-kare testi ile analiz edildi. Risk grupları arasında tedavi sonrası güncel VKİ persentilinin değerlendirilmesi Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Akut lenfoblastik lösemi tedavisine ek olarak RT alan ya da almayan gruplar arasında boy uzama hızlarının ve büyüme geriliğinin değerlendirmesi Paired Sample T testi ve Ki-kare testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 88 hasta (39 kız, 49 erkek) dahil edildi (Tablo 1). B ALL tanılı 79 hasta (%89.8) ve T ALL tanılı dokuz hasta (%10.2) vardı. Hastalık risk gruplarına göre; 19 hasta (%21.6) düşük, 61 hasta (%69.3) orta, sekiz hasta (%9.1) yüksek risk grubundaydı. Dokuz (%10.2) hastanın ilk remisyon sonrası hastalığı tekrarlamış ve verilerin alınmasına kadar tedavisi remisyonunda tamamlanmıştı. Altı (%6.8) hastaya allojenik HKHN yapıldı. Hastaların tanı anı, tedavi sonu ve güncel yaş ortancaları sırasıyla 4.77 (0.55-18.99), 6.94 (2.67-21.34) ve 9.34 (3.95-23.56) yıldır. Tedavi bitiminden günümüze kadarki süre, ortanca 22.64 (2.79-65.16) aydır. Sadece 5/88 hastaya (%5.7) kraniyal RT verildi. Radyoterapi alan grupta fazla kilo/obezite sıklığında almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı artış görülmedi. Ayrıca RT alan ya da almayanlarda boy uzama hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p= 0.463). Hastaların tanı anı ve tedavi sonrası güncel VKİ persentil ortancaları sırasıyla

Tablo 1. Hastalara ait tanımlayıcı bilgiler

Değişkenler	Gruplar	Toplam (n= 88)	%
Cinsiyet	Kız	39	44.3
	Erkek	49	55.7
ALL immünotip	B ALL	79	89.8
	T ALL	9	10.2
Risk grup	Düşük	19	21.6
	Orta	61	69.3
	Yüksek	8	9.1
Tanıda nutrisyonel durum	Malnütrisyon	12	13.6
	Zayıf	10	11.4
	Normal	43	48.9
	Fazla kilo	9	10.2
	Obezite	14 (4 kız, 10 erkek)	15.9
Tedavi sonrası nutrisyonel durum	Malnütrisyon	4	4.5
	Zayıf	4	4.5
	Normal	42	47.7
	Fazla kilo	15	17
	Obezite	23 (5 kız, 18 erkek)	26.1
Büyüme geriliği	Yok	55	62.5
	Var	33	37.5
Relaps	Yok	79	89.8
	Var	9	10.2
Nakil	Yok	82	93.2
	Var	6	6.8
Radyoterapi	Yok	83	94.3
	Var	5	5.7
Ailede fazla kilo öyküsü	Yok	75	85.2
	Var	13	14.8

ALL: Akut lenfoblastik lösemi.

54.78 (0.02-99.98) ve 79.67 (0.02-99.91) ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.000$). Akut lenfoblastik lösemi tedavisinin fazla kilo/obezite riskini istatistiksel olarak artırdığı gösterilmesine ($p= 0.018$) rağmen sadece obezite riskini arttırmadığı gösterildi ($p= 0.093$). Tanıda obez olmak tedavi sonrası güncel obezite riskini arttırdığı tespit edildi ($p= 0.027$).

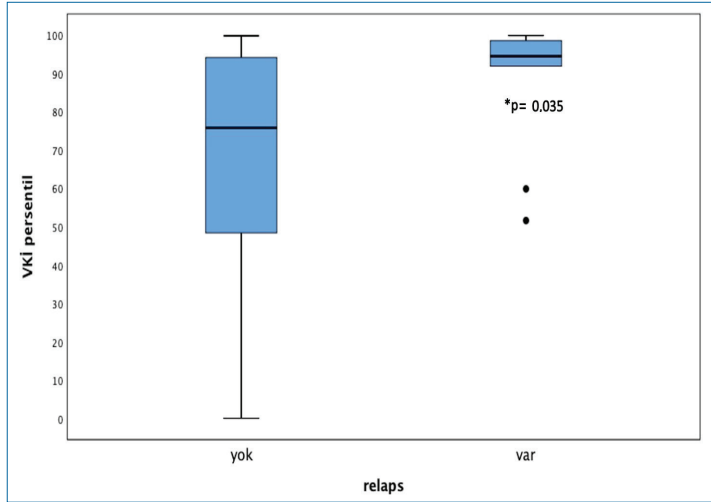
Hastaların 13/88'i (%14.8) soy geçmişinde fazla kilolu bireyler vardı. Ailede fazla kilo öyküsü olan grupta tanı anı ve güncel VKİ persentillerinin daha yüksek olduğu gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. Relaps tedavisi alan gruptaki hastaların güncel VKİ persentilleri almayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p= 0.035$) ve 7/9 (%77.78) relaps hastası fazla kilolu veya obezdi ($p= 0.027$) (Tablo 2). Relaps tedavisi almayan grupta VKİ persentil ortancası 75.80 iken tedavi alan grupta

94.52 idi (Şekil 1). Buna rağmen relaps olan grupta tedavi sonrası sadece obezite sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Hastaların 33/88'i (%37.5), tanıdan bu zamana kadar normal yıllık boy uzama hızının gerisinde kaldı. Lösemi tedavisi alanlarda yıllık boy uzama hızı normale göre azalmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.058$). Yüksek risk grubunda 7/8 hastada büyüme geriliği vardı, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha sık görüldü ($p= 0.006$) ve bu fark grafikte gösterildi (Şekil 2). Cinsiyet, ALL alt tipi ve risk gruplarına göre hastaların tanı anı ve güncel VKİ persentilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Tedavi sonrası VKİ persentil ortancaları cinsiyete göre karşılaştırıldığında; erkeklerde 48.51, kızlarda 39.46 olup istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p= 0.09$). Hastaların tedavi sonrası güncel VKİ persentilleri risk gruplarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmadı ($p= 0.764$) (Şekil 3).

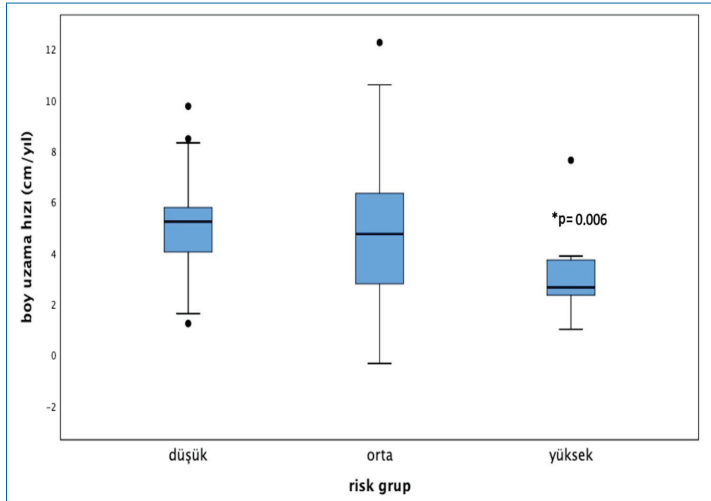
Tablo 2. Relaps olan ve olmayanlarda VKİ persentil değişikliği

	Relaps olan		Relaps olmayan		p
	Ort ± SS	Med. (min-maks)	Ort ± SS	Med. (min-maks)	
VKİ persentil	87.13 ± 18.14	94.52 (51.60-99.91)	66.78 ± 30.47	75.80 (0.02-99.86)	0.035*

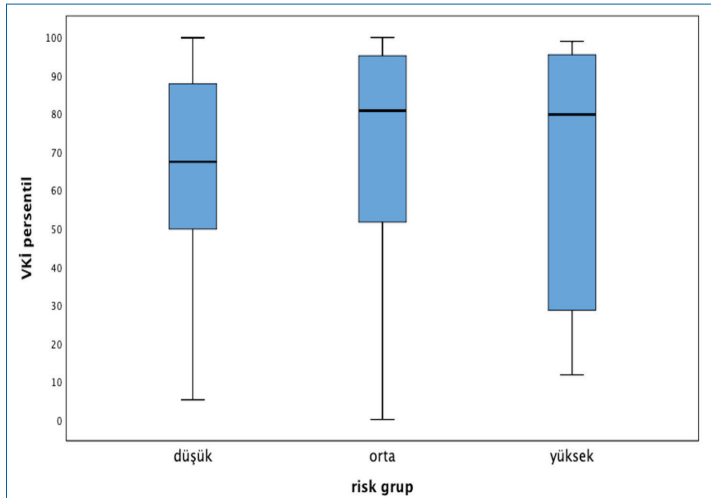
*Mann-Whitney U test ($p < 0.05$ anlamlı), VKİ: Vücut kitle indeksi, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Med: Medyan.



Şekil 1. Relaps tedavisi alan grupta VKİ persentili anlamlı olarak daha yüksek.



Şekil 2. Risk grupları arasında boy uzama hızı değişikliği grafiği. Yüksek risk grubunda boy uzama hızında gerilik istatistiksel olarak daha sık görüldü (*Ki-kare test, $p=0.006$).



Şekil 3. Risk grupları arasında vücut kitle indeks persentil grafiği. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Ayrıca homojen bir hasta grubu sağlamak için nakil olan ve radyoterapi alan hastalar değerlendirme dışında bırakılarak 78 hasta için istatistiksel analiz yapıldı. Hastaların tanı anı ve tedavi sonrası güncel VKİ percentil ortancaları sırasıyla 54.78 ve 79.37 ile ilk analize benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.003$). Tüm hastalar ile yapılan analizin aksine ALL tedavisinin fazla kilo/obezite riskini istatistiksel olarak arttırmadığı gösterildi ($p=0.137$). Ayrıca lösemi tedavisi alanlarda yıllık boy uzama hızında normale göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p=0.098$). Diğer yapılan istatistiksel analizler her iki grupta da anlamlılık açısından benzer sonuçlandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Akut lenfoblastik lösemisinin dünyada insidansı yaklaşık 100.000'de 3.4 vakadır. Yine akut lenfoblastik lösemisinin en yüksek insidansı iki ile beş yaş arasında ortaya çıkar ve erkeklerde kızlardan daha yaygındır (21). Çocukluk çağı ALL'nin standart tedavisi, kombinasyon kemoterapisi, İT kemoterapi ile MSS koruyucu tedavisi ve yüksek doz kemoterapinin verildiği farklı aşamaları (indüksiyon, konsolidasyon, yoğunlaştırma ve idame) içerir (22). Riske dayalı yoğun kemoterapi rejimleri ve bakım şartlarının iyileştirilmesi ile genel sağkalım oranları %90'lara varmıştır (3). Bununla birlikte, artan sağkalım ile çocuklarda kanser teşhisi konulduktan otuz yıl sonra, hayatta kalanların yaklaşık %75'i kronik bir sağlık sorununa sahiptir (23). Böylece kanser tedavisinin geç yan etkileri artan bir ilgi görmüş ve hayatta kalanların uzun vadeli izlenmesi genel sağlık hizmetlerinin önemli bir parçası haline gelmiştir.

Çocukluk çağı ALL tedavisinin geç etkileri arasında sekonder kanserler, kardiyotoksisite, obezite, endokrin düzensizlikler, üreme bozuklukları, nörobişsel ve psikososyal etkiler yer alır (24-26). Özellikle antrasiklin grubu ajanlar üzere radyasyon ve kemoterapiden kaynaklanan doğrudan kardiyotoksitenin bir sonucu olarak artmış kardiyovasküler hastalık riski vardır. Ek olarak, obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve insülin direnci gibi genel popülasyonda tanınan kardiyovasküler risk faktörleri çocukluk çağı kanserden kurtulanlarda daha erken yaşta ve tedavinin bir komplikasyonu olarak daha sık ortaya çıkabilir (27).

Obezite, kanserden kurtulanları da etkileyen dünya çapında kronik bir sağlık sorunudur ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli faktörlerden biridir. Akut lenfoblastik lösemi tedavisi sırasında, hastalar genellikle rutin yaşam tarzlarında değişikliklere uğrarlar. Azalmış egzersiz kapasitesi, bozulmuş motor fonksiyon, eğlence aktivitelerine olan ilginin azalması ve çocuğun birincil bakıcılarının aşırı koruyuculuğu gibi bir dizi faktöre bağlı olabilir. Büyüme hormonu yetersizliği, fiziksel aktivitenin yanı sıra steroidle ilişkili miyopati ve vinkristinle iliş-

kili nöropatinin varlığına da katkıda bulunabilir. Akut lenfoblastik lösemi tedavisinin sona ermesinden sonra, enerji alımı ve fiziksel aktivite arasındaki dengesizliğin devam etmesi, obezitenin belirlenmesinde veya sürdürülmesinde merkezi bir rol oynar. Bununla birlikte, deksametazon tedavisinin enerji alımını arttırabileceği ve fiziksel aktiviteyi azaltabileceği zaten belgelenmiştir (28).

Radyoterapi içeren daha eski protokollerle tedavi edilen hastalarda obezite riskinin daha yüksek olduğuna dair kanıtlar olsa bile, daha modern protokollerle tedavi edilen çocuklarda da kilo alımı görülmüştür (29). Akut lenfoblastik lösemide kilo alımında kraniyal RT'nin neden olduğu hipotalamus hasarı söz konusu olabilir. Radyoterapi hipotalamusa zarar vererek hormonal yetersizliğe ve gıda alımı kontrolünün hipotalamik düzensizliğine yol açabilir (15). Çalışmamız yakın tarihli olduğu için yalnızca beş hastamız RT almıştı. Bunlar içinde iki hastanın obezitesi olup istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Ayrıca RT alan iki hasta boy uzama hızının gerisinde kalmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.905$).

Kortikosteroidler bir dizi olası mekanizma yoluyla obeziteyi teşvik edebilir: iştah üzerindeki etkiler/enerji alımının düzenlenmesi, substrat oksidasyonunda değişiklik ve enerji harcamasında değişiklikler. Diğer teoriler, glukokortikoid tedavisinin büyüme hormonu sekresyonunu baskılayarak adiposit artışına neden olduğu veya leptine direnç oluşturduğu yönündedir (30). Ayrıca son 15 yılda ALL protokollerinde deksametazon kullanımı artmıştır. Çalışmalar incelendiğinde yüksek kümülatif steroid dozunun fazla kilolu/obezite riskini arttırdığı gösterilmiş (28,31). Bizim çalışmada da relaps tedavisi almış ve HKHN olmuş hastalarda kümülatif steroid kullanım dozu yüksek olduğundan ve ek deksametazon kullanıldığından bu grup hastalarda 5/6 (%83.33) HKHN olan hasta ile 7/9 (%77.78) relaps hastası fazla kilolu veya obezdi.

Tedavi protokollerindeki farklılıklar, fazla kilolu/obezite tanımları (farklı referans verilerinin kullanılması) ve her çalışmanın nispeten küçük örneklem boyutları fazla kilo/obezite prevalansını etkileyebilir. Vücut kitle indeks percentiline göre, 85-95 fazla kilolu, >95 obezite şeklinde tanımlayan çalışmalara bakıldığında Zee ve arkadaşları 414 hastanın %35'i fazla kilolu, %12'si obez (10), Chow ve arkadaşları 165 hastanın %21.2'sini obez, %17'sini fazla kilolu (32), Withycombe ve arkadaşları obezite sıklığını %23 olarak tespit etmişler (33). Tedavi sonrası hastalarımızın %17'si fazla kilolu, %26.1'i obez olarak tespit edildi. Bazı çalışmalarda tedavi sonrası obezite sıklığının kızlarda erkeklere göre daha fazla olduğu gösterilmiş (34,35). Bunun aksine çalışmamızda tedavi sonrası 23 obez hastanın 18'i erkekti. Bunun nedeni erkek hasta sayısının daha fazla olmasına bağlandı.

Vücut ağırlığı durumu, olaysız sağkalım veya genel sağkalım ile ilişkili olmasa da fazla kilolu hastalar tedaviye ilişkili mortalite açısından daha yüksek risk altında olduğu bilinir (36,37). Ayrıca bazı çalışmalar tanıda fazla kilo ve obezitenin ALL prognozuna negatif etkisinin olduğunu göstermişler (38). Ama bizim çalışmada tanıda fazla kilo veya obezitenin relaps riskini arttırmadığı görüldü.

Akut lenfoblastik lösemi sonrası hayatta kalanlarda fazla kilolu/obezite risk faktörlerine bakıldığında; tanıda obez olmak, yüksek kümülatif doz steroid kullanmak, RT sayılabilir. Tedavi başlangıcındaki obezitenin, ALL tedavisinin sonundaki obeziteyi öngördüğü iyi bilinmektedir (33). Bizim çalışmada da benzer şekilde tedavi sonrası 23 obez hastanın yedisinin tanıda da obez olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.027$).

Endokrin düzensizlikler içinde obezite kadar yüksek morbidite sorunu olmasa da hedef boyda geri kalma ya da boy uzama hızında gerileme de bazı çalışmalarda belirtilen bir sorundur (11). Vandercruys ve arkadaşları teşhisten hedef boya kadar gözlenen boy uzama hızındaki yavaşlamanın üçte ikisinin tedavi sırasında meydana geldiğini gösterdi (14). Browne ve arkadaşları tedavi sırasında boy uzama hızının normale göre düştüğünü yaklaşık yarısının tedavi sonrası hedef boya ulaştığını belirtti (7). Bizim kohortta yaklaşık 1/3 hastanın tedavi sırasında boy uzama hızı normalin gerisinde kalmıştır.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları vardı. Hasta kohortu daha geniş ve homojen olabilirdi. Olguların boy, tartı ve VKİ ölçümleri, tedaviden yaklaşık ortanca 22 ay sonra bakılmış olsa da her olgu için 2 ay-65 ay gibi geniş bir zaman diliminde bakıldı. Ayrıca hastaların ikametgahları farklı yerlerde olduğundan hastaların puberte durumları ve nihai boyları değerlendirilemedi.

Sonuç olarak, ALL'de artan tedavi başarısı ile belki de gelecek yıllarda hayatta kalanların oranı daha da artacak. Neticesinde bu kişilerde fazla kilo/obezite ve neden olduğu kardiyovasküler hastalıklarla daha fazla karşılaşacağız. Bu sebeple, tanısı konulduğu andan itibaren lösemili hastanın metabolik ve beslenme bulgularına özel dikkat gösterilmesi gerektiğini akılda tutmak önemlidir.

Teşekkür

Prof. Dr. Ekrem Ünal'a yazının revizyonu aşamasındaki katkılarından dolayı teşekkür ediyoruz.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 754, Tarih: 06.12.2022).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: VG, MK; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: Tüm yazarlar; Verilerin toplanması: VG, FTM; Makalenin yazımı: VG; Onaylama: Tüm yazarlar.

KAYNAKLAR

1. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu. TPOG/TPHD pediatrik kanser kayıtları. Available from: <https://turkpediatrikkanserkayit.org/> (Erişim tarihi: 27 Mayıs 2023).
2. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005;14(1):53-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2005.00513.x>
3. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Trends in 5- and 10-year survival after diagnosis with childhood hematologic malignancies in the United States, 1990-2004. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(18):1301-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn276>
4. Baytan B, Evim MS, Güler S, Güneş AM, Okan M. Acute central nervous system complications in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Neurol* 2015;53(4):312-8. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.006>
5. Kartal İ, Alaçam A, Dağdemir A, Kara C, Dinçer OS, Albayrak C, et al. Frequency of obesity and metabolic syndrome in childhood leukemia and lymphoma survivors. *Diabetol Metab Syndr* 2022;14(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00790-4>
6. Browne EK, Inaba H. Obesity and height in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and its future management. *Oncotarget* 2019;10(12):1233-4. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26653>
7. Browne EK, Zhou Y, Chemaitilly W, Panetta JC, Ness KK, Kaste SC, et al. Changes in body mass index, height, and weight in children during and after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2018;124(21):4248-59. <https://doi.org/10.1002/cncr.31736>
8. Reilly JJ. Obesity during and after treatment for childhood cancer. *Endocr Dev* 2009;15:40-58. <https://doi.org/10.1159/000207609>
9. Egnell C, Heyman M, Jónsson ÓG, Raja RA, Niinimäki R, Albertsen BK, et al. Obesity as a predictor of treatment-related toxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2022;196(5):1239-47. <https://doi.org/10.1111/bjh.17936>
10. Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986;8(4):294-9. <https://doi.org/10.1097/00043426-198624000-00005>
11. Touyz LM, Cohen J, Neville KA, Wakefield CE, Garnett SP, Mallitt KA, et al. Changes in body mass index in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated without cranial radiation and with reduced glucocorticoid therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(4). <https://doi.org/10.1002/pbc.26344>
12. Asner S, Ammann RA, Ozsahin H, Beck-Popovic M, von der Weid NX. Obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(1):118-22. <https://doi.org/10.1002/pbc.21496>

13. Sklar C, Mertens A, Walter A, Mitchell D, Nesbit M, O'Leary M, et al. Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: Comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993;123(1):59-64. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81537-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81537-9)
14. Vandecruys E, Dhooge C, Craen M, Benoit Y, De Schepper J. Longitudinal linear growth and final height is impaired in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors after treatment without cranial irradiation. *J Pediatr* 2013;163(1):268-73. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.037>
15. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, Mitchell D, Nesbit ME, O'Leary M, et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 2000;35(2):91-5. [https://doi.org/10.1002/1096-911X\(200008\)35:2<91::AID-MPO1>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1096-911X(200008)35:2<91::AID-MPO1>3.0.CO;2-G)
16. Zhang FF, Kelly M, Du M, Welch JG, Santacruz N, Rhoades J, et al. Early lifestyle intervention for obesity prevention in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Nutrients* 2019;11(11):2631. <https://doi.org/10.3390/nu11112631>
17. Ladhani S, Empringham B, Wang KW, Portwine C, Banfield L, de Souza RJ, et al. Overweight and obesity management strategies in survivors of paediatric acute lymphoblastic leukaemia: A systematic review protocol. *BMJ Open* 2018;8(6):e022530. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022530>
18. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(4):280-93. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2183>
19. Keane VA. Assessment of growth. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th edition. Philadelphia, PA, USA: Elsevier, 2016: 84-90.
20. World Health Organization (WHO). WHO child growth standards: growth velocity based on weight, length and head circumference: Methods and development. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44026>.
21. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(2):83-103. <https://doi.org/10.3322/caac.21219>
22. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020;105(11):2524-39. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>
23. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355(15):1572-82. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa060185>
24. Robison LL. Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:238-42. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.238>
25. Pakakasama S, Veerakul G, Sosothikul D, Chainansamit SO, Laosombat V, Thanarattanakorn P, et al. Late effects in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: A study from Thai Pediatric Oncology Group. *Int J Hematol* 2010;91(5):850-4. <https://doi.org/10.1007/s12185-010-0594-9>
26. Douvas MG, Riegler LL. Meeting challenges in the long-term care of children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2022;17(1):15-24. <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00657-x>
27. Bayram C, Yaralı N, Fettah A, Demirel F, Tavit B, Kara A, et al. Evaluation of endocrine late complications in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: A report of a single-center experience and review of the literature. *Turk J Haematol* 2017;34(1):40-5. <https://doi.org/10.4274/tjh.2015.0332>
28. Verwaaijen EJ, van Hulst A, Fiocco M, Hartman A, Grootenhuis M, Pluijm S, et al. Dexamethasone-induced sarcopenia and physical frailty in children with acute lymphoblastic leukemia: Protocol for a prospective cohort study. *JMIR Res Protoc* 2022;11(4):e33517. <https://doi.org/10.2196/33517>
29. Pålsson A, Malmström M, Follin C. Childhood leukaemia survivors' experiences of long-term follow-ups in an endocrine clinic-A focus-group study. *Eur J Oncol Nurs* 2017;26:19-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2016.10.006>
30. Davies JH, Evans BA, Jones E, Evans WD, Jenney ME, Gregory JW. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi için kranial ışınlama olmadan 2 yıllık tedavi sırasında osteopeni, aşırı adipozite ve hiperleptinemi. *Klinik Endokrinol (Oxf)* 2004;60(3):358-65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2003.01986.x>
31. Withycombe JS, Smith LM, Meza JL, Merkle C, Faulkner MS, Ritter L, et al. Weight change during childhood acute lymphoblastic leukemia induction therapy predicts obesity: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(3):434-9. <https://doi.org/10.1002/xbc.25316>
32. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2007;110(10):2313-20. <https://doi.org/10.1002/cncr.23050>
33. Withycombe JS, Post-White JE, Meza JL, Hawks RG, Smith LM, Sacks N, et al. Weight patterns in children with higher risk ALL: A report from the Children's Oncology Group (COG) for CCG 1961. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(7):1249-54. <https://doi.org/10.1002/xbc.22237>
34. Odame I, Reilly JJ, Gibson BE, Donaldson MD. Patterns of obesity in boys and girls after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1994;71(2):147-9. <https://doi.org/10.1136/adc.71.2.147>
35. Shaw MP, Bath LE, Duff J, Kelnar CJ, Wallace WH. Obesity in leukemia survivors: The familial contribution. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17(3):231-7. <https://doi.org/10.1080/088800100276406>
36. Hu W, Cheung YT, Tang Y, Hong L, Zhu Y, Chen J, et al. Association between body mass index at diagnosis and outcomes in Chinese children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med* 2023;12(3):2850-60. <https://doi.org/10.1002/cam4.5188>
37. Aldhafiri FK, McColl JH, Reilly JJ. Prognostic significance of being overweight and obese at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(3):234-6. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000056>
38. Galati PC, Ribeiro CM, Pereira LTG, Amato AA. The association between excess body weight at diagnosis and pediatric leukemia prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Blood Rev* 2022;51:100870. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100870>