



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

**PEDİATRİK YAŞ GRUBU YENİ TANI AKUT
LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARININ BESLENME
DURUMU İLE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve ERKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

**PEDİATRİK YAĞ GRUBU YENİ TANI AKUT
LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARININ BESLENME
DURUMU İLE OKSİDATİF STRES İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve ERKAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Dilek GÜRLEK GÖKÇEBAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Başöğretmen Mustafa Kemal Atatürk'e,

Tüm asistanlığım ve tez hazırlık sürecim boyunca tüm acemiliklerimi olgunlukla karşılayan, her konuda tecrübesini ve bilgisini benimle paylaşan; sabrını, ilgisini ve desteğini esirgemeyen çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Dilek Gürlek Gökçebay'a,

Tez çalışmam süresince desteklerini her zaman hissettiğim başta Prof. Dr. Namık Yaşar Özbek ve Prof. Dr. Hüsnüye Neşe Yaralı olmak üzere Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı'nın çok değerli hocalarına, uzmanlarına, yandal asistanlarına ve hemşirelerine,

Bilgisi ve hoşgörüsü ile örnek aldığım başta Prof. Dr. Emine Dibek Mısırlıoğlu olmak üzere emekleriyle kendimi geliştirmeme ve meslek hayatımı şekillendirmeme katkı sağlayan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Birlikte çalışabilmekten mutluluk duyduğum, desteklerini ve abiliklerini her zaman hissettiğim Doç. Dr. Cüneyt Karagöl, Doç. Dr. Ali Güngör, Doç. Dr. Metin Yiğit ve Dr. Enes Kaan Kılıç'a,

Her zaman bir sesleniş kadar uzağımda olduklarını bilme rahatlığını hissettiğim arkadaşlarım Dr. Işıl Altan, Dr. Halise Mercan ve Dr. İlayda Zorlukuş'a,

Güzel günleri birlikte daha da aydınlattığımız, zorlukları kolaylaştırarak güzelleştirdiğimiz, birlikte çalışmaktan onur duyduğum bütün meslektaşlarıma, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yolumuzun kesiştiği, hepsi birer pırlanta olan güzel çocuklara ve ailelerine,

Hem kendim büyürken hem de oğlumu büyütürken manevi destekçim Serhan Aygen'e,

Hayatlarının bir parçası olduğumdan beri ellerimden tutup hayal ettiğim her şeye beni uçurmaya çalışan, beni ben yapan her şeyin en büyük kaynağı, kızları olmaktan her zaman gurur duyduğum canım annem Emine Akkuş'a ve canım babam Mehmet Akkuş'a,

Tanıştığımız ilk günden itibaren hep yanımda olan; en sevdiğim kıdemlim olarak tüm heyecanlarımın heveslerimin mutluluklarımın ortağı olduktan sonra hayat ortağım, yol arkadaşım olan sevgili eşim Mehmet Orhan Erkan'a,

Kalp atışını duyduğumdan beri kalbimi doldurup bakışı ve gülüşüyle hayatıma en büyük ışığı getiren, sahip olabileceğim en büyük şansım canım oğlum Arelime,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Merve Erkan
Mart 2024, Ankara

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. LÖSEMİLER.....	3
2.1.1. Tanımlama	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Sınıflama	6
2.1.4.1. Morfolojik sınıflandırma	6
2.1.4.2. İmmünolojik sınıflandırma	7
2.1.4.3. Sitogenetik ve moleküler sınıflama	8
2.1.5. Klinik Özellikler	10
2.1.6. Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....	12
2.1.7. Ayırıcı Tanı	14
2.1.8. Prognostik Faktörler.....	14
2.1.8.1. Çocukluk çağı ALL’de prognostik risk grubu sınıflaması	14
2.1.9. Tedavi	16
2.1.9.1. Destek tedavisi.....	16
2.1.9.2. Kemoterapi	17
2.1.10. Tedaviye Bağlı Yan Etkiler	18
2.1.10.1. Erken komplikasyonlar	20
2.1.10.2. Kronik komplikasyonlar	22
2.1.11. Relaps.....	22
2.2. OKSİDATİF STRES	22
2.2.1. Oksidatif Stres ve Kanser.....	25

2.2.2. Tiyol/Disülfid Homeostazı	25
2.2.3. İskemi Modifiye Albumin.....	27
2.3. MALNÜTRİSYON	27
2.3.1. Malnütrisyon Epidemiyolojisi	28
2.3.2. Etiyoloji.....	29
2.3.3. Malnutrisyon Patofizyolojisi.....	29
2.3.4. Tanı	30
2.3.4.1. Antropometrik ölçümler	30
2.3.4.2. Malnutrisyonun sınıflandırılması.....	33
2.3.5. ALL Hastalarında Malnütrisyon	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. OLGULARIN SEÇİMİ VE ÇALIŞMA GRUPLARI.....	36
3.2. YÖNTEM.....	36
3.2.1. Fizik İnceleme.....	36
3.2.2. Laboratuvar Tetkikleri	37
3.2.3. Tanımlamalar	39
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	40
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇLAR	85
7. KAYNAKLAR	89
8. ÖZGEÇMİŞ	101
9. EKLER.....	102
EK 1. ETİK KURUL KARAR FORMU.....	102
EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	106
EK 3. HASTA TAKİP FORMU	110

KISALTMALAR DİZİNİ

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
ANS	: Absolu Nötrofil Sayısı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARA-C	: Sitozin Arabinozid
BFM	: Berlin Frankfurt Münster
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CAT	: Katalaz
CDC	: Hastalık Kontrol Merkezi
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTNB	: 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoik) asit
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
FAB	: French-American-British
FN	: Febril Nötropeni
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
H2O2	: Hidrojen Peroksit
HR	: High Risk
HTLV	: Human T-lenfotropik Virüs
IGF-1	: İnsülin Büyüme Faktörü-1
IR	: Intermediate Risk
İMA	: İskemi Modifiye Albumin
Kİ	: Kemik İliği
KLL	: Kronik Lenfoblastik Lösemi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz

LP	: Lomber Ponksiyon
LUC	: Büyük Tanımlanamayan Hücre
MKH	: Minimal Kalıntı Hastalık
NCHS	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık İstatistik Merkezi
NGS	: Yeni Nesil Dizileme
NO	: Nitrik Oksit
OEH	: Ortalama Eritrosit Hacmi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PEM	: Protein Enerji Malnütrisiyonu
PGR	: Prednizona İyi Yanıt
PPR	: Prednizona Kötü Yanıt
PT	: Protrombin Zamanı
RBC	: Red Blood Cell
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SDS	: Standart Sapma Skoru
sIg	: Sitoplazmik İmmünglobulin
SR	: Standart Risk
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TdT	: Terminal Deoxynucleotidyl Transferase
TT	: Trombin Zamanı
USG	: Ultrasonografi
VCR	: Vinkristin
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: White Blood Cell
yIg	: Yüzey İmmünglobulin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Lösemi patogenezinde önemli bazı genetik durumlar ve çevresel faktörler	4
Tablo 2.	Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması	7
Tablo 3.	ALL’de immünolojik alt tiplere ait özellikler	8
Tablo 4.	Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde sık görülen kromozom anomalileri ve prognoz (13–15)	9
Tablo 5.	Akut lenfoblastik lösemide fizik muayene bulgularının dağılımı	12
Tablo 6.	Çocukluk Çağı ALL’de Erken Dönem Komplikasyonlar	21
Tablo 7.	Wellcome Sınıflaması.....	33
Tablo 8.	Waterlow Sınıflaması	34
Tablo 9.	Hastaların Demografik Özellikleri	42
Tablo 10.	Hastaların 33.Gün ve 78.Gün Kemik İliği Blast Dağılımı	43
Tablo 11.	Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Akım sitometrik MKH ve NGS Bazlı MKH Sonuçlarının Dağılımı	44
Tablo 12.	33.Gün Akım Sitometri-MKH Gruplamasına Göre Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün NGS Bazlı MKH Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	44
Tablo 13.	78.Gün Akım Sitometri-MKH Gruplamasına Göre Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün NGS Bazlı MKH Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	45
Tablo 14.	Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Boy, Vücut Ağırlığı, VKİ, Günlük Aldıkları Kalori Değerlerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 15.	Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Malnütrisyon Dağılımı	46
Tablo 16.	Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Üst Kol Çevresi, Triceps Kıvrım Kalınlığı, Bel Çevresi Değerlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 17.	Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Tam Kan Sayımı Değerlerinin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 18.	Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Biyokimyasal Kan Değerlerinin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 19.	Hastaların Tanı Anı, 33. Gün Ve 78. Gün Koagülasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 20.	Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Vitamin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 21.	Hasta-Kontrol Grupları Arasında Yaş Dağılımının Karşılaştırılması	54
Tablo 22.	Hasta-Kontrol Gruplarında Boy, Vücut Ağırlığı, VKİ Değerlerinin Karşılaştırılması.....	55

Tablo 23. Hasta-Kontrol Gruplarının Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	56
Tablo 24. Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması	57
Tablo 25. İndüksiyon 1A Fazında Tanı Anı, 33. Gün Ve 78. Günlerde Malnütrisyon Durumuna Göre Febril Nötropeni Sıklığının Karşılaştırılması.....	58
Tablo 26. İndüksiyon 1B Fazında Tanı Anı, 33. Gün Ve 78. Günlerde Malnütrisyon Durumuna Göre Febril Nötropeni Sıklığının Karşılaştırılması.....	59
Tablo 27. Risk Gruplarına göre Hemogram Değerlerinin Karşılaştırılması.....	60
Tablo 28. Risk Gruplarına göre Vitamin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	61
Tablo 29. Risk Gruplarına Göre Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	62
Tablo 30. Risk Gruplamasına Göre Antropometrik Ölçümler Ve Günlük Kalori Alımı Değerinin Karşılaştırılması	63
Tablo 31. 33. Gün Akım Sitometri-MKH Sonucuna Göre Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması	65
Tablo 32. 33. Gün Akım Sitometri-MKH Sonucuna Göre Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması	67
Tablo 33. 78. Gün Akım sitometri-MKH Sonucuna Göre Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması	69
Tablo 34. 78. Gün Akım sitometri-MKH Sonucuna Göre Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması	70
Tablo 35. Hastaların Tanı Anı Değerlendirilmesindeki Malnütrisyon Sınıflandırmasına Göre Oksidan Kapasite Değerlerinin Karşılaştırılması.....	71
Tablo 36. Hastaların 33.Gün Değerlendirilmesindeki Malnütrisyon Sınıflandırmasına Göre Oksidan Kapasite Değerlerinin Karşılaştırılması.....	72
Tablo 37. Hastaların 78.Gün Değerlendirilmesindeki Malnütrisyon Sınıflandırmasına Göre Oksidan Kapasite Değerlerinin Karşılaştırılması.....	73

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Bireylerin 0.Gün, 33.Gün, 78.Gün Üst Kol Çevresi, Triceps Kıvrım Kalınlığı, Bel Çevresi Persantil Dağılımı.....	48
--	----



ÖZET

Giriş ve Amaç: Akut lösemiler çocuklarda görülen en sık kanser türüdür. Hastalık seyrinde gelişen patofizyolojik süreçler büyüme geriliğine ve yetersiz beslenmeye yol açabilir. Tedavide kullanılan birçok kemoterapötik ajan serbest oksijen radikaller üretir ve onları nötralize etmeye çalışırken vücudun antioksidan depolarını tüketir. Beslenme yetersizliği nedeniyle de oksidan/antioksidan dengesi yeniden kurulamaz. Bu çalışmada pediatrik yaş grubu yeni tanı akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının beslenme durumunun ve oksidatif stresin hastalığın klinik seyri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Yeni tanı ALL olup takibi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde devam eden 0-18 yaş arası toplam 28 hasta bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubunun vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), üst orta kol çevresi, triseps deri kıvrım kalınlığı, bel çevresi, ve günlük alınan kalori miktarı tanı anı, 33.gün ve 78. gün olmak üzere üç kez yapıldı ve tüm veriler hasta takip formunda kayıt altına alındı. Hastalardan alınan tam kan sayımı, biyokimya, CRP, koagülasyon parametreleri, vitamin B12, folat, 25-OH vitamin D ve prealbümine ek olarak oksidatif stres belirteci olarak total tiyol, native tiyol, disülfid ve iskemi modifiye albümin (İMA) çalışıldı. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların %42,8'i (n=12) kız, %57,2'si (n=17) erkek, ortalaması 105,8 aydı. Hastaların antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde 78.günde bel çevresinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu. Boya göre ağırlık kullanılarak yapılan malnütrisyon sınıflamasında tanı anı, 33.gün ve 78.günde malnütre hasta sayısında artış saptanmadı. Risk gruplarına göre tanı, 33 ve 78. günlerde antropometrik ölçümler ve günlük kalori alımı karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunmadı. Hasta ve kontrol grupları arasında nativ tiyol ve total tiyol değerleri ALL grubunda daha düşük; disülfid değerleri daha yüksek bulundu. Ancak tedavi sürecinde oksidan kapasitede değişiklik izlenmedi. Yüksek risk grubundaki

hastalarda 33.günde total tiyol ve disülfid değerlerini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. 33.gün akım-sitometri MKH negatif olan hastaların 78.gün disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Malnütrisyon ve oksidatif stres denge arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda ALL hastalarında malnütrisyon %20,6 oranında görülmekte ve bu oran indüksiyon tedavisi süresinde değişiklik göstermemektedir. Beslenme durumu risk grubunu etkilememekte ve febril nötropeni sıklığını artırmamaktadır. ALL'li hastalarda tanı anında oksidan kapasitenin azaldığı görülmüştür ancak hastaların indüksiyon tedavisi sürecinde tiyol-disülfid homeostazında belirgin bir değişiklik izlenmemektedir. Akut lösemilerde beslenme ve oksidatif stres konusunda hasta sayısı artırılarak yapılacak daha ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, çocuk, beslenme durumu, oksidan kapasite

ABSTRACT

Introduction and Aim: Acute leukemias are the most common type of cancer in children. The pathophysiological processes that occur during the course of the disease can lead to growth retardation and inadequate nutrition. Many chemotherapeutic agents used in treatment produce free oxygen radicals and attempt to neutralize them, depleting the body's antioxidant reserves in the process. Due to nutritional deficiencies, the oxidative/antioxidant balance cannot be restored. This study aims to investigate the relationship between the nutritional status and oxidative stress of pediatric patients diagnosed with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL) and the clinical course of the disease.

Materials and methods: A total of 28 patients aged 0-18 years, diagnosed with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL) and followed up at the Pediatric Hematology and Oncology Clinic, were included in this prospective study. Anthropometric measurements of the study group including body weight, height, body mass index (BMI), mid-upper arm circumference, triceps skinfold thickness, waist circumference, and daily calorie intake were performed three times: at the time of diagnosis, on day 33, and on day 78. All data were recorded in the patient follow-up form. In addition to routine blood tests, biochemistry, CRP, coagulation parameters, vitamin B12, folate, 25-OH vitamin D, and prealbumin, oxidative stress markers including total thiol, native thiol, disulfide, and ischemia-modified albumin (IMA) were evaluated. Statistical analyses and calculations were performed using IBM SPSS Statistics 21.0 and MS-Excel 2007. A significance level of $p < 0.05$ was accepted for statistical significance.

Results: Patients were 42.8% female ($n=12$) and 57.2% male ($n=17$), with a mean age of 105.8 months. Evaluation of patients' anthropometric measurements revealed a statistically significant increase in waist circumference and a significant decrease in height SDS value on the 78th day. There was no significant increase in the number of malnourished patients diagnosed based on weight-for-height classification at diagnosis, on the 33rd and 78th days. Comparison of anthropometric measurements and daily calorie intake according to risk groups showed no

significant differences in diagnosis on days 33 and 78. Native thiol and total thiol values were lower, while disulfide values were higher in the ALL group compared to the control group. However, no changes were observed in oxidative capacity during the treatment process. In high-risk group patients, total thiol and disulfide values were significantly lower on day 33. On day 33, patients with negative flow cytometry for minimal residual disease (MRD) showed significantly higher disulfide/native thiol and disulfide/total thiol values on day 78. There was no significant relationship found between malnutrition and oxidative stress balance. **Conclusion:** In our study, malnutrition is observed in ALL patients at a rate of 20.6%, and this rate does not change during the induction treatment. Nutritional status does not affect the risk group and does not increase the frequency of febrile neutropenia. It has been observed that oxidative capacity decreases at the time of diagnosis in patients with ALL, however, there is no significant change in thiol-disulfide homeostasis during the induction treatment process. Increasing the number of patients with acute leukemias is needed for further advanced studies on nutrition and oxidative stress.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, child, nutritional status, oxidative capacity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemiler çocuklarda görülen en sık kanser türüdür ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu oluşturur. Akut lösemiler içerisinde akut lenfoblastik lösemi (ALL) akut myeloid lösemiden 5 kat daha sık görülmektedir. Çocukluk çağında en sık görülen malign hastalık olmasının yanında, tedavide elde edilen başarılar açısından da ALL bu dönemin en önemli malign hastalığıdır.

Hastalık seyrinde gelişen patofizyolojik süreçler büyüme geriliğine ve yetersiz beslenmeye yol açar. Bu süreçler inflamasyon, iskelet kası yıkımı, vücut proteinlerinin kaybı ve lipid oksidasyonunu içerir. Birçok kemoterapötik ajan serbest oksijen radikaller üretir ve onları nötralize etmeye çalışırken vücudun antioksidan depolarını tüketir; beslenme yetersizliği nedeniyle de antioksidanları yerine koyamaz. Tedavinin diğer olumsuz etkileri olarak glukokortikoid artışına bağlı toplam vücut yağında veya obezitede bir artış olabileceği gibi yüksek doz intravenöz metotreksat ile tedavi edilen çocuklarda artan protein yıkımına bağlı malnütrisyon görülebilir.

Tüm bu süreçler yeterli beslenme desteği ile tamamen normale döndürülemez ise progresif bir işlevsel bozulmaya yol açarak karmaşık bir metabolik sendrom olan kanser kaşeksisine yol açar. Kilo kaybı, büyüme geriliği, iştahsızlık, kas kaybı, yorgunluk ve anormal biyokimyasal parametreler (düşük serum albümin düzeyi, anemi, artmış inflamatuvar belirteçler gibi) oldukça sık görülür. Hastalıkla ilişkili kötü beslenme, hormonal değişiklikler ve zayıf sitokin yanıtı nedeniyle azalan bağışıklık sonucu artan enfeksiyon ve ateşli nötropeni riskinde artış görülmektedir.

Pediyatrik hematoloji ve onkoloji merkezleri rutin olarak tam bir nütrisyon değerlendirmesi yapmamaktadır ve hastalarında malnütrisyonun belirlenmesi için belirli bir takip algoritması bulunmamaktadır. Oysaki ALL tedavisinde beslenme durumunun ve beslenme ihtiyaçlarının değerlendirilmesi tedavi sürecinde akut veya kronik yan etkilerin ve tedavi sürecini olumsuz etkileyebilecek ek süreçlerin önüne geçmeyi sağlayabilmektedir.

Bu çalışmada pediatrik yaş grubu yeni tanı akut lenfoblastik lösemi hastalarının beslenme durumunun ve oksidan kapasitesinin hastalığın klinik seyri ile ilişkisinin değeriendirmeı hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. LÖSEMİLER

2.1.1. Tanımlama

Lösemi, hematopoetik kök hücrelerdeki genetik bozukluklar sonucunda hücrelerde oluşan kontrolsüz klonal proliferasyonla karakterize olan bir grup malign hastalıktır. Bu progenitör hücreler, artmış proliferasyon ve azalmış apoptozis oranları nedeniyle normal hücrelere kıyasla daha hızlı bir şekilde çoğalırlar. Normal kemik iliği fonksiyonları bozulduğunda, kemik iliği yetmezliği gelişebilir (1).

Çocukluk çağı lösemileri genellikle akut veya kronik olarak iki grupta incelenir. Akut lösemi, immatür hematopoetik veya lenfoid prekürsörlerin klonal ekspansiyonu ile karakterizedir. Kronik lösemi ise, olgunlaşmış kemik iliği hücrelerinin aşırı üremesi ile ilişkilendirilir. Hayatın ilk 4 haftasında tanı konulan lösemilere ise konjenital lösemi adı verilir (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Lösemi 0-14 yaş grubunda görülen kanserlerin en sık nedenidir. Yaş gruplarına göre görülme sıklığı farklılık göstermekle birlikte en sık 0-4 yaş aralığında %36.1 sıklığında görülmekte, yaşla birlikte azalmaktadır. Erkeklerde görülme sıklığı 1.14:1-1.17:1 oranıyla kızlardan daha fazladır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl ortalama 2500 çocuğa yeni lösemi tanısı koyulmaktadır (4). Her yıl Türkiye'de 2000-3000 yeni pediatrik kanser vakası beklenmektedir. Bunların %31'ini lösemiler oluşturmaktadır. Lösemilerin %25'ini 15 yaşın altındaki çocuklar oluşturmaktadır (5). Türkiye'de medyan yaş 5 ve erkek kız oranı ise 1.2:1 olarak saptanmıştır (6).

2.1.3. Etiyoloji

ALL, sadece tek bir mutasyondan ziyade ardışık birkaç mutasyon sonrasında gelişen, sonsuz çoğalma yeteneğine sahip kök hücrelerin olgunlaşma göstermeden sürekli olarak çoğalması ile karakterizedir. Öncül hücrelerde meydana gelen bir dizi

genetik anormallik sonucunda hücre olgunlaşamaz, farklılaşmada duraklama yaşanır. Sonuç olarak, kontrolsüz bir şekilde çoğalır ve lenfoblastik lösemi gelişir. Çocukluk çağı lösemilerinin tam olarak aydınlatılamamış olsa da patogenezinin multifaktöriyel olduğu kabul edilir. En yaygın kabul gören hipotez, in-utero döneminde ilk genetik değişikliklerin meydana geldiği ve doğumdan sonra çevresel faktörlerin etkisiyle sonraki genetik değişikliklerin ortaya çıktığıdır (7). Ancak, bazı vakalarda yenidoğan döneminde alınan mutasyon saptanan bazı vakalarda ise hayat boyu lösemi hiç gelişmediği de görülmüştür.

Patogeneizde anöploidi (kromozom sayısında değişiklik), gen ekspresyonun disregülasyonu veya kimerik füzyon proteinlerinin ekspresyonu ile sonuçlanan kromozomal rearrangementlar, delesyonlar, DNA sekans mutasyonları gibi somatik genetik değişiklikler yer almaktadır. (8) Lösemi patogenezinde rol oynayan bazı faktörler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Lösemi patogenezinde önemli bazı genetik durumlar ve çevresel faktörler (1)

Genetik Durumlar	Çevresel Durumlar
• Down sendromu	• İleri anne yaşı
• Fankoni aplastik anemisi	• İlaçlar
• Bloom sendromu	• Kimyasal maddeler
• Diamond Blackfan anemisi	• İyonize radyasyon
• Schwachman Diamond sendromu	• Elektromanyetik alan
• Klinefelter sendromu	• Viral enfeksiyonlar
• Turner sendromu	
• Ataksi telenjipektazi	
• Nörofibromatozis	
• Li-Fraumeni sendromu	
• Poland sendromu	
• Ağır kombine immün yetmezlik	
• Wiskott Aldrich sendromu	

ALL sıklığını artıran genetik sendromlara Down sendromu, Bloom sendromu, Nörofibromatozis, Ataksi-telenjiektazi ve Fanconi aplastik anemisi örnek olarak verilebilir. PAX5, ETV6 ve TP53 gibi nadir görülen genetik sendromlarda germ-line mutasyonların ve ARD5B, CDKN2A ve IKZF1 gibi polimorfik varyantların artan lösemi riski ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (9) .

Yapılan araştırmalar, tek yumurta ikizlerinden birinde lösemi geliştiğinde, ikinci ikizdeki riskin genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Özellikle, ALL'in ilk ikizde yaşamın ilk yılında tanımlandığı durumlarda ve ikizler aynı plasentayı paylaşıyorsa (monokoryonik), risk %70'ten fazladır. İlk ikizde 5-7 yaş arasında lösemi gelişirse, ikinci ikiz için risk genel popülasyonda, zigositte bakılsızın en az iki kat artar (1).

Çocukluk çağı ALL'nin etiyolojisiyle ilgili birçok araştırma, enfeksiyonların rolünü incelemiştir. İmmün cevabın uygun olmayan bir şekilde uyarılması veya enfeksiyonun doğrudan transformasyonu bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir. Viral enfeksiyonlar arasında özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV), endemik Burkitt lenfoma, ALL-L3, Hodgkin lenfoma ve nazofarengeal kanserlerle ilişkilendirilmiştir. Human T-lenfotropik virüs 1 ve 2 (HTLV I-II) ise, erişkin T hücreli lösemi ve hairy T hücreli lösemi oluşumunda etkili olduğu belirlenmiştir. HIV'in çocukluk çağı kanserlerinde etkinliği saptanmış olmasına rağmen, ALL ile doğrudan ilişkilendirilmemiştir. HIV enfeksiyonu, bağışıklık sistemi üzerinde ciddi etkilere sahip olabilir ve bağışıklık sisteminin zayıflamasına yol açabilir. Bu durum, çocukluk çağı kanserlerinin gelişim riskini artırabilir. Ancak, HIV ile ALL arasında doğrudan bir nedensel ilişki bulunmamaktadır. ALL'in gelişiminde genetik faktörler, çevresel etkenler ve diğer risk faktörleri daha belirleyici olabilir. Bu nedenle, HIV ile ALL arasında belirgin bir ilişki bulunmamaktadır (10).

Vaka kontrol çalışmaları ile in-utero radyasyon maruziyetinin lösemi oluşma riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Araştırmalarda hesaplanan risk oranı 1.1 ila 2.0 arasında değişmektedir. Postnatal radyasyon maruziyeti ise çocukluk çağı lösemileri ile ilişkilendirilememiştir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Nükleer patlamalardan ve santrallerden kaynaklanan radyasyona maruz kalan çocuklarda çevresel maruziyet değerlendirebilmek ve lösemi gelişme riskini incelemek amacıyla

birçok çalışma yapılmıştır. Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan atom bombalarından kurtulan çocuklarda yapılan araştırmalarda 5 ila 15 yıl sonra lösemi insidansında artış saptanmış, atom bombasından kurtulanlarda lösemi riskinin radyasyon dozu ile korele olduğu bildirilmiştir (11).

2.1.4. Sınıflama

Akut lenfoblastik lösemi morfolojik, sitokimyasal, immünolojik, sitogenetik ve moleküler özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır.

2.1.4.1. Morfolojik sınıflandırma

ALL hücrelerinin morfolojik olarak sınıflandırılması için lösemik hücrelerin boyutu, nükleus-sitoplazma oranı, nükleus şekli, nükleolusun sayısı ve belirginliği, bir boyama ajanı ile sitoplazmik boyanmanın yoğunluğu ve doğası, sitoplazmik granüllerin varlığı, sitoplazmik vakuollerin belirginliği ve nükleer kromatinin karakterinin mikroskopik incelenmesi yoluyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu faktörlerin bir araya getirilmesi ve dikkatli analizi, ALL hücrelerinin farklı alt tiplerini tanımlamak ve sınıflandırmak için önemli bir araç sağlar (12,13). Bu çalışmalar arasından en yaygın olarak kullanılan French-American-British (FAB) Çalışma Grubu'nun 1976'da yapmış olduğu sistemdir.

Lenfoblastlar FAB sistemine göre morfolojik özelliklerine göre üç gruba ayrılır; L1, L2 ve L3.

FAB L1; %90'lık bir oranla en sık görülen subtipdir. Yüksek nükleer-sitoplazmik oranla karakterize küçük hücrelerdir. Hücre kenarına sınırlanmış, hafif bazofilik ve dar bir sitoplazması vardır. Belirsiz nükleollere ve yuvarlak-yarık değişken nükleer membranlara sahip hücreler içerir (13,14).

FAB L2; yaklaşık olarak vakaların %5-15'ini kapsar. Bu hücreler, L1 tipi blastlardan daha büyük olup, boyutları değişkendir. Nükleelleri belirgin ve sitoplazmaları geniştir. Çekirdekleri girintili ve çentiklidir. Morfolojik olarak AML M0/M1 ile karışabilirler. Bu ayırım için hücre yüzey markerlarına yönelik flow sitometrik inceleme önemlidir (13,14) .

FAB L3; vakaların yaklaşık %1-2 oranında görülmektedir. Büyük ve değişken boyutlu hücrelerdir. Koyu bazofilik sitoplazmalarında belirgin sitoplazmik vakuolizasyon görülmektedir. %98'i matür B hücre lösemi (Burkitt lösemi) ile karakterizedir (13,14).

Tablo 2. Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması (15)

Sitolojik özellikler	L1	L2	L3
Hücre büyüklüğü	Küçük ağırlıklı	İri, Değişken	Büyük, Heterojen
Nükleer kromatin	Homojen, Yoğun	Değişken, Heterojen	İnce noktalanma tarzında, Homojen
Çekirdek şekli	Düzgün, Yer yer çentikli	Düzensiz, Çentikli	Düzgün, Oval Yuvarlak
Nükleolus	Görünmez veya Küçük	Bir veya daha fazla, Genellikle büyük	Belirgin, Veziküler
Sitoplazma oranı	Çok dar	Daha geniş	Geniş
Sitoplazma bazofilisi	Hafif	Değişken	Çok koyu
Sitoplazmik vakuolizasyon	Değişken	Değişken	Belirgin

2.1.4.2. İmmünolojik sınıflandırma

Blast hücrelerinin sitoplazmasında ve yüzeylerinde ait oldukları klona ve maturasyona göre değişkenlik gösteren spesifik antijenler bulunmaktadır. Bu antijenlere özgü antikör reaksiyonlarına göre flow sitometrik çalışmalar yapılarak akut lenfoblastik lösemiler üç ana gruba ve alt gruplarına ayrılmaktadır (13,14,16)(Tablo 3).

Tablo 3. ALL’de immünojik alt tiplere ait özellikler (17)

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

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

2.1.4.3. Sitogenetik ve moleküler sınıflama

Lösemi sınıflandırılmasında morfoloji ve immünofenotipin önemi kadar hücre düzeyindeki yapısal ve sayısal (ploidi) kromozom anomalilerinin

değerlendirilmesi büyük önem taşır. Sitogenetik çeşitlilik sayesinde tanıdan klinik özelliklere, tedaviden prognoza kadar değişkenlik gösteren alt tipler tanımlanmıştır (15,18).

Çocukluk çağı ALL'lerin %75'inde kromozomal anomali veya translokasyonlar gözlemlenmiştir. Bu translokasyonlar, en sık izlenen yapısal anormalliklerdir ve spesifik immünofenotiplerle birlikte bulunurlar. En yaygın görülen translokasyonlar şunlardır: t(8;14) B hücreli ALL, t(1;19) preB hücreli ALL ve t(11;14) T hücreli ALL. Çocukluk çağı lösemilerinde iki önemli prognostik translokasyon bulunmaktadır: t(4;11), özellikle infant lösemide görülen ve çok kötü bir prognoza sahip olan bir translokasyondur. Bir diğeri t(9;22) Philedelphia kromozomu olup, ALL'li çocukların %3-5'inde bulunur ve kötü prognoz kriteridir (19). Sayısal anomaliler; B-prekürsör ALL için prognostik öneme sahiptir. En sık trizomi 21 saptanır ve hastaların %30'unda görülür. Hipodiploidi ise hastaların %6'sında saptanır. Hiperdiploidi iyi prognozu, hipodiploidi ve psödodiploidi ise kötü prognozu ifade etmektedir (15).

Tablo 4. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde sık görülen kromozom anomalileri ve prognoz (13–15)

Kromozomal anomali	İnsidans	İmmünofenotip	Prognoz
Trizomi 4, 10, 17	%25	B-öncül hücreli	İyi
t(12;21)	%20-25	B-öncül hücreli	İyi
t(1;19)	%5-6	B-öncül hücreli	Orta
t(9;22)	%3	B-öncül hücreli	Kötü
t (8;14), t(8;22), t(2;8)	%1-2	Olgun B hücreli	Kötü
Hiperdiploidi (>45 kromozom)	%20-25	B-öncül hücreli	İyi
Hipodiploidi (<45 kromozom)	%1	B-öncül hücreli	Kötü
Haplidiye yakın (23-29 kromozom)	%1	B-öncül hücreli	Kötü
11q23 MLL gen arranjmanları t(4;11), t(11;19) vb.	%8	Pro-B-öncül hücreli	Kötü
t(5;14)	%1	T hücreli	Kötü

2.1.5. Klinik Özellikler

ALL hastalarında semptomlar genellikle ani bir başlangıç gösterir. Bazen semptomsuz olan bir çocukta, rutin kan testi sırasında tesadüfen tespit edilebilirken, bazen hayatı tehdit eden kanama, enfeksiyon veya solunum sıkıntısı gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Akut lenfoblastik lösemide klinik tablo, kemik iliği yetmezliği derecesi ve ekstramedüller dokunun infiltrasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Genel olarak, organ infiltrasyonunun derecesi periferik blast sayısı ile ilişkilidir ve bu, lösemik yükün bir göstergesi olarak kabul edilebilir (14,15). En sık görülen semptomlar öncelikle nötropeni nedeni ile gelişen enfeksiyonların neden olduğu ateş olmak üzere anemiye bağlı solukluk ve halsizlik, trombosit sayısında düşüklüğe bağlı ortaya çıkan kanama bozuklukları, kemik ve eklem ağrılarıdır (18).

Kemik iliği invazyonu: Klinik bulgular etkilenen seriye göre çeşitlilik gösterir. Anemiye bağlı solukluk, halsizlik, taşikardi, dispne, nadiren konjestif kalp yetmezliği görülür. Nötropeniye bağlı olarak; ateş, enfeksiyon görülür. Trombositopeniye bağlı; peteşi, purpura, kanamaya eğilim, mukozal kanamalar, nadiren ciddi kanamalar izlenebilir (15).

Lenfoid sistem infiltrasyonu: Lenfoid sistem infiltrasyonuna bağlı olarak lenfadenopati (lenf bezlerinde büyüme), hepatomegali (karaciğer büyümesi) ve splenomegali (dalak büyümesi) görülebilir (15).

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu: Tanı anında hastaların yaklaşık %20'sinde beyin-omurilik sıvısı örneği santrifüjlerinde blast hücreleri görülebilir (20). İlk tanıda beyin-omurilik sıvısında (BOS) lenfoblast saptanmış olan çocukların %5'inden azı semptomatiktir. Semptomatik hastalar ise, artmış kafa içi basıncı belirtileri (kusma, baş ağrısı, papilödem ve uyuşukluk), hemiparezi, kranial sinir parazileri, nöbetler ve ense sertliği gibi yaygın veya fokal nörolojik belirti ve semptomlar gösterebilirler (14,15).

Genitoüriner sistem tutulumu: Erkek çocukların yaklaşık %2'sinde tanı anında testis tutulumu gözlemlenebilir. Genellikle testiste ağrısız bir büyümeyle ortaya çıkar. Yeni ALL tanısı alan erkek çocuklarda yapılan bir çalışmada testis biyopsilerinin yaklaşık %20'sinde mikroskopik lösemik tutulum saptanmıştır (21). Ancak bu mikroskopik tutulumun herhangi bir prognostik öneme sahip olduğu

görülmemiştir ve bu nedenle tanı anında rutin testis biyopsileri önerilmemektedir (14,15). Priapizm nadir olarak görülür ve sıklıkla artmış beyaz küre sayısı ile ilişkilidir (14). Over tutulumu çok nadir olarak görülmektedir.

Ön mediastinal kitle: Timusun lösemik infiltrasyonu, akciğer grafisinde ön mediastinal kitle olarak görünebilir. Bu durum, yeni tanı alan hastaların yaklaşık %10'unda ortaya çıkar ve genellikle T-hücre immünofenotipi ile ilişkilidir. Mediastinal yapıların lösemik infiltrasyonu hayatı tehdit eden trakeobronşiyal veya kardiyovasküler kompresyona neden olabilir(14) .

Kemik ve eklem tutulumu: Kemik ve eklem ağrıları sık görülen bulgulardır ve hastaların yaklaşık %25'inde görülür. Periostun lösemik infiltrasyonu, kemik infarktı veya kemik iliği kavitesinin blastlar sebebiyle genişlemesi nedeniyle görülebilir (14,15).

Gastrointestinal tutulum: Hepatosplenomegali, tanı sırasında sıkça görülen bulgulardan biridir. Hastaların yaklaşık %30 ila %50'sinde karaciğer veya dalak büyümesi, kosta sınırın 4 cm altında palpe edilebilmektedir. ALL tanısı konan bazı çocuklarda ise tanı anında lösemik infiltrasyona bağlı olarak hiperbilirubinemi ile ilişkili ciddi hepatik yetmezlik gelişebilir. Bu durum, indüksiyon kemoterapisi sırasında kullanılan birçok ajanın karaciğer tarafından metabolize edilmesi nedeniyle başlangıç tedavisini karmaşık hale getirebilir (22).

Oküler tutulum: Yeni tanı alan hastaların yaklaşık 1/3'ünde oftalmik tutulum görülmektedir (23). Trombositopeniye bağlı olarak gelişen retinal hemorajiler, en sık görülen oküler anomaliler arasındadır. Ayrıca, optik sinirin doğrudan lösemik infiltrasyonu sonucunda görme kaybı oluşabilir. (24).

Tablo 5. Akut lenfoblastik lösemide fizik muayene bulgularının dağılımı (15)

Semptom	Hastaların yüzdesi
Hepatomegali	%68
Splenomegali	%63
Ateş	%61
Lenfadenopati	%50
Kanama (peteşi, purpura vb.)	%48
Kemik ağrısı	%23
Mediastinal kitle	%5-10
Testis tutulumu	%2

2.1.6. Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Kemik iliği yetmezliğini gösteren periferik kan bulguları genellikle ALL tanısını düşündürür, ancak rutin laboratuvar değerlendirmelerinde lösemik hücreler tespit edilemeyebilir. Birçok ALL hastasının başvuru sırasında total beyaz küre sayısı $10.000/\text{mm}^3$ 'nin altında olabilir. Hastalara yapılan ilk incelemelerde lösemik hücreler atipik lenfositler olarak rapor edilebilir. Ancak ileri incelemeler yapıldığında, bu hücrelerin malign kökene ait olduğu görülebilir. Periferik kan analizleriyle lösemi şüphesi oluştuğunda, kemik iliği incelemelerinin en kısa sürede yapılması önemlidir. ALL tanısı, kemik iliğindeki homojen lenfoblast popülasyonunun %25'in üzerinde olması ile koyulur. Başlangıç incelemelerinde serebrospinal sıvıda incelenmelidir. Bu incelemelerde lenfoblast saptanır ya da serebrospinal sıvıda lökosit sayısı artmış bulunursa SSS lösemisi ya da meningeal lösemiden söz edilebilir (1).

Tam kan sayımı: Hemoglobin değerleri sıklıkla düşük bulunabilir. Hemoglobin değerinin düşük olması lösemik sürecin uzun olduğunu, normale yakın değerlerde olması ise hızlı proliferatif hastalığı düşündürebilir. Normokrom normositer anemi sık görülür. Eritropoezin baskılanması sonucu retikülositopeni izlenebilir. Lökosit sayısı normal, düşük veya yüksek olabilir. Tanı anında hastaların yaklaşık %50'sinde lökosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir (25). Periferik yaymada, lökopenili hastalarda blastlar hiç görülmeyebilir. Blastların yaymada görülmesi durumunda bile, bu bulgu yanıltıcı olabilir ve kesin tanı için periferik

yaymada morfolojik değerlendirme yetersiz olabilir. Hastaların %92' sinde trombosit sayılarının düşük olduğu saptanmıştır (1,13–15) .

Kemik iliği aspirasyonu: %80'nin üzerinde blast izlenir. Kemik iliğinde %5'in üzerinde blast görüldüğü durumlarda lösemiden mutlaka şüphelenilmelidir. ALL tanısı için blast sayısı %25'in üzerinde olmalıdır. Megakaryositler genellikle yoktur. Kemik iliği örneğinden morfolojik değerlendirmeye ek olarak immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler tetkikler de mutlaka yapılmalıdır (14,15).

Biyokimyasal testler: Laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile elektrolitlerin değerlendirilmesi önemlidir. Yüksek lösemik hücre yüküne sahip hastalarda sıkça görülen yüksek ürik asit seviyeleri, artmış pürin anabolizması ve katabolizmasını işaret edebilir. Hiperüriseminin başlıca komplikasyonu, ürik asit nefropatisi sonucu gelişen böbrek yetmezliğidir. Kemik iliğinin infiltrasyonu nedeniyle hiperkalsemi meydana gelebilir. Hücre yıkımından kaynaklanan artmış fosfor düzeyleri de hipokalsemiyi tetikleyebilir (14,17).

Göğüs radyografisi: T- ALL'lerde ön mediastende kitle görünümü izlenebilir (15).

BOS örnekleme: Hücresel ve biyokimyasal analizin yanında sitosantrifüj ile blast incelemesi yapılır. ALL'de SSS tutulumu; SSS-1, SSS-2 ve SSS-3 olarak sınıflandırılır:

- SSS-1; <5 WBC/mm³, sitosantrifüj yaymasında blast yok.
- SSS-2; <5 WBC/mm³, sitosantrifüj yaymasında blast var.
- SSS-3; >5 WBC/mm³, sitosantrifüj yaymasında blast var.

Tanı sırasında lomber ponksiyon (LP) travmatik ise BOS eritrosit (RBC) ve lökosit sayısı ile periferik kan eritrosit ve lökosit sayısı oranlarına göre şu durumda tutulum olarak değerlendirilir;

$BOS\ WBC/BOS\ RBC > Periferik\ kan\ WBC/Periferik\ kan\ RBC$ (13,15).

Tanı sırasında tüm hastalarda koagölasyon tetkikleri, immünolojik testler, enfeksiyona yönelik testler, elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) ile kardiyak değerlendirme, gerekirse kardiyak enzimler, batin ultrasonografi (USG), kemik grafileri değerlendirilmelidir.

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Lösemi tanısı genellikle tipik belirtiler, laboratuvar sonuçları ve kemik iliği yaymasında blastların varlığına dayanarak konulur. Ancak ALL'nin semptom ve bulguları, diğer bazı hastalıklarla benzerlik gösterebilir. Ayırıcı tanıda AML, aplastik anemiler, miyelodisplazi, myeloproliferatif hastalıklar, enfeksiyöz mononükleoz ve diğer viral hastalıkların yanı sıra lenfoma, nöroblastom, Ewing sarkom gibi metastatik solid tümörler de düşünülmelidir.

2.1.8. Prognostik Faktörler

Akut lenfoblastik lösemi, klinik, biyolojik ve prognostik özelliklerine göre değişiklik gösterebilen heterojen bir hastalıktır ve farklı alt tipleri içerir. Bu nedenle, tanı anında ve takip süresince hastanın risk grubunun belirlenmesi, prognostik faktörlere dayanır ve tedavi yaklaşımı da bu bilgilere göre şekillenir. Risk sınıflandırmasının temel amacı, kök hücre nakli adaylarını erken dönemde belirleyerek ve özel alt tiplerde tedavi yöntemlerini değiştirerek ek önlemler almak ve tedaviyi yönlendirmektir (26) . Hastanın tanı anındaki yaş, lökosit sayısı, hastalığın immünofenotipi, cinsiyeti, tanı anındaki SSS tutulumu ve minimal kalıntı hastalık (MKH) oranı gibi prognostik faktörler, risk durumunun belirlenmesinde önemli rol oynar. Bu faktörlerin değerlendirilmesi, hastanın tedavi planının ve prognozunun belirlenmesinde kritik bir adımdır.

2.1.8.1. Çocukluk çağı ALL'de prognostik risk grubu sınıflaması

Standart Risk Grubu (SR)

Yaş ≥ 1 yıl – < 6 yıl (yalnızca MKH verisi yoksa ya da net değilse)

Ve Başlangıçta WBC $< 20,000/\mu\text{L}$ (yalnızca MKH verisi yoksa ya da net değilse)

Ve 15.gün Akım-sitometri-MKH $< 0,1$ ve 15. gün M1 Kİ

ve 33. gün PCR-MKH $< 5 \times 10^{-4}$, (33. gün akım-sitometri-MKH $< 5 \times 10^{-4}$) ve 33. günde M1 Kİ

ve 78. gün PCR-MKH $<5 \times 10^{-4}$,(78. gün akım-sitometri-MKH $<5 \times 10^{-4}$) ve 78. gün M1 Kİ

ve ETV6/RUNX1 ya da 15.gün akım-sitometri-MKH $<0,1$ ve 33/78.gün MKH $<5 \times 10^{-4}$ olan hiperdiploidi saptanmış hastalar

ve non-T ALL

ve IKZF1del yok, iAMP21 ya da CRLF2 aşırı ekspresyonu

Orta Risk Grubu (IR)

SR ya da HR gruplarına dahil olmayan tüm hastalar

PY 8. gün: $<1,000$ blast/ μ L (İyi Prednizon Yanıtı-GPR) - Yalnızca T-ALL için

ve Yaş <1 yıl* veya ≥ 6 yıl (yalnızca MKH verisi yoksa ya da net değilse)

ya da WBC $\geq 20,000/\mu$ L (yalnızca MKH verisi yoksa ya da net değilse)

ya da 15. gün akım-sitometri-MKH $>0,1$ ve $<0,10$ ve M1/M2 Kİ,

ve 33. gün akım-sitometri-MKH $<5 \times 10^{-4}$) ve 33. günde M1 Kİ

ve 78. gün akım-sitometri-MKH $<5 \times 10^{-4}$) ve 78. günde M1 Kİ

ya da CRLF2 veya IKZF1del veya iAMP21 ile 15.gün MKH $<0,10$ ve 33/78.gün MKH $<5 \times 10^{-4}$

ve HR Grubunda tanımlanan HR genetik özellikleri yok

Yüksek Risk Grubu (HR)

PY 8. gün: $\geq 1,000$ blast/ μ L (Kötü Prednizon Yanıtı-PPR) - Yalnızca T-ALL

veya 15. gün akım-sitometri MKH $>0,10$ veya M3 Kİ (15. gün akım-sitometri MKH net değilse)

veya 33. gün tam remisyon yoksa

veya 33. gün akım-sitometri-MKH $>0,05$ ya da M2/M3 ilik (33. gün akım-sitometri MKH net değilse)

ve/veya 78. gün akım-sitometri-MKH $>0,05\%$ ya da 78. gün M2/M3 ilik (78.gün akım-sitometri MKH net değilse)

veya BCR/ABL1* ya da KMT2A/AFF1 rearanjmanı

veya Yaş <1 yıl ve herhangi KMT2A rearanjmanı

veya Hipodiploidi ≤ 44

veya t(17;19)(q23;p13) (TCF3/HLF)

veya IKZF1plus ile 15.gün akım-sitometri-MKH $>0,1$ ya da 33/78.gün MKH $>5 \times 10^{-4}$

2.1.9. Tedavi

ALL'de temel tedavi kemoterapi ve destek tedaviden oluşur. Son 50 yılda, ALL'li çocukların prognozunda önemli bir iyileşme olmuştur. Çocukluk çağı ALL tedavisine yönelik mevcut protokollerle hastaların %95 'inden fazlası tam remisyona ulaşabilmektedir. Relaps sonrası remisyona giren hastaları da içeren ortalama sağkalımda yaklaşık %90'lara ulaşılmıştır (8). Yeni antineoplastik ilaçların devreye girmesi ile kompleks kemoterapi rejimlerinin kullanılması, riske yönelik tedavi seçimi, SSS'ye yönelik tedavilerin uygulanmaya başlanması, destekleyici bakımın gelişmesi ve komplikasyonlara daha iyi müdahale edilmesi gibi faktörler sağ kalımdaki artışta önemli rol oynamıştır(14,15,17).

Amaç öncelikle klinik ve hematolojik olarak remisyonu sağlamak, sistemik kemoterapi ve SSS profilaksisi ile remisyonu sürdürmek, idame tedaviyle MKH'ı yok etmek ve hastalığın kendisine ve/veya tedaviye bağlı oluşan komplikasyonları önlemek ve tedavi etmektir(15) .

2.1.9.1. Destek tedavisi

Fırsatçı enfeksiyonlara karşı korunma; özellikle yüksek riskli/relaps hastalarda fungal enfeksiyonlar açısından profilaksi ve tedavi, febril nütropeni durumunda hızlı ve uygun antibiyoterapi, gerektiğinde kan ürünleri replasmanı, tümör lizis sendromu yönetimi, bulantı, kusma, ağrı gibi yaşam kalitesini düşüren semptomların giderilmesi, hasta ve ailesine psikososyal destek sağlanması, oral

beslenme mümkün olmadığında parenteral beslenme sağlanması, hastaların ağız ve diş bakımlarına dikkat edilmesi, tedavilerin yan etkilerinin engellenmesi ya da azaltılması gibi durumlar destek tedavi kapsamında oldukça önemlidir (1,13).

2.1.9.2. Kemoterapi

Günümüzde, ALL tedavisi için dünya genelinde iki büyük çalışma grubu tarafından geliştirilen tedavi protokolleri veya bunlara dayalı modifikasyonlar kullanılmaktadır. Bu iki büyük çalışma grubundan biri, Berlin, Frankfurt ve Münster şehirlerindeki merkezlerin bir araya gelerek başlattığı ve bu şehirlerin baş harflerinden isimlendirilen Alman "BFM Çalışma Grubu"dur. Diğerisi ise Kuzey Amerika kıtasındaki hemen hemen tüm merkezlerin katıldığı "Children's Oncology Group"tur. Bu gruplar, ALL tedavisinde kullanılan protokollerin geliştirilmesi, standartlaştırılması ve yayılması konusunda öncü roller üstlenmektedirler (19).

Yeni ALL tanısı konan çocuklarda tedavi rejimleri genellikle üç aşamadan oluşur: remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve idame. Tüm bu aşamalarda, SSS'ne yönelik tedaviler (örneğin; intratekal kemoterapi) temel bileşendir, çünkü sistemik olarak uygulanan birçok ajanın beyin ve omuriliğe yeterince nüfuz etmeyebilir (14).

Remisyon İndüksiyonu: ALL tanısı konulduğunda metabolik imbalansın düzeltilmesi gibi gerekli acil yaklaşımlar uygulandıktan sonra zaman kaybedilmeden kemoterapiye başlanmalıdır. Remisyon indüksiyonu ile lösemi hücre yükünün azaltılması ve klinik ve hematolojik olarak tespit edilemeyecek seviyelere indirilmesi amaçlanır. Blast sayısının %5'in altında olması ile birlikte normoselüler kemik iliği ve periferik kanda blastın saptanmaması hematolojik remisyon olarak tanımlanmaktadır. Aynı zamanda periferik kan bulgularının normal aralığa ($500-1000/\text{mm}^3$ üzerinde granülosit sayısı ve $100.000/\text{mm}^3$ üzerinde trombosit sayısı) dönmüş olması beklenir. Bu kriterlere ek olarak tam remisyon için ekstramedüller lösemiye ait herhangi bir semptom ve bulgunun olmaması beklenir. Tedavinin diğer fazına geçilmeden önce mutlaka tam remisyon olması gerekmektedir. Birçok rejimde indüksiyon kemoterapisi genellikle 4-6 hafta sürmektedir (2).

Kemik iliği ile ALL tanısı konulduktan sonra tanı ve tedavi amaçlı lomber ponksiyon yapılmalıdır. Teorik olarak periferik kandaki lenfoblastların meningeal

yayılımlarını engellemek amacıyla ilk tanısal LP yapılırken eş zamanlı intratekal kemoterapinin uygulanması önerilmektedir. İntratekal kemoterapi tedavinin ilk 1 ayı içerisinde tanısal lomber ponksiyondan sonra en az bir kez daha uygulanmaktadır. Yapılan tanısal lomber ponksiyonda SSS-2, SSS-3 ya da travmatik lomber ponksiyon saptanırsa ek dozlar uygulanmaktadır (27).

Konsolidasyon Tedavisi: Bu fazın amacı hastalık yükünün azaltılmasının devam ettirilmesi ve relaps riski doğrultusunda tedavinin yoğunluğunu belirlemektir. Genel olarak kemoterapötiklerin akut ve geç toksisitesini engellemek amacıyla düşük risk grubundaki hastalara yüksek riskli hastalara göre daha az yoğun rejimler uygulanmaktadır (2).

İdame Tedavisi: Günümüzde tüm tedavi rejimlerinde genellikle 2 yıl süren ve daha az yoğun kemoterapi kullanılan bir fazdır(2) .

2.1.10. Tedaviye Bağlı Yan Etkiler

Akut lösemilerde tam remisyon sağlanması ve sağ kalım oranları geliştirilen çok ilaçlı tedavi protokolleri ile ciddi oranda iyileşme göstermiştir. Morbidite ve mortalitenin sebebi hastalığın kendisinden ziyade hastalığın tedavi sürecinde gelişen yan etkilerdir. Kemoterapötik ilaçların etkinliği, dozu, verililiş yolu, süresi ve ilaçların birlikte kullanımının yan etki gelişiminde önemli yeri vardır. Ayrıca lösemi tipi, lösemik hücre yükü, hastanın yaşı, hastanın beslenme durumu, genetik gibi faktörler de yan etki gelişiminde etkilidir (28,29).

Steroidler: Remisyon indüksiyon tedavisinde kullanılan en önemli ajandır. Lösemik hücrelerde apoptozu tetikler böylece yıkımı hızlıca sağlar. Hiperglisemi, hipertansiyon, gastrik yan etkiler, miyopati, kemikte avasküler nekroz, artmış enfeksiyon riski ve psikiyatrik sorunlara neden olabilir (30,31).

Vinka Alkaloidler: Remisyon indüksiyonun en önemli ajanlarından biridir. En sık kullanılanı ise vinkristindir (VCR). En belirgin yan etkisi aksonal hasarın neden olduğu nörotoksikite tablosudur. Kabızlık, paralitik ileus, işeme bozukluğu ve bazen de nöbet geçirmeye sebep olabilir (32).

Asparajinaz: Asparajin yıkımı ile protein sentezini inhibe ederek antilösemik etkisi göstermektedir (33). Toksik etkisi lösemik hücrelerin yanı sıra sağlıklı

hücrelerde de protein sentezini inhibe ederek gösterir. Bu durum, albümin, insülin, lipoprotein gibi proteinlerin sentezinin bozulmasına yol açar. Aynı zamanda hem pıhtılaşma faktörleri hem de protein-C, protein-S ve antitrombin gibi antikoagülan proteinlerin azalmasına neden olarak tromboz riskini artırır. Ürtiker, anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları da sık olarak (%13-45) görülebilir. Polietilen glikole bağlı asparajinaz ile anafilaksi riski azaltılabilir (34,35) .

Antrasiklinler: Daunorubisin çocukluk çağı ALL tedavisinde en sık kullanılan antrasiklin ajandır. En belirgin yan etkisi ağır kemik iliğinde baskılanma ve kümülatif doz bağımlı kardiyotoksisitedir (32).

Folik Asit Antagonistleri: Metotreksatın intratekal kullanımı SSS tedavisinin, intravenöz ve oral kullanımı ise konsolidasyon ve idame tedavinin temel taşı kabul edilebilir (32). Hepatotoksisite ve nefrotoksisite en ciddi yan etkileridir. Yüksek dozlarda kullanımda kusma, mukozit, dermatit görülebilmektedir(36).

Pürin Antagonistleri: İdame tedavide en sık kullanılan ilaçlardan biri oral 6-merkaptopürindir. Kemik iliği baskılanmasının yanı sıra önemli yan etkisi karaciğerin veno oklüzif hastalığıdır(37).

Pirimidin Antagonistleri: Çocukluk çağı ALL tedavisinde kullanılan tek pirimidin antagonist ajanı sitozin arabinoziddir (ARA-C). Yüksek riskli grupta, dirençli ve tekrarlayan olgularda remisyon sağlar. Yüksek dozlarda santral sinir sistemi hasarına bağlı olarak görme, konuşma, yürüme ve denge bozukluklarına neden olabilir (38).

Alkilleyici Ajanlar: Siklofosfamid ve ifosfamid olarak iki türevi vardır. En önemli yan etki hemorajik sistittir; ek olarak bulantı, kusma, elektrolit bozuklukları ve infertilite gelişebilir(39) .

Epipodofilotoksinler: DNA'da topoizomeraz-II ile etkileşerek apoptoza yol açar. Kemik iliği baskılanması ile birlikte saç kaybı, baş ağrısı, yorgunluk, halsizlik, uyku gibi spesifik olmayan yan etkiler görülebilir(39).

2.1.10.1. Erken komplikasyonlar

Lösemi hücrelerinin lizisine sekonder olarak ortaya çıkan metabolik bozukluklar ve hematopoetik olmayan organların lösemik infiltrasyonu sonucu bazı komplikasyonlar görülebilir. Kemoterapiye başlanması ile de bu sorunlar şiddetlenebilir. Ayrıca kemoterapi sonrası mielosupresyon, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ve mukozal toksisite gibi ek sorunlar görülebilir.

Tümör lizis sendromuna bağlı olarak elektrolit bozuklukları, hiperürisemi ve böbrek yetmezliği sıklıkla görülür. Hayatı tehdit eden enfeksiyonlar, kemoterapiye bağlı olarak bulantı-kusma, mukozit nedeniyle oral beslenememe, tifilit, tromboza yatkınlık, nörotoksisite ve nörolojik bozukluklar (intrakraniyal kanama, konvülziyon, nöropati vb.), hepatotoksiste, pankreatit, hiperglisemi, psikolojik bozukluklar erken komplikasyonlar arasında sayılabilir (2,29).

Erken dönem komplikasyonlar ve ilişkili risk faktörleri Tablo 6'daki gibi özetlenebilir.

Tablo 6. Çocukluk Çağı ALL’de Erken Dönem Komplikasyonlar (29)

Durum	Risk Faktörü
Tümör lizis sendromu	Büyük tümör yükü, dehidratasyon, hipotansiyon, asidoz, renal disfonksiyon, yoğun kemoterapi, yetersiz önleyici/destek tedavisi
Koagülopati	T-ALL, Miyeloid lösemiler
Hiperkalsemi	Dehidratasyon, T-ALL; B lineage ALL (t(17;19) (q22:p13) ve E2A-HLF füzyonu ile birlikte)
Hiperglisemi	Glukokortikoid ve asparaginaz tedavisi, yüksek glukoz konsantrasyonu içeren IV hidrasyon, obezite, ailede diyabet öyküsü, Down sendromu
Hipoglisemi	Merkaptopürin tedavisi, hiperglisemi tedavisinde yüksek doz insülin kullanımı
Uyumsuz ADH salınımı	Vinkristin tedavisi, metabolik stres, enfeksiyonlar
Diyabetes insipidus	SSS infiltrasyonu
Adrenal yetersizlik	Glukokortikoid tedavisi
Vena cava superior sendromu	Superior mediastinal kitle, hücre çoğalma hızı, genetik protrombotik faktörler, santral venöz kateter varlığı
Trakea basısı	Mediastinal kitle, hücre çoğalma hızı
Lökostaz	Yüksek lökosit sayısı, dehidratasyon, eritrosit transfüzyonu
Konvülsiyon	Yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin tedavisi
Lökoensefalopati	Yüksek doz metotreksat tedavisi
Mukozit	Yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin, antrasiklin tedavisi
Hepatit	Yüksek doz metotreksat tedavisi
Sarılık	Kemoterapötikler, antifungal, antimikrobiyal ajanlar
Pankreatit	Asparaginaz, deksametazon, merkaptopürin tedavisi
Tifilit	Yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin, antrasiklin, deksametazon tedavisi
Alerjik reaksiyon	Asparaginaz tedavisi
Osteonekroz	Yüksek doz glukokortikoid (özellikle deksametazon), etoposid

2.1.10.2. Kronik komplikasyonlar

Akut lenfoblastik lösemili çocukların uzun süre sağkalımı ile, hastalık ve tedavisi ile ilgili geç etkiler giderek belirgin hale gelmiştir. Geç komplikasyonların kliniği, kemoterapi toksisitesi ve tanı yaşı gibi birtakım hasta kaynaklı faktörlerle ilişkilidir. Geç etkiler arasında nörobilişsel bozukluklar, kısa boy, büyüme ve gelişme geriliği, obezite, kemik bozuklukları (osteopeni, kırık, aseptik nekroz), kardiyak toksisite, seksüel bozukluklar ve infertilite, zekâ, öğrenme ve hafıza problemleri, psikiyatrik bozukluklar ve ikincil malign neoplazmalar yer alır. (40).

2.1.11. Relaps

Akut lenfoblastik lösemide relaps, ilk indüksiyon kemoterapisinden sonra remisyona giren ALL'li çocukların %15 ila %20'sinde görülür (14).

İlk tanı anından itibaren 18 ay içinde ortaya çıkan nüksler, "çok erken relaps" olarak adlandırılır. Bununla birlikte, tedavinin tamamlanmasından sonraki ilk 6 ay içinde gelişen nüksler "erken relaps" olarak kabul edilir. Tedavi bitiminden 6 ay sonra gelişen nüksler ise "geç relaps" olarak tanımlanır. İlk remisyon süresi, hastalığın seyrini belirlemede önemli bir prognostik faktördür. Erken relaps vakalarında mortalite belirgin şekilde daha yüksektir (41).

Relaps bölgesi, prognoz açısından büyük öneme sahiptir. Bu relapslar kemik iliğine, santral sinir sistemine, testislere veya birden fazlasına kombine şekilde olabilir. İzole ekstramedüller relapslı hastalarda, kemik iliği relapslarına kıyasla daha üstün sonuçlar elde edilmiştir (15).

2.2. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres kavramı ilk kez 1985 yılında redoks biyolojisi ve tıbbında araştırmaları içeren "Oksidatif Stres" başlıklı kitapta Helmut Sies tarafından gündeme getirilmiştir (42). Helmut Sies 1986 yılında ise yayınladığı "Oksidatif Stres Biyokimyası" başlıklı bir derleme ile oksidanlar ve antioksidanlar, endojen ve ekzojen kaynaklar ve metabolik olaylar ile ilgili bilgileri değerlendirmiştir(43) . 2000 yılında "Antioksidan ve Redoks Genleri Yönetmeliği" adlı kitapta anlatıldığına göre oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarına genel olarak "redoks sinyali" ve "redoks

kontrolü” adı verilerek 21 redoks biyolojisi adı altında araştırma alanı geliştirilmiştir. Oksidatif stres kavramı, redoks sinyalleşmesini de kapsayacak şekilde güncellenmiştir (44).

Oksidatif stres, serbest oksijen radikallerinin veya reaktif oksijen moleküllerinin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması sonucu moleküler ve hücrel fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlanır. Serbest radikaller, çok reaktif, eşleşmemiş elektrona sahip olan, kısa ömürlü, küçük atom veya moleküllerdir. Metabolik olayların devamı esnasında hem endojen hem de ekzojen kaynaklar tarafından sürekli veya kısıtlı olarak reaksiyonlar sonucu üretilerek açığa çıkarlar (45). Fizyolojik koşullar altında gerçekleşen birçok hücrel aktivite oksidan oluşumuna neden olmaktadır ve böylece endojen kaynaklar oluşmaktadır. Organik ya da inorganik yapıya sahip olabilirler, stabil değildirler ve yapıtaşlarında yer alan eşleşmemiş elektron nedeniyle son derece reaktif moleküllerdir. Diğer moleküllerle hızlıca reaksiyona girerler ve en son yörüngelerindeki elektronlarını pozitif yüke dengeleyerek kararlı hale geçerler (46). Oksidan moleküllerin reaksiyon gösterdiği molekül yapıları hücrenin yapı taşları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asit ve enzimler olup reaksiyon sonrası reaksiyon gösterdikleri dokularda oksidatif doku hasarına neden olurlar (47). Kardiyovasküler, renal, pulmoner hastalıklar, iskelet kas bozuklukları ve diyabet gibi kronik birçok hastalık doğrudan oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir(48).

Serbest radikallerin metabolizmada verdiği hasarlara karşı en duyarlı olan yapı lipidlerdir. Serbest radikallerin membranda bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağlarıyla reaksiyonu sonucunda lipid peroksidasyonu oluşur ve böylece poliansatüre yağ asitlerinin geri dönüşümsüz oksidatif yıkımı gerçekleşir (49) . Peroksidasyon sonucunda fosfolipid, glikolipid, gliserid ve steroidlerin yapısındaki poliansatüre yağ asitleri bir dizi reaksiyon sonrasında alkol, aldehit, hidroksi asit, etan gibi molekülleri açığa çıkarır. Bu tepkimeler başladıktan sonra süreç otokatalitik olarak devam eder. Peroksidasyona uğramış lipid, komşu yağ asidini etkileyerek hasara neden olur ve organellere kadar etki devam eder. Bütün bu reaksiyonlar sonucunda hücre membran permeabilitesinde değişiklik gelişir, membran yapısı ve özellikleri bozulur ve üzerindeki reseptörler inaktive olur (50).

Triptofan, fenilalanin, tirozin gibi aromatik aminoasitler doymamış yapıda olduklarından, sistein ve sistin ise yapılarında sülfür bulunduğundan oksijen radikallerine duyarlıdır. Serbest radikaller ile etkileşim sonucunda peptid bağlarında hidroliz, proteinlerde dekarboksilasyon, çapraz bağ veya disülfid bağı oluşumu gerçekleşir. Bu tepkimelerin sonucunda immünglobülin G ve albümin gibi yapısında disülfid bağı bulunduran proteinlerin yapıları ve fonksiyonları bozulmaktadır (51). Serbest radikallerin karbonhidratlara etki etmesi sonucu kanser, yaşlanma ve bazı kronik hastalıklar gelişebileceği bilinmektedir (52). İyonize radyasyonun sebep olduğu serbest radikaller DNA'yı etkileyerek mutasyona ve hücrenin nekroz veya apoptozisine neden olmaktadır. Serbest radikaller, oksijen ve nitrojen kaynaklı oluşabilirler. Oksijen kaynaklı olanlar, reaktif oksijen türleri (ROT); nitrojen kaynaklı olanlar ise reaktif nitrojen türleri (RNT) olarak adlandırılır (59). Oksijen, yapısında eşleşmemiş iki elektron bulunduğu için başka serbest radikallerle kolayca reaksiyona girebilmektedir. Canlılar için en önemli serbest oksijen radikalleri; süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($-OH$), hipokloröz asit ($HOCl$) ve singlet oksijen ($^1O_2$)'dir. Bu radikaller organizma için tehlikeli olabilmektedir (53).

Nitrik oksit (NO), en önemli reaktif nitrojen türüdür. Damarların endotel hücrelerinde nitrik oksit sentetaz enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenmekte ve damar gevşemesini sağlamaktadır. Vazodilatasyonu düz kaslarda siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezini uyarak gerçekleştirir. Nitrik oksitin vücutta meydana gelen ROT ile reaksiyona girmesi sonucunda güçlü bir oksidan olan peroksinitrit ($ONOOH$) anyonu meydana gelir. Peroksinitritin ileri reaksiyonlarının sonucunda hidroksil radikali ($-OH$) oluşur (54).

Antioksidan savunma sistemleri, reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerine karşı canlıları korur. Bu sistemler, serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek, oluşan hasarı azaltarak veya engelleyerek, hasara uğrayan moleküllerin eliminasyonunu artırarak ve hasarlı molekülleri onararak mutasyonları indirgeyerek başarılılar (55).

Antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan olarak iki gruba ayrılırlar. Enzimatik antioksidan sistemi, katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon

peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), peroksiredoksinler (Prxs) gibi enzimlerden oluşurken, enzimatik olmayan antioksidan sistemi ise vitamin C, vitamin E, glutatyon (GSH), karotenoidler ve flavonoidler gibi moleküllerden oluşur (56).

Proteinler, serumdaki ana antioksidan bileşiklerdir ve bu antioksidan etkiden esas olarak içerdikleri kükürt grupları sorumludur. Yapılan bir çalışmada, toplam serum antioksidan kapasitesinin %52,9'unun tiyol grubu içeren proteinler tarafından sağlandığı gösterilmiştir (57). Serum tiyolleri fizyolojik koşullar altında serbest radikal temizleyicidirler. Tiyol grubu içeren antioksidan bileşiklerin bazıları; N-asetil sistein, lipoik asit, glutatyon, metionin, sistein, taurindir (58).

2.2.1. Oksidatif Stres ve Kanser

Birçok araştırma oksidatif stresin kanser gelişimi ve tedavi yanıtında önemli etkisi olduğunu göstermiştir (59). Enerji üretiminde aerobik metabolizmayı kullanan hücrelerde ROS üretimi kaçınılmaz bir sonuçtur.(60) ROS'un biyolojik sistemlerde hem faydalı hem de zararlı görevleri olabildiği için ikili bir rol oynadıkları söylenebilmektedir. Ayrıca oksidatif stres, uyarının yoğunluğuna bağlı olarak hücreyi apoptoza hatta nekroza kadar inhibe edebilir veya teşvik edebilir. ROS'un yararlı etkilerine örnek olarak; enfeksiyöz ajanlara karşı savunmada ve bir dizi hücresel sinyal sisteminin işlevinde olduğu gibi oluşan hasara verilen hücresel tepkilerdeki fizyolojik rolleri içerir(61). Ve tam tersi, yüksek konsantrasyonlarda ROS; DNA, proteinler ve lipitler gibi biyomoleküllere verilen hasarın önemli araçlarından olabilir. Böylece hücresel fonksiyon bozukluğuna ve hücre ölümüne yol açabilir. Bu tür moleküllerin birikmesi bireyler üzerinde zararlı etkilere neden olur ve hematopoetik maligniteler gibi hastalıklara neden olabilir(62).

2.2.2. Tiyol/Disülfid Homeostazi

Tiyoller, organik bileşiklerin bir alt grubunu oluşturur ve kükürt atomu ile bir karbon atomuna bağlı bir hidrojen atomunu içerirler. Bu bileşikler aynı zamanda "merkaptanlar" olarak da adlandırılır. Tiyoller, hücrelerin oksidatif stresle mücadelesinde önemli bir rol oynarlar. Oksidatif stres, hücrelerdeki serbest radikallerin artmasıyla ortaya çıkan bir durumdur ve DNA, proteinler ve lipitler gibi

hücrel bileşenlere zarar verebilir. Tiyoller, antioksidan özellikleri sayesinde serbest radikalleri etkisiz hale getirerek oksidatif stresin oluşumunu engellerler. Bu nedenle, tiyoller hücrel sağlığın korunmasında ve vücudun oksidatif stresle başa çıkmasında önemli bir role sahiptirler (63). Plazma tiyollerinin çoğunluğu albümin ve diğer protein tiyollerinden kaynaklanırken, küçük bir kısmı sistein (Cys), sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamilsistin gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden türemektedir. Tiyoller (RSH), oksidanlar tarafından oksitlenerek disülfid (RSSR) bağları oluşturabilirler. Bu bağlar, SS-bağı veya disülfid köprüsü olarak adlandırılır. Oluşan disülfid bağları, tekrar tiyol gruplarına redükte edilebilir, bu da dinamik bir tiyol/disülfid dengesi sağlar (64).

Tiyol disülfid değişimi, proteinlerin katlanma sürecinde yapısal disülfid bağlarının oluşturulmasında kritik bir adımdır. Ayrıca, protein tiyolleri canlı organizmalarda reaktif oksijen türlerinin ana hedefleridir ve tiyollerin disülfidlere oksidatif dönüşümü ve ardından yeniden indirgenmesi, tiyol disülfid değişimi için alternatif bir mekanizmayı temsil eder. Tiyol/disülfid homeostazının, öncelikle hücre içi redoks dengelemesinden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bu reaksiyonlar, antioksidan savunma mekanizmalarının yanı sıra hücrel sinyalleşmenin redoks düzenlenmesi için de önemlidir. Dolayısıyla, bir ve iki elektronlu redoks reaksiyonlarının kaskat düzenlemesi aracılığıyla elektron akışının yönünü kontrol etmek için hassas enzimatik yollar bulunmaktadır. (65).

Oksidatif stres altında, redükte tiyol konsantrasyonunun arttığı, doğal (redükte olmayan) tiyol (SH) konsantrasyonunun ise azaldığı ve disülfid (SS) değerlerinin korele bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir. (64). Tiyol/disülfid homeostazı, dinamik bir mekanizmadır ve bu süreç oksidatif dengeyi sağlama, antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptozis, enzimatik aktivitelerin ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi gibi bir dizi önemli hücrel işlevde rol oynar. Ayrıca, hücre sinyal mekanizmalarında ve planlanmış hücre ölümlerinde kritik bir rolü bulunmaktadır (65,66) . Diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit gibi birçok hastalığın patogeneğinde anormal tiyol/disülfid homeostazı rol oynadığı gösterilmiştir (64).

2.2.3. İskemi Modifiye Albumin

Albümin 585 aminoasitten oluşup aminoasit dizilimi insana özgü olan ve karaciğerde sentezlenen, organizmada farklı işlevleri olan bir proteindir(67). Albümin, plazmada bulunan proteinlerin %60-65'ini oluşturur. Ayrıca, lenf sıvısı, beyin-omurilik sıvısı ve interstisyel sıvı gibi birçok ekstraselüler sıvının da önemli bir bileşenidir (68). Albümin sentezinde azalma veya fonksiyonel aktivitesinde değişiklikler, onkotik kan basıncı dengesinin bozulmasına, hormonların, yağ asitlerinin, metallerin ve ilaçların taşınmasında aksaklığa neden olabilir.

Albümin molekülünün yapısındaki amino ucuna (N-terminal) özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisine, kobalt, nikel, bakır gibi metal iyonlarının bağlanma kapasitesi bulunmaktadır. Ancak, serbest radikal hasarı, hipoksik iskemik durumlar, asidoz, enerjiye bağlı membran harabiyeti, serbest demir ve bakıra maruz kalma gibi durumlarda, albüminin N-terminal ucunun modifiye edilmesiyle kobalt, nikel, bakır gibi metal iyonlarına olan bağlanma kapasitesi değişir ve azalır. Bu şekilde etkilenen albümin, iskemi modifiye albümin (İMA) olarak adlandırılır ve spektrofotometrik olarak albümin kobalt bağlama testi ile ölçülür. Hipoksik iskemik bölgelerde kan akışının azalması sonucunda anaerobik metabolizma, serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksit dismutaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu durum, kandaki İMA düzeyinde artışa yol açar (67,69).

Kanserlerin yanı sıra, akut koroner sendrom, kronik kalp yetmezliği, aort diseksiyonu, antrasiklin ilişkili dilate kardiyomiyopati, inme, Alzheimer hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar, majör depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar, travmatik beyin yaralanmaları, neonatal ensefalopati, diyabet gibi hastalıklarda artmış oksidatif stres ile ilişkili olarak İMA seviyelerinin yüksek olduğu çeşitli çalışmalar tarafından gösterilmiştir. (68).

2.3. MALNÜTRİSYON

Malnütrisyon; büyümeyi, gelişmeyi ve ilgili diğer sonuçları olumsuz etkileyebilecek protein, enerji veya mikro besin eksiklikleriyle sonuçlanan, besin gereksinimleri ile alım arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır(70). Dünya Sağlık

Örgütü (DSÖ)'ne göre malnütrisyon; tüm biçimleriyle yetersiz beslenmeyi, yetersiz vitamin veya mineral alımını, fazla kiloyu, obeziteyi ve bunun sonucunda ortaya çıkan beslenmeyle ilgili bulaşıcı olmayan hastalıkları içerir. Üç aydan az sürede gelişmişse akut, üç ay veya daha fazla sürede gelişmişse kronik olarak sınıflandırılır. Ciddiyetine göre ise hafif, orta, şiddetli olarak derecelendirilir. Boya göre düşük ağırlık, akut malnütrisyon ile ilişkilidir. Yakın zamanda yaşanan şiddetli kilo kaybında önemli bir ölçümdür. Orta derecede veya ciddi derecede zayıflamış bir hastanın ölüm riski artar, ancak tedavisi mümkündür(71).

2.3.1. Malnütrisyon Epidemiyolojisi

Malnütrisyon, genellikle protein-enerji malnütrasyonu (PEM) olarak bilinir. Çocuklarda PEM, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen sağlık sorunlarından biridir (72). Toplumda görülme sıklığı ve klinik belirtiler, farklı inanç, gelenekler, ekonomik ve sosyal faktörler, emzirme alışkanlıkları ve anne sütünden kesilme yaşı gibi birçok etkene bağlı olarak değişkenlik göstermektedir(73).

DSÖ, çocuk ölümlerinin %55'ine malnütrisyonun neden olduğunu ileri sürmektedir(74). Ülkemizde malnütrisyon, çocuk sağlığı açısından önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2011 yılı raporlarına göre, Türkiye'deki çocukların %7,9'u zayıf, %1,3'ü ise çok zayıf olarak saptanmıştır. Aynı raporda, çocukların %70'inin ise normal vücut ağırlığında olduğu ifade edilmiştir. Ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan araştırmalar, malnütrisyon oranlarının %2,2 ila %14,9 arasında değiştiğini göstermektedir. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması'nın 2014 yılı raporuna göre, 0-5 yaş arası çocuklarda kronik malnütrisyon oranı %10,3, akut malnütrisyon oranı %0,4 ve yaşa göre ağırlık düşüklüğü oranı %2,8 olarak belirlenmiştir. Çocuklarda büyüme geriliği, kırsal alanlarda (%17,4) ve doğu illerinde (%21) daha yüksek sıklıkta gözlemlenmektedir. Bu veriler, ülkemizde malnütrisyonun yaygınlığı ve bölgesel farklılıkları vurgulamakta ve çocukların sağlıklı beslenme ve büyüme potansiyeline erişimini önemli kılmaktadır (75).

2.3.2. Etiyoloji

Pediyatrik malnütrisyon nedenleri arasında besin alımında yetersizlik veya altta yatan hastalıklar önemli yere sahiptir. Hastalıkla ilişkili olmayan primer malnütrisyonun sebebi yetersiz beslenme, sıvı kısıtlaması veya anoreksiya nervroza gibi yeme bozuklukları olabilir (76). Sekonder malnutrisyon ise; travma, yanık, enfeksiyon gibi akut durumlarla veya kanser, kistik fibrozis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik ishal, kronik böbrek hastalığı, konjenital kalp hastalığı gibi kronik hastalıklar nedeniyle gelişebilmektedir (77). Hastalığa bağlı yetersiz beslenen çocuklar yağ ve kas kaybı belirtileri gösterebilir. Örneğin; hipermetabolizma ile sonuçlanan akut bir yaralanma sonrası azalan besin alımıyla birleşen artan besin gereksinimleri, başta kas kaybı olmak üzere dramatik bir kilo kaybına neden olabilir (78).

2.3.3. Malnutrisyon Patofizyolojisi

Yetersiz enerji alımına bağlı olarak yağ, kas ve iç organ kütlelerinde kayıp, bazal metabolizmada düşüş, toplam enerji harcamasında azalma, büyüme geriliği dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik adaptasyonlar görülür. Akut yetersiz beslenmeye bağlı olarak metabolik, hormonal ve glukoregülatör biyokimyasal değişiklikler görülür. Etkilenen ana hormonlar tiroid hormonları, büyüme hormonu, insulin ve kortizoldür. Tri-iyodotiroksin (T3), insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinde azalma; büyüme hormonu ve kortizol düzeylerinde ise artış şeklindedir (79).

Hastalarda başlangıçta glikojen depolarının tükenir, bu nedenle glikoz seviyeleri genellikle düşüktür. Erken fazda, aminoasitlerin, pirüvatın ve laktatın kullanımına bağlı olarak iskelet kası kaybı oluşur. Bu nedenle de hızlı glukoneogenez vardır. Daha sonra ise, yağ mobilizasyonunun lipoliz ve ketogeneze yol açtığı protein koruma aşaması görülür (80).

Protein enerji malnütrisiyonu olan çocuklarda; yaygın olarak bulunan ödem ve aneminin patogenezinin, toksik radikallerin üretimi ile bunların güvenli bir şekilde atılması arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı öne sürülmüştür. Malnütrisyon, kemik iliğinde yetersizliğe neden olur. Bu da, önemli derecede lökopeni, anemi ve

retikülosit azalması ile sonuçlanır. Ayrıca malnütrisyon B ve T lenfosit hücre fonksiyonunda yetersizliğe yol açmaktadır. Bununla birlikte T4+yardımcı hücrelerin sayısal ve fonksiyonel eksikliği, PEM'in bazı klinik ve immünolojik belirtilerinin patogeneğinde önemli olabilir. Malnütrisyon hem adaptif hem de doğuştan gelen bağışıklık sistemini modifiye eden ve ayrıca lenfoid dokunun T bağımlı bölgelerini değiştirerek hemopoezi bozan, timusu baskılayan, fagositozu azaltan, solunum patlamasını engelleyen, nitrik oksit miktarını azaltan ve proinflamatuvar sitokin üretimini engelleyen immün baskılanmaya neden olmaktadır. Aynı zamanda granülo-monositik koloni oluşturan birimlerin sayısı azalır ve bunun sonucunda DNA hasarı ve sitogenetik değişiklikler meydana gelebilmektedir. Malnutrisyonda immün baskılanma sonucunda gastrointestinal enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis gibi invaziv enfeksiyonlara yatkınlık oluşmaktadır (81).

2.3.4. Tanı

2.3.4.1. Antropometrik ölçümler

Antropometrik parametrelerin ölçümü ve değerlendirmesi, mevcut beslenme durumunu değerlendirmenin kolay, ucuz ve etkili yöntemlerinden biridir. Bu yöntemler, çocukların doğum tarihi, boy ve kilosunu içerir. Daha detaylı bir değerlendirme için bel çevresi, triseps cilt kalınlığı, üst orta kol çevresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi ek ölçümler de kullanılır ve belirli aralıklarla tekrarlanarak çocuğun beslenme durumu izlenir. Bu ölçümleri karşılaştırmak için uygun referans değerleri (standartlar) kullanılmalıdır. Genellikle, uluslararası referans değerleri olarak DSÖ, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık İstatistik Merkezi (NCHS) ve Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) tarafından önerilen standartlar tercih edilir. Türkiye'de ise genellikle Neyzi ve arkadaşları tarafından oluşturulan referans değerleri kullanılır. Referans toplumun persentil değerleri ile karşılaştırılarak, ölçümün ortanca referans değere göre yüzdesi hesaplanır ve sapma derecesi (SS skoru veya Z skoru) bilinen önemli parametrelerden biridir (82,83).

Vücut Ağırlığı

Vücut ağırlığı, protein, yağ, su ve kemiklerin hepsini içeren bir ölçümdür. Bu, protein kütlesini ve enerji depolarını gösteren önemli bir belirteçtir ve besin alımının

izlenmesinde sıkça kullanılır. Ağırlık, vücuttaki yağ, protein, su ve kemik kütlesini yansıtır (84) . İki yaşından küçük çocuklarda 10 gram hassasiyetli tartılar kullanılarak ölçüm yapılırken, iki yaşından büyük çocuklarda ise 100 gram hassasiyetli tartılar tercih edilmelidir. Ölçüm yapılan tartıların periyodik olarak kalibrasyonu yapılmalı ve kontrol edilmelidir. Küçük çocuklarda ölçüm yapılırken, giysileri tamamen çıkartılarak yapılmış olması gerekmektedir. Daha büyük çocukların ise iç çamaşırları ile tartılmalarında bir sakınca bulunmamaktadır. Ölçümler, çocukların aç olduğu zamanlarda yapılması daha uygun olacaktır (85).

Boy Uzunluğu

İlk iki yaşta çocuklar sırtüstü yatar pozisyonda, daha büyük yaşlarda ise ayakta dik konumda ölçülmelidir. Sırtüstü ölçümde, özel boy ölçüm masaları kullanılmalıdır; bu masalarda bir ucu sabit, diğer ucu ise çocuğun ayaklarının bulunduğu bölümde hareketlidir. Ölçüm sırasında bir kişi çocuğun başını sabit tutarken, diğer kişi çocuğun dizlerini düzleştirerek ayak tabanlarını masanın hareketli kısmında tutmalıdır. Büyüklerde ise ayaklar çıplak olmalı, ayakta ve dik pozisyonda boy ölçümü titizlikle yapılmalıdır. Ayakta yapılan ölçüm, yatarak yapılan ölçümden yaklaşık 1 cm daha kısa bulunur (86).

Baş Çevresi

Baş çevresi ölçümü 0-4 yaş arası çocuklarda rahim içi gelişme ve beslenme düzeyinin belirlenmesinde kullanılan önemli ve kolay bir testtir ancak beslenme ile değişkenliği çok azdır ve daha çok beyin büyümesini gösterir (87) .

Deri Kıvrım Kalınlığı

Cilt altı yağ dokusunun değerlendirilmesi için triseps (üç başlı kol kası) bölgesinden yapılan ölçüm, kaliper adı verilen özel bir cihazla gerçekleştirilir. Bu ölçüm, yaş ve cinsiyete göre belirlenen normal aralıklarla karşılaştırılarak yorumlanır (88) . Triseps deri kıvrım kalınlığı günümüzde kullanılsa da boya göre ağırlıkla elde edilen verilerin daha değerli olduğu görülmüştür (87).

Üst Orta Kol Çevresi

Kas kitlesini değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Sol üst kol orta kesiminden standart ölçüm yapılır. Yaş ve cinsiyetin normal aralıklarına göre değerlendirilir (88).

Bel Çevresi

Bel çevresi, merkezi yağlanmanın bir göstergesidir ve daha sıklıkla obezite değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Değerlendirmeler yaşa göre persentil eğrileri kullanılarak yapılmaktadır (89) .

Vücut Kitle İndeksi

Besin alımının yetersiz olduğu durumlarda, ilk değişkenlik gösteren durum genellikle vücut ağırlığıdır; ilerleyen dönemlerde ise boy kısalığı da eşlik edebilir. İki yaşından itibaren, çocuğun besin alımını en iyi gösteren belirteç genellikle VKİ olarak kabul edilir. VKİ, tanı ve tedavi süreçlerinde sıkça kullanılan bir parametre olmakla birlikte, yaşla birlikte değişkenlik gösterdiği için değerlendirmeler genellikle yaşa göre persentil eğrileri kullanılarak yapılır (90).

Z Skoru (Standart Sapma Skoru)

Ölçülen bir değer yaş ve cinsiyet açısından medyan değerden ne kadar uzakta olduğu, standart sapma skoru (SDS) ile gösterilir. Standart sapma için -2 SDS ve +2 SDS, genellikle normal aralık olarak kabul edilir. Antropometrik durum değerlendirilirken, Z skoru ile saptanan verilerle persentil verilerinden daha kesin sonuçlar elde edilir. Örneğin, bir hastanın Z skoru -3 ise, bu hasta, popülasyonun medyanından 3 standart sapma daha düşük bir değere sahiptir. Bu şekilde, Z skoru, hastaların ne kadar altında olduğunu belirlemek için önemli bir istatistiksel ölçüttür (91).

2.3.4.2. Malnutrisyonun sınıflandırılması

Gomez Sınıflaması

Yaşa göre ağırlık $\geq$ %90 normal, %75- 89 1. derece (Hafif), %60-74 2. derece (Orta), <%60 ise 3. derece (Ağır) malnutrisyon olarak sınıflandırılmaktadır (92). Ancak boyu içine almadığı için günümüzde malnutrisyon sınıflandırılmasında diğer sınıflandırmalar arasında geri planda kalmıştır.

Wellcome Sınıflaması

Yaşa göre ağırlık ve ödem varlığı değerlendirilerek yapılan bir sınıflamadır.

Tablo 7. Wellcome Sınıflaması (93)

Yaşa Göre Ağırlık Yüzdesi	Ödem	
	Var	Yok
%60-80	Kwashiorkor	Beslenme yetersizliği
<%60	Marasmik Kwashiorkor	Marasmus

Waterlow Sınıflaması

Bu sınıflama, çocukların beslenme durumunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem, yaşa ve cinsiyete göre boy ve boya göre ağırlık ölçütlerini temel alır ve kronik malnütrisyonu da tespit edebilir. Yaşa göre boy ve boya göre ağırlık oranları kullanılarak çocuklar zayıf, bodur veya zayıf+bodur şeklinde gruplandırılır. Zayıflık durumu (marasmus), akut malnütrisyonu işaret eder ve çocuğun boyu yaşına göre normaldir. Bodurluk ise kronik malnütrisyonu gösterir; bu durumda çocuğun boya göre ağırlığı normal olmasına rağmen yaşa göre boyu normalin altındadır. Bu sınıflandırma, çocukların beslenme durumunu belirlemek ve uygun tedaviyi planlamak için önemli bir araçtır. Hem bodurluk hem zayıflık ise akut+kronik malnutrisyonu gösterir (88)

Yaşa göre boy yüzdesi= (Çocuğun boyu/Aynı yaştaki 50. persentil değeri) x100

Boya göre ağırlık yüzdesi= (Çocuğun ağırlığı/Aynı boydaki sağlıklı çocuğun 50. persentil ağırlık değeri) x100

Tablo 8. Waterlow Sınıflaması (88)

Waterlow Sınıflaması	Boya Göre Ağırlık	Yaşa Göre Boy
Hafif	% 90-80	% 95-90
Orta	% 80-70	% 90-85
Ağır	< %70	< %85

Dünya Sağlık Örgütüne Göre Malnütrisyon Sınıflaması

Bu sınıflama, standart sapma skorunu (Z skoru) temel alır. Z skoru, ölçülen bir değer (ağırlık, boy, VKİ vb.) yaş ve cinsiyete göre medyan değerden standart sapma değerine olan uzaklığını gösteren bir ölçümdür. -2 SS ve +2 SS aralığı genellikle normal olarak kabul edilir. Bu aralık dışında kalan değerler, istatistiksel olarak anormal olarak kabul edilir ve çocuğun beslenme durumunun değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Orta Akut Malnütrisyon; boya göre ağırlık Z skoru -2 ile -3 arasında olması veya üst orta kol çevresinin 115 ile 125 mm arasında olması olarak tanımlanır. Ağır Akut Malnütrisyon ise boya göre ağırlık Z skoru -3'ün altında olması veya üst orta kol çevresinin 115 mm'den kısa olması veya çift taraflı gode bırakan ödem olması veya bunların hepsi olarak tanımlanır (84).

2.3.5. ALL Hastalarında Malnütrisyon

Son 40 yılda, çocukluk çağı kanserlerinin birçoğunda hayatta kalma oranı bugün %10'dan neredeyse %90'a önemli ölçüde arttığı bilinmektedir (94). İyileşme oranının artmasının başlıca nedenleri erken tanıdaki ilerlemeler, tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler ve destekleyici bakımdaki gelişmelerdir (95). Bununla birlikte yetersiz beslenme, kanserli çocuk ve ergenlerde sık görülen bir komplikasyon olmaya devam etmektedir; rapor edilen prevalans, hastalığın tipine ve yaygınlığına, tedavi yöntemine ve yaşam standardına bağlı olarak büyük oranda (%6 ila %50 arasında) değişmektedir (96).

ALL hastalarında yetersiz beslenme insidansı, tedavi ve tanıya bağlı olarak % 8-60 arasında değişkenlik göstermektedir (97). Yetersiz beslenme nedeniyle bozulmuş fiziksel büyüme ve bilişsel işlevlere ek olarak, bağışıklık yanıtında

farklılıklar oluşmaktadır. Bağışıklık yanıtında görülen değişikliklere örnek olarak gecikmiş aşırı duyarlılık kaybı, daha az T lenfosit ve bozulmuş lenfosit yanıtı verilebilir. Bu nedenle, ALL'li düşük kilolu çocuklar, beslenme eksikliklerini önlemek veya tersine çevirmek için acil beslenme müdahalesine ek olarak antibiyotik ve immünglobulin ile enfeksiyon profilaksisine ihtiyaç duyabilmektedirler (98). Yetersiz beslenme, tedavinin karakteristik özellikleri ile yakından ilişkilidir ve hastalarda artan enfeksiyon riskine neden olmaktadır. Yetersiz besin alımı olan hastaların yüksek toksisite riski olan kemoterapi ilaçlarına karşı daha düşük bir toleransa sahip oldukları açıklanmıştır (99).

ALL hastalarında yetersiz beslenmenin etkileri ile mortalite arasındaki ilişki konusunda tartışmalar bulunmaktadır. Tanı anında mevcut olan yetersiz beslenme, anti-neoplastik ajanların farmakokinetiğine ve kemoterapiye bağlı toksisiteye karşı daha hassas olmaları nedeniyle ALL hastalarının ölümüne yol açabilmektedir (98)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGULARIN SEÇİMİ VE ÇALIŞMA GRUPLARI

Bu çalışma klinik prospektif Kohort bir çalışmadır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi'ne Mayıs 2023 ve Aralık 2023 arasında başvuran ve ALL tanısı alarak takiplerine Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde devam eden 0-18 yaş arası toplam 28 hasta çalışmaya hasta grubunu oluşturmak üzere dahil edildi. Kontrol grubu olarak yine hastanemiz genel pediatri polikliniklerine başvurup herhangi bir şikayeti olmayan, sağlıklı olan, kontrol amaçlı tetkik alınan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubuna benzer 26 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma öncesi Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 12.04.2023 tarih ve E2-23-3305 numaralı karar ile onay alındı. Hastaların ebeveynlerine bilgilendirilmiş onam formları imzalatılarak çalışmaya katılma izinleri alındı.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Fizik İnceleme

Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri tanı anı, 33.gün ve 78. gün olmak üzere yapıldı ve tüm veriler hasta takip formunda kayıt altına alındı.

Tüm vakaların fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri aynı araştırma görevlisi tarafından yapıldı.

Ağırlık ölçümü çocuklar ayakta iken ayakkabıları çıkarılarak, oda giysileri içinde elektronik tartı (SECA dijital tartı, 0,1 kg ölçüme duyarlı) ile yapıldı.

Boy ölçümleri için ayakta dik pozisyonda, çıplak ayak ile ayaklar bitişik ve paralel, omuz ve gluteal bölge duvara temas edecek şekilde Harpenden stadiometresi (0,1 cm ölçüme duyarlı) ile yapıldı.

Boy ve ağırlık ölçümleri kullanılarak olguların VKİ (vücut kitle indeksi) $[\text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy}^2 (\text{m}^2)]$ hesaplandı.

Triseps deri kıvrım kalınlığı sol kol triseps kesiminden kaliper diye adlandırılan cihazla ölçüldü.

Üst orta kol çevresi sol üst kol orta kesiminden yapıldı.

Bel çevresi 12.kosta ile iliak kemik arası orta noktadan geçen çevre olarak ölçüldü.

Persantiller Neyzi persantil çizelgesine standart sapma değeri (SSD), *Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin (Child-metrics)* oksoloji hesaplama aracından ülkemize ait referans verilerine, üst orta kol çevresi ve triseps kıvrım kalınlığı Dünya Sağlık Örgütü persantil çizelgesine, bel çevresi DAMTCA-II'ye dayanarak hesaplandı. Malnutrisyon tanımı ve sınıflaması için Waterlow sınıflamasının boya göre ağırlık hesaplaması kullanıldı.

Günlük alınan ortalama kalori; hastaların hemşire gözlemlerinin refakatçiler ile birebir görüşmeler sonucu doğrulanması ile üçer günlük kalorilerin ortalaması şeklinde hesaplandı. Takip sürecinde TPN alan hasta varlığında alınan kalori, TPN kalorisi olarak kabul edildi. Tanı anında, 33.günde ve 78. günde olmak üzere üç ayrı kalori ortalaması belirlendi.

3.2.2. Laboratuvar Tetkikleri

Çalışmanın biyokimyasal analiz kısmı Ankara Şehir Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında yürütülmüştür. Çalışmaya alınan hasta grubundaki kişilerden tanı anı, 33 ve 78. günlerde, kontrol grubundakilerden ise ilk poliklinik başvurularında jelli serum tüplerine ve EDTA'lı plazma tüplerine venöz kan örnekleri alınmıştır. Serum örnekleri alındıktan sonra pıhtılaşmanın tamamlanması amacıyla 20 dakika beklendikten sonra 1300xg de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Tiyo ve ima parametreleri çalışılincaya kadar numuneler -80 derecelik derin dondurucuda alikotlanarak muhafaza edilmiştir. Tiyo/Disüfit Homeostaz testleri, Erel & Neselioğlu tarafından tanımlanan otomatik spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Kısaca, disüfit bağları önce sodyum borohidrat ile serbest fonksiyonel tiyo grupları oluşturacak şekilde indirgendi. Kullanılmayan indirgeyici sodyum

borohidrat, DTNB'nin (5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoik) asit) indirgenmesini önlemek için formaldehit ile tüketildi. Tüm tiyol grupları, indirgenmiş ve _nativ tiyol grupları dahil, DTNB ile tepkime sonrasında ölçüldü. Total tiyol ile _nativ tiyol arasındaki farkın yarısı, dinamik disülfid miktarını sağlar. Nativ ve total tiyollerin belirlenmesinden sonra, disülfid miktarları, disülfid/total tiyol yüzde oranları (SS/SH+SS), disülfid/nativ tiyol yüzde oranları (SS/SH ve nativ tiyol/total tiyol yüzde oranları (SH/SH+SS) hesaplandı (100) .

İskemi modifiye albumin varlığını tespit etmek için Albumin Kobalt Bağlama Testi kullanıldı. Bu test, hastanın serumuna 50 µL %0,1 kobalt (II) klorür (CoCl₂·6H₂O) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH Riedstrasse 2, Steinheim, Almanya) eklenerek gerçekleştirildi. Karıştırmadan sonra, albumin kobalt bağlanmasını sağlamak için 10 dakika inkübasyon izledi, 50 µL 1,5 mg/mL ditiyotretitol eklendi. Karıştırmadan sonra 2 dakika inkübasyonun ardından, bağlama kapasitesini azaltmak için 1,0 mL %0,9 sodyum klorür solüsyonu eklendi. Boş numune, ditiyotretitol yerine damıtılmış su ile benzer şekilde hazırlandı. Örneklerin absorbansı, bir spektrofotometre kullanılarak 470 nm'de ölçüldü. Sonuçlar, absorbans birimleri (ABSU) olarak ifade edildi.

Tam kan sayımı; tanı anı, 33 ve 78. günlerde ADVIA 2120 Hematoloji analizöründe (Siemens Healthineers, Almanya) çalışıldı. Koagülasyon testleri (PT, aptt, fibrinojen, D-dimer) CS5100 cihazında, (Sysmex cs5100 hemostasis system, Siemens Healthineers, Almanya) çalışıldı. LDH, üre, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin düzeyleri enzimatik yöntemle; folat, vitamin B12, 25-OH vitamin D düzeyleri ise immün yöntemle Atellica Solutions (Siemens Healthineers, Almanya) otoanalizöründe ölçüldü. Prealbumin düzeyleri ise immün nefelometrik yöntemle siemens marka BN II cihazında çalışılmıştır. CRP düzeyleri ise immünotürbidimetrik yöntem ile Atellica Solutions (Siemens Healthineers, Almanya) otoanalizöründe ölçüldü.

Tanı anında kemik iliğinden gönderilen ALL tanısına yönelik genetik translokasyonlar [t(9;22), 11q23, t(1;19), t(12;21), t(8;14)] floresan in situ hibridazasyon (FISH) ve/veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile çalışıldı.

Akimsitometrik MKH analizi için kemik iliği örnekleri tanı anı, 33 ve 78. günlerde aspirasyondan sonraki 4 saat içinde laboratuvara nakledildi ve hemen analize hazırlandı. İmmüfenotipleme ve minimal kalıntı hastalığı (MKH) analizi için Beckman Coulter Navios 10 renk/3 lazer cihazı kullanıldı. B-ALL fenotipinde, MKH tespitinde Syto 16-FITC, CD11a -PE, CD10-ECD, CD58-PC5.5, CD34-PC7, CD38-APC, CD20-Alexa 700, CD19-Alexa 750, CD81-Pacific Blue monoklonal antikorları kullanıldı. Kemik iliği örnekleri doğrudan 10 renkli monoklonal antikor kokteylleri ile oda sıcaklığında ve karanlıkta 15 dakika süreyle boyandı. İnkübasyonun ardından eritrositlerin lizisi için 2 mililitre lizing solüsyonu eklenerek oda sıcaklığında ve karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. Lizing adımını takiben hücreler 2 mililitre PBS ile yıkandı, yeniden süspanse edildi ve ardından flowsitometri cihazında çalışıldı ve kaluza analiz yazılımı programı kullanılarak analiz edildi. Minimal kalıntı hastalığı tespiti için 1×10^6 hücre sayıldı ve 10^{-4} duyarlılığında sonuç verildi.

Yeni nesil dizileme (NGS) bazlı MKH analizinde klonalite testi; tanı anı, 33 ve 78. günlerde örnekleri IGH'yi (FR1, FR2, FR3) ve IgK'yı hedef alan ticari olarak temin edilen LymphoTrack analizleri (Invivoscribe, Inc.) kullanılarak gerçekleştirildi. IGH referans verileri uluslararası ImMunoGeneTics bilgi sistemi (IMGT) web sitesinden (<http://www.imgt.org>) elde edildi. >20.000 toplam okuma optimum olarak kabul edildi (LymphoTrack MiSeq Yazılımı). NGS MKH ile; >%2.5 klonalite pozitif kabul edildi.

3.2.3. Tanımlamalar

Akut malnütrisiyonu değerlendirmek için boya göre ağırlık kullanılarak Waterlow sınıflamasına göre %90-80 arası hafif, %80-70 orta ve <%70 ağır olarak kabul edildi.

Remisyon durumu değerlendirilirken prednizona yanıt ve kemik iliğinin durumu değerlendirildi. Prednizon yanıtı 7 gün prednizon ve bir doz intratekal metotreksat kullanılan sitoredüktif ön fazın bitiminde değerlendirilir. Sekizinci gün periferik kandaki mutlak blast sayısına göre değerlendirildi. Prednizona İyi Yanıt (PGR): periferik kanda mutlak blast sayısı $<1000/\mu\text{L}$, Prednizona Kötü Yanıt (PPR): periferik kanda mutlak blast sayısı $\geq 1000/\mu\text{L}$ olarak kabul edildi. Kemik iliği durumu

değerlendirilirken blast sayısına göre sınıflama yapıldı; kemik iliği blast yüzdesi $<5\%$ M1, $>5\%$ $<25\%$ arası M2 ve $>25\%$ M3 olarak sınıflandırıldı.

Kİ'de minimal kalıntı hastalık ve risk gruplaması değerlendirilmesi için 33. gün ve 78. gün kemik iliği aspirasyonu uygulandı, hastaların sonuçları kaydedildi.

Tümör lizis sendromunda laboratuvara dayalı tanımlama kriterleri kullanıldı; tedaviye başlanmasından önceki 3 ya da sonraki 7 gün içinde aşağıdaki faktörlerden 2 ya da daha fazlası:

*Ürik asit: ≥ 480 $\mu\text{mol/L}$ (8 mg/dL) ya da başlangıca göre $\geq 25\%$ artış

*Potasyum: ≥ 6 mmol/L ya da başlangıca göre $\geq 25\%$ artış

*Fosfat: $\geq 2,1$ mmol/L (6,5 mg/dL) ya da başlangıca göre $\geq 25\%$ artış

*Kalsiyum: $\leq 1,75$ mmol/L (7,0 mg/dL) ya da başlangıca göre $\geq 25\%$ azalma

Febril nütropeni granülosit $<500/\mu\text{L}$ ve ateş (ağız, kulak ya da alından bakılan) $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ya da yineleyen ölçümlerde $\geq 38,0^\circ\text{C}$ olarak tanımlandı (101).

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama $\pm$ SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

Çalışmada yer alan parametrelerin ölçüm zamanlarında (0.gün, 33.gün, 78.gün) farklılık gösterip göstermediğini incelemek için normal dağılım gösteren parametrelerde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA), normal dağılım göstermeyen parametrelerde Bağımlı örneklem Friedman's testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmesi yapılarak analiz sonuçları verildi.

Risk gruplaması, 33.Gün akım sitometrik MKH ve 78.Gün akım sitometrik MKH sonucuna göre 0.gün, 33.gün, 78.gün değerlerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerde Bağımsız Örneklem t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Malnutrisyon dereceleri ile boy, kilo, BMI, boy SDS, kilo SDS, BMI SDS, üst kol çevresi, triceps kıvrım kalınlığı, bel çevresi değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde spearman non-parametrik korelasyon katsayısı verildi.

Febril Nötropeni (FN) gruplamasına göre Malnutrisyon 0.Gün, 33.Gün, 78.Gün durumlarının karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare (χ^2) test istatistiği verildi.

Malnutrisyon olma durumu ile ilişkili potansiyel risk faktörleri tek değişkenli lojistik regresyon analizleri ile incelendi. Sonuçlar Odds oranı (Exp(B)) ve %95 güven aralığı olarak verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin hastaların %42,8'i (n=12) kız, %57,2'si (n=16) erkektir. Hastaların %82,7'ünde (n=23) Pre B ALL, %17,3'ünde (n=5) T-ALL tanısı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca tanı anında yaş ortalaması 105,8 ay, minimum tanı yaşı 2 yaş 6 ay, maksimum tanı yaşının ise 17 yaş 5 ay olduğu tespit edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Demografik Özellikleri

TÜM HASTALAR (n=28)	
Cinsiyet, n (%)	
Kız	12 (42,8)
Erkek	16 (57,2)
Tanı, n (%)	
Pre B ALL	23 (82,7)
T-ALL	5 (17,3)

Hastaların başvuru anında ortalama hemoglobin değeri $9,29 \pm 3,22$ g/dL, ortalama trombosit değeri ise $93.344 \pm 102.995/\text{mm}^3$ olarak saptanmıştır. Başvuru anında ortalama lökosit $4566 \pm 73440/\text{mm}^3$ olup periferik yayma blast dağılımına bakıldığında hastaların %75'inde (n=21) L1 tipi silme blast, %21,4'ünde (n=6) L1-2 tipi silme blast, %3,6'sında ise (n=1) L2 tipi silme blast olduğu belirlenmiştir. Başvuru anında kemik iliği blast dağılımında ise hastaların %64,2'sinde (n=18) L1 tipi silme blast, %28,5'ünde (n=8) L1-2 tipi silme blast, %7,3'ünde ise (n=2) L2 tipi silme blast olduğu tespit edilmiştir.

Başvuru anındaki serum biyokimyasal parametrelerden üre yüksekliği 4 hastada (%14,2), ürik asit yüksekliği 19 hastada (%67,8), kreatinin yüksekliği 5 hastada (%17,8), hipokalsemi 17 hastada (%60,7), hiperfosfatemisi 3 hastada (%10,7), hiperkalemi ise 1 hastada (%3,5) saptanmıştır. Hastaların toplam 4'ünde (%14,2) tümör lizis sendromu bulgularının var olduğu belirlenmiş ve buna yönelik tedavi başlanmıştır.

Hastaların tanı anında kemik iliğinden gönderilen genetik analiz sonuçlarında t(12,21) 2 hastada pozitif iken, 33.gün ve 78.gün değerlerinde negatifleştiği görüldü.

Tanı anında t(9,22) pozitif saptanan 1 hastada ve t(11,19) pozitif saptanan 1 hastada ise 33.gün ve 78.gün devam ettiği görüldü.

Çalışmaya katılan tüm hastalara ALLIC-BFM 2009 tedavi protokolü başlandı.

8. gün blast yanıtı değerlendirildiğinde; hastaların %60,7'sinde (n=17) prednizon yanıtı iyi (ABS<1000), %39,3'ünde (n=11) prednizon yanıtı kötü (ABS ≥1000) olarak değerlendirildi.

Tedavinin 15. gününde kemik iliğinden gönderilen akım sitometri sonuçlarında 14 hastada (%50) MKH >%0,1 ve <%10, 6 hastada (%21,4) MKH ≤%0,1, 6 hastada (%21,4) MKH ≥%10, 2 hastada (%7,1) ise hiposelüler olarak değerlendirildi.

Tedavinin 33. gününde hastaların %60'ında (n=15) kemik iliğinde blast oranı <%5, %32'sinde (n=8) %5-25, %8'inde (n=2) ise ≥%25 saptanırken, tedavinin 78.gününde %88,5'inde (n=23) <%5, %11,5'inde (n=3) ise %5-25 idi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların 33.Gün ve 78.Gün Kemik İliği Blast Dağılımı

	33.Gün	78.Gün
Blast	n (%)	n (%)
M1 (<%5)	15 (60,0)	23 (88,5)
M2 (%5-25)	8 (32,0)	3 (11,5)
M3 (>%25)	2 (8,0)	0 (0,0)

Sonuç olarak hastaların %42,8'unun (n=12) orta risk grubu (IRG), %57,2'sinin (n=16) yüksek risk grubu (HRG) olduğu belirlenmiştir.

Hastaların 33.günde akım sitometrik MKH analiz sonucu %53,6'sında (n=15) negatif, %35,7'sinde (n=10) pozitif bulunurken, 4'ünde hiposelülerdi. 78.günde ise akım sitometrik MKH hastaların %78,5'unda (n=22) negatif, %21,5'inde (n=6) pozitif. Hastaların tanı anında NGS bazlı MKH sonuçlarında %85,7'sinde (n=18) klonalite var, %14,3'ünde (n=3) klonalite yok iken, 33.günde %83,3'ünde (n=20) klonalite yok, %16,7'sinde (n=4) klonalite var ve 78.günde ise %80'inde (n=20) klonalite yok, %20'sinde (n=5) klonalite var olarak raporlanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Akım sitometrik MKH ve NGS Bazlı MKH Sonuçlarının Dağılımı

	0.Gün	33.Gün	78.Gün
Akım sitometrik MKH	n (%)	n (%)	n (%)
Negatif	-	15 (53,6)	22 (78,5)
Pozitif	-	10 (35,7)	6 (21,5)
NGS bazlı MKH			
Klonalite yok	3 (14,3)	20 (83,3)	20 (80,0)
Klonalite pozitif	18 (85,7)	4 (16,7)	5 (20,0)

33. gün Akım sitometri-MKH sonuçları ile tanı anı, 33. gün ve 78. gün NGS Bazlı MKH sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. 33.Gün Akım Sitometri-MKH Gruplamasına Göre Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün NGS Bazlı MKH Sonuçlarının Karşılaştırılması

	33.GÜN Akım sitometri-MKH		
	Negatif	Pozitif	Test istatistiği
	n (%)	n (%)	p*
NGS Bazlı MKH Tanı Anı			
Klonalite yok	1 (9,1)	1 (14,3)	0,641
Klonalite pozitif	10 (90,9)	6 (85,7)	
NGS Bazlı MKH 33.Gün			
Klonalite yok	11 (91,7)	6 (75,0)	0,344
Klonalite pozitif	1 (8,3)	2 (25,0)	
NGS Bazlı MKH 78.Gün			
Klonalite yok	11 (91,7)	6 (66,7)	0,189
Klonalite pozitif	1 (8,3)	3 (33,3)	

*Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

Yine 78.gün akım sitometri-MKH sonuçları ile tanı anı, 33. gün ve 78. gün NGS Bazlı MKH sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. 78.Gün Akım Sitometri-MKH Gruplamasına Göre Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün NGS Bazlı MKH Sonuçlarının Karşılaştırılması

	78.GÜN Akım sitometri-MKH		
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Test istatistiği p*
NGS Bazlı MKH 0.Gün			
Klonalite yok	3 (18,6)	0 (0,0)	0,421
Klonalite pozitif	13 (81,4)	5 (100,0)	
NGS Bazlı MKH 33.Gün			
Klonalite yok	16 (84,2)	4 (80,0)	0,635
Klonalite pozitif	3 (15,8)	1 (20,0)	
NGS Bazlı MKH 78.Gün			
Klonalite yok	15 (78,9)	5 (83,3)	0,657
Klonalite pozitif	4 (21,1)	1 (16,7)	

*Fisher Exact test sonuçları verilmiştir.

Hastaların antropometrik değerlendirmelerinde boy SDS değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($F=39,473$ $p<0,001$). Boy SDS değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda tanı anı—33.gün, tanı anı—78.gün, 33.gün—78.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ancak vücut ağırlığı SDS değerlerinin ve VKİ SDS değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların tanı anı VKİ SDS ortalaması $-0,18\pm1,62$, 33.gün $0,05\pm1,51$, 78.gün $0,13\pm1,63$ 'tür. Ayrıca hastaların tanı anında aldıkları günlük kalori değeri 1458 ± 393 kcal, indüksiyon 1A fazında 1369 ± 413 kcal, indüksiyon 1B fazında 1362 ± 377 kcal idi ve her üç ölçüm arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 14. Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Boy, Vücut Ağırlığı, VKİ, Günlük Aldıkları Kalori Değerlerinin Karşılaştırılması

		Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)	χ^2 ;F	p
Boy SDS	0.Gün ^a	0,37±1,22	0,23 (-2,20—3,28)	F=39,473	<0,001
	33.Gün ^b	0,23±1,19	0,13 (-2,38—3,15)		
	78.Gün ^c	0,11±1,18	0,09 (-2,51—2,95)		
Vücut Ağırlığı SDS	0.Gün	0,08±1,06	0,04 (-2,16—2,29)	F=0,493	0,613
	33.Gün	0,17±1,05	0,22 (-2,07—2,07)		
	78.Gün	0,18±1,12	0,55 (-2,30—1,85)		
VKİ SDS	0.Gün	-0,18±1,62	0,03 (-3,74—2,07)	χ^2 =2,209	0,331
	33.Gün	0,05±1,51	0,21 (-2,93—2,76)		
	78.Gün	0,13±1,63	0,61 (-3,57—2,92)		
Günlük Alınan Ortalama Kalori (kcal)	0.Gün	1458,62±393,26	1500,0 (800-2500)	χ^2 =1,079	0,583
	33.Gün	1369,38±413,14	1200,0 (526-2200)		
	78.Gün	1362,10±377,79	1300,0 (770-2200)		

χ^2 : Friedman test istatistiği, F:tekrarlı ölçümlerde ANOVA test istatistiği, Farklı harfler p<0.05 düzeyinde farklılığı gösterir.

Hastaların boya göre ağırlık değeri baz alınarak yapılan malnütrisyon sınıflamasında %78,5’unda (n=22) tanı anında malnütrisyon olmadığı, %10,7’sinde (n=3) hafif şiddette malnütrisyon, %10,7’sinde (n=3) orta şiddette malnütrisyon olduğu belirlenmiş, 33.gün değerlendirmesinde %14,2’si (n=4) hafif şiddette malnütre, %7,1’i (n=2) orta şiddette malnütre bulunmuştur. 78.gün malnütrisyon şiddetleri hastaların %7,1’inde (n=2) hafif, %10,7’sinde (n=3) orta olarak tespit edilmiştir (Tablo 15). Hastaların malnütrisyon sıklıkları arasında her üç zaman aralığında farklılık tespit edilmemiştir (p>0.05).

Tablo 15. Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Malnütrisyon Dağılımı

	Tanı Anı	33.Gün	78.Gün
Malnütrisyon derecesi	n (%)	n (%)	n (%)
Yok	22 (78,5)	22 (79,4)	23 (89,2)
Hafif	3 (10,7)	4 (14,2)	2 (7,1)
Orta	3 (10,7)	2 (7,1)	3 (10,7)

Hastaların diğer antropometrik ölçümlerinde, bel çevresi değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($F=19,911$ $p<0,001$). Bel çevresi değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarında tanı anı—33.gün, tanı anı—78.gün, 33.gün—78.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterilmiştir ($p<0,05$). Üst kol çevresi ve triseps kıvrım kalınlığı değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Üst Kol Çevresi, Triceps Kıvrım Kalınlığı, Bel Çevresi Değerlerinin Karşılaştırılması

		Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	χ^2 ;F	p
Üst Kol Çevresi (cm)	Tanı Anı	18,41±4,11	18,0 (13-28)	$\chi^2=0,274$	0,872
	33.Gün	18,34±3,89	17,0 (13-28)		
	78.Gün	18,24±3,86	17,0 (14-29)		
Triceps Kıvrım Kalınlığı (mm)	Tanı Anı	11,66±5,93	10,0 (5-30)	$\chi^2=0,214$	0,898
	33.Gün	11,28±5,04	9,0 (6-28)		
	78.Gün	11,55±5,07	9,0 (6-28)		
Bel Çevresi (cm)	Tanı Anı ^a	64,66±15,03	66,0 (34-100)	$F=19,911$	<0,001
	33.Gün ^b	67,48±13,22	66,0 (35-100)		
	78.Gün ^c	69,10±12,99	68,0 (37-96)		

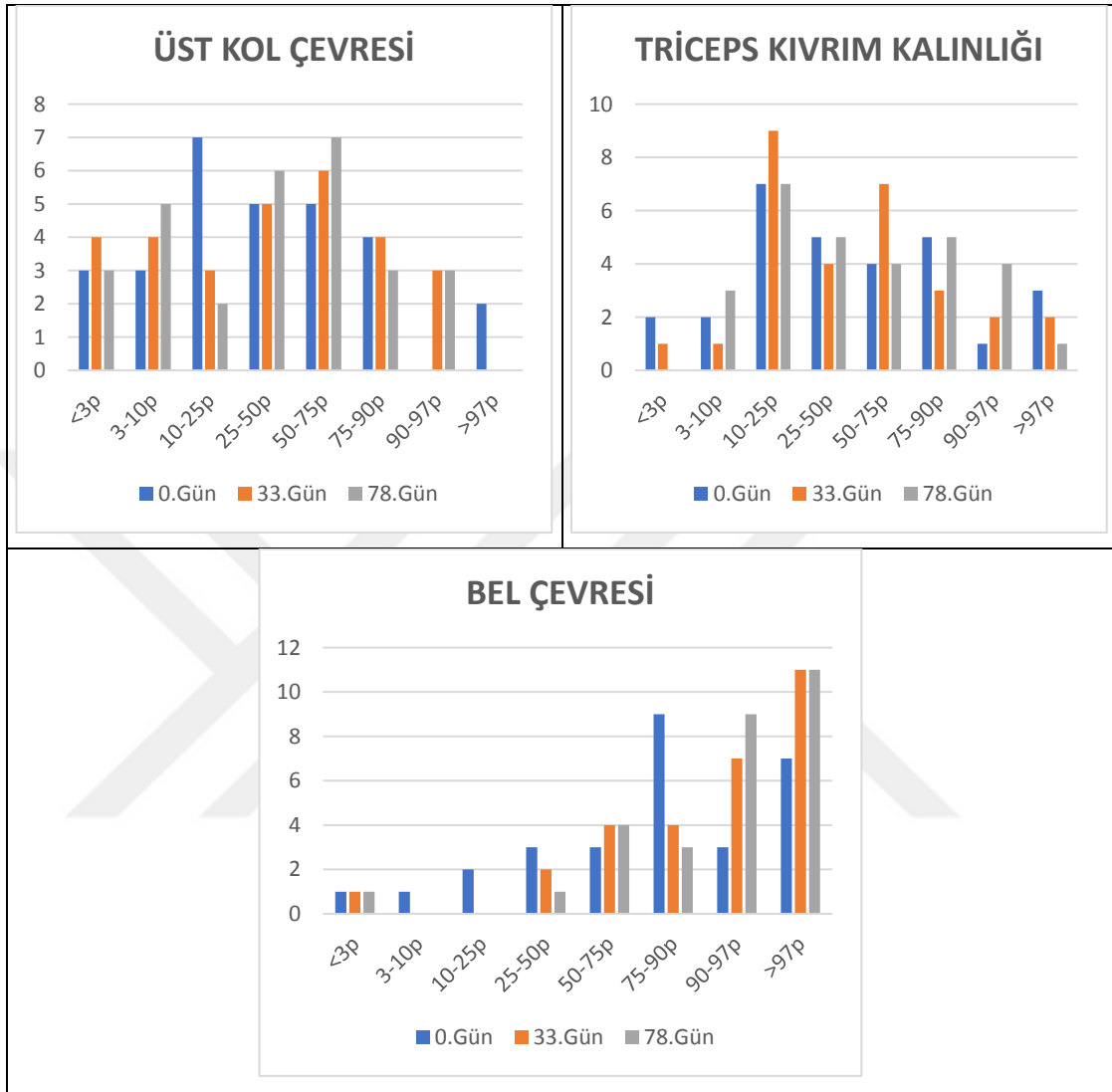
χ^2 : Friedman test istatistiği, F:tekrarlı ölçümlerde ANOVA test istatistiği, Farklı harfler $p<0,05$ düzeyinde farklılığı gösterir.

Tanı anı üst kol çevresi persantili <3p olan 3 birey (%10,7), 3-10p olan 3 birey (%10,7), 10-25p olan birey 6 birey (%21,4), 25-50p olan 5 birey (%17,8), 50-75p olan 5 birey (%17,8), 75-90p olan 4 birey (%14,2), >97p olan 2 birey (%7,1),

33.Gün üst kol çevresi persantili <3p olan 4 birey (%14,2), 3-10p olan 4 birey (%14,2), 10-25p olan birey 3 birey (%10,7), 25-50p olan 4 birey (%14,2), 50-75p olan 6 birey (%21,4), 75-90p olan 4 birey (%14,2), 90-97p olan 3 birey (%10,7),

78.Gün üst kol çevresi persantili <3p olan 3 birey (%10,7), 3-10p olan 5 birey (%17,8), 10-25p olan 2 birey (%7,1), 25-50p olan 5 birey (%17,8), 50-75p olan 7 birey (%25), 75-90p olan 3 birey (%10,7), 90-97p olan 3 birey (%10,7), bulunmuştur.

Bireylerin tanı anı, 33.Gün, 78.Gün üst kol çevresi, triceps kıvrım kalınlığı, bel çevresi persantil dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Bireylerin 0.Gün, 33.Gün, 78.Gün Üst Kol Çevresi, Triceps Kıvrım Kalınlığı, Bel Çevresi Persantil Dağılımı

Hastaların tanı anı, 33. Gün ve 78. gün hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 17’de verilmiştir. Tanı anı ortalama eritrosit hacmi (OEH) ortalama $82,02 \pm 6,82$ fL, 33.gün $88,48 \pm 4,64$ fL, 78.gün $85,05 \pm 3,89$ fL olduğu belirlenmiştir. OEH değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($F=13,350$, $p<0,001$). OEH değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarında tanı anı—33.gün ve 33.gün—78.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hastaların tanı anı lökosit sayısı ortalaması $4566 \pm 73440/\text{mm}^3$, 33.gün

2647±2079/mm³, 78.gün 1931±22,13/mm³ olarak belirlenmiştir. Lökosit değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=33,172$, $p<0,001$). İkili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda tanı anı—33.gün, tanı anı—78.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bireylerin tanı anı trombosit sayısı ortalama 92,344±102,995 /mm³, 33.gün 188,517±141,121/mm³, 78.gün 129,344±161,434 /mm³ olarak belirlenmiştir. Trombosit değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=6,690$, $p=0,035$). İkili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda tanı anı—33.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Büyük tanımlanamayan hücreler (LUC %) değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=13,263$, $p=0,001$). İkili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda tanı anı—33.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 17. Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Tam Kan Sayımı Değerlerinin Karşılaştırılması

		Ort±SS	Ortalama (Min-Max)	χ^2 ;F	p
Hemoglobin (g/dL)	0.Gün	9,29±3,22	9,3 (3,4-17,3)	F=0,046	0,955
	33.Gün	9,11±1,43	9,0 (6,9-11,9)		
	78.Gün	9,21±1,51	9,0 (6,9-12,1)		
Hematokrit(%)	0.Gün	27,19±9,26	27,7 (11,5-50,8)	χ^2 =0,001	0,999
	33.Gün	27,63±4,27	27,0 (21,1-35,0)		
	78.Gün	26,96±4,89	25,6 (19,7-39,1)		
Ortalama eritrosit hacmi (OEH) (fL)	0.Gün ^a	82,02±6,82	81,7 (66,4-98,4)	F=13,350	<0,001
	33.Gün ^b	88,48±4,64	88,5 (80,3-90,3)		
	78.Gün ^a	85,05±3,89	85,2 (77,9-93,5)		
Lökosit (/mm³)	0.Gün ^a	4566,90±73440,85	10330,0 (410-279000)	χ^2 =33,172	<0,001
	33.Gün ^b	2647,24±2079,27	2070,0 (50-8150)		
	78.Gün ^b	1931,38±22,1399	1320,0 (160-11000)		
Absolu Nötrofil Sayısı (/mm³)	0.Gün	2806,55±4516,75	980,0 (10-22370)	χ^2 =5,652	0,059
	33.Gün	1219,62±1546,19	540,0 (0-5860)		
	78.Gün	1014,31±1776,96	370,0 (5-8940)		
Trombosit (/mm³)	0.Gün ^a	92344,83±102995,59	55000,0 (13000-507000)	χ^2 =6,690	0,035
	33.Gün ^b	188517,24±141121,94	147000,0 (7000-650000)		
	78.Gün ^{a,b}	129344,83±161434,92	45000,0 (18000-679000)		
Büyük Tanımlanamayan Hücreler (LUC) (%)	0.Gün ^a	11,41±10,51	7,2 (1,8-50,4)	χ^2 =13,263	0,001
	33.Gün ^b	3,35±2,27	2,7 (0,7-8,9)		
	78.Gün ^{a,b}	6,32±5,88	5,1 (0,5-24,1)		

χ^2 : Friedman test istatistiği, F:tekrarlı ölçümlerde ANOVA test istatistiği, Farklı harfler p<0.05 düzeyinde farklılığı gösterir.

Hastaların tanı anı, 33. gün ve 78. gün serum biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 18’de verilmiştir. Bu parametrelerden kreatinin, ürik asit, ALT, LDH değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p<0,001). Kreatinin, ürik asit, ALT, LDH değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda tanı anı—33.gün, tanı anı—78.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Ayrıca total bilirubin ve direk bilirubin değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p<0,05). Total bilirubin, direkt bilirubin değerleri ikili

karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda tanı anı—33.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca, serum albümin değerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($F=17,649$, $p<0,001$). Albümin değerleri ikili karşılaştırma sonuçlarına baktığımızda Tanı anı—33.gün, tanı anı—78.gün, 33.gün—78.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 18. Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Biyokimyasal Kan Değerlerinin Karşılaştırılması

		Ort±SS	Ortalama (Min-Max)	χ^2 ;F	p
Üre (mg/dL)	0.Gün	29,59±18,16	26,0 (11-101)	$\chi^2=3,070$	0,215
	33.Gün	26,07±10,87	28,0 (6-47)		
	78.Gün	23,36±11,83	21,0 (6-64)		
Kreatinin (mg/dL)	0.Gün ^a	0,52±0,27	0,43 (0,26-1,38)	$\chi^2=38,209$	<0,001
	33.Gün ^b	0,24±0,11	0,24 (0,09-0,57)		
	78.Gün ^b	0,27±0,12	0,24 (0,10-0,57)		
Ürik Asit (mg/dL)	0.Gün ^a	6,72±5,76	5,0 (0,5-30,0)	$\chi^2=28,817$	<0,001
	33.Gün ^b	2,30±0,77	2,3 (1,1-3,5)		
	78.Gün ^b	2,43±1,48	2,0 (0,7-7,1)		
AST (U/L)	0.Gün	67,93±94,27	31,0 (14-487)	$\chi^2=5,327$	0,070
	33.Gün	124,48±480,39	23,0 (9-2615)		
	78.Gün	28,34±21,76	22,0 (6-107)		
ALT (U/L)	0.Gün ^a	39,10±65,83	20,0 (8-360)	$\chi^2=17,070$	<0,001
	33.Gün ^b	192,72±634,25	48,0 (7-3471)		
	78.Gün ^b	51,14±70,36	35,0 (9-398)		
LDH (U/L)	0.Gün ^a	1343,90±2338,24	504,0 (193-12360)	$\chi^2=32,345$	<0,001
	33.Gün ^b	392,45±540,53	251,0 (140-3134)		
	78.Gün ^b	218,66±69,94	209,0 (99-357)		
Total Bilirubin (mg/dL)	0.Gün ^a	0,56±0,43	0,5 (0,1-2,5)	$\chi^2=9,103$	0,011
	33.Gün ^b	1,17±1,51	0,8 (0,3-8,4)		
	78.Gün ^{a,b}	0,68±0,40	0,5 (0,2-1,8)		
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0.Gün ^a	0,21±0,25	0,2 (0,1-1,4)	$\chi^2=7,224$	0,027
	33.Gün ^b	0,54±1,31	0,2 (0,1-7,3)		
	78.Gün ^{a,b}	0,23±0,14	0,2 (0,1-0,5)		

Tablo 18. Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Biyokimyasal Kan Değerlerinin Karşılaştırılması (devam)

		Ort±SS	Ortalama (Min-Max)	χ^2 ;F	p
Albümin (g/L)	0.Gün ^a	41,07±3,51	41,0 (34-48)	F=17,649	<0,001
	33.Gün ^b	33,38±6,43	33,0 (23-45)		
	78.Gün ^c	37,14±4,81	38,0 (27-46)		
Prealbümin (g/L)	0.Gün	0,20±0,12	0,17 (0,08-0,63)	χ^2 =0,019	0,991
	33.Gün	0,22±0,10	0,20 (0,06-0,50)		
	78.Gün	0,22±0,13	0,19 (0,06-0,78)		
Sodyum (mEq/L)	0.Gün	139,48±3,54	139,0 (131-150)	χ^2 =0,923	0,630
	33.Gün	138,72±2,39	139,0 (133-142)		
	78.Gün	139,21±2,11	139,0 (135-143)		
Potasyum (mEq/L)	0.Gün	4,31±0,57	4,1 (3.5-6.3)	χ^2 =2,440	0,295
	33.Gün	4,10±0,40	4,1 (3.3-5.0)		
	78.Gün	4,11±0,41	4,1 (3.2-5.1)		
Kalsiyum (mg/dL)	0.Gün	8,79±0,74	8,7 (7.0-10.2)	F=2,223	0,118
	33.Gün	8,49±0,70	8,4 (7.0-10.0)		
	78.Gün	8,80±0,74	8,9 (7.0-9.8)		
Fosfor (mg/dL)	0.Gün	4,63±1,82	4,5 (2,2-12,7)	χ^2 =4,713	0,095
	33.Gün	4,36±0,75	4,5 (3,2-5,7)		
	78.Gün	4,89±1,13	5,3 (1,8-6,5)		
C-Reaktif Protein (mg/L)	0.Gün	51,57±73,75	30,9 (0,5-344,1)	χ^2 =3,379	0,185
	33.Gün	32,12±55,72	6,6 (0,5-247,2)		
	78.Gün	29,39±48,19	11,0 (0,5-200,0)		

χ^2 : Friedman test istatistiği, F:tekrarlı ölçümlerde ANOVA test istatistiği, Farklı harfler p<0.05 düzeyinde farklılığı gösterir.

Koagülasyon parametrelerinin tanı anı, 33. gün ve 78. gün karşılaştırılması Tablo 19’da verilmiş olup PT, aPTT, fibrinojen ve D-dimer değerlerinin tanı anı, 33.gün ve 78.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (p<0,05).

Tablo 19. Hastaların Tanı Anı, 33. Gün Ve 78. Gün Koagülasyon Parametrelerinin Karşılaştırılması

		Ort±SS	Ortalama (Min-Max)	χ^2 ;F	p
PT (sn)	0.Gün ^a	13,17±1,87	12,9 (10,7-18,1)	$\chi^2=7,125$	0,028
	33.Gün ^b	12,05±1,62	11,5 (10,3-16,9)		
	78.Gün ^{a,b}	12,81±1,82	12,5 (11,1-20,9)		
aPTT (sn)	0.Gün ^a	24,82±5,73	24,0 (12,9-39,0)	$\chi^2=6,333$	0,042
	33.Gün ^{a,b}	29,59±18,93	25,4 (17,6-120,0)		
	78.Gün ^b	27,56±4,21	26,4 (20,0-36,2)		
INR (INR)	0.Gün	1,16±0,17	1,1 (0,9-1,6)	$\chi^2=5,370$	0,068
	33.Gün	1,07±0,16	1,0 (0,9-1,5)		
	78.Gün	1,24±0,51	1,1 (0,9-3,7)		
Fibrinojen (g/L)	0.Gün ^{a,b}	3,45±1,51	3,24 (0,88-6,34)	$\chi^2=7,649$	0,022
	33.Gün ^a	2,22±1,66	1,40 (0,30-7,60)		
	78.Gün ^b	3,43±1,71	3,05 (1,01-6,63)		
D-Dimer (mg/L)	0.Gün ^a	3,53±6,58	1,55 (0,37-32,26)	$\chi^2=14,807$	0,001
	33.Gün ^{a,b}	1,18±1,20	0,77 (0,19-5,01)		
	78.Gün ^b	0,85±1,07	0,36 (0,19-4,10)		

χ^2 : Friedman test istatistiği, F:tekrarlı ölçümlerde ANOVA test istatistiği, Farklı harfler p<0.05 düzeyinde farklılığı gösterir.

Hastaların tanı anı, 33. gün ve 78. gün vitamin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 21’de verilmiştir. Bunlardan sadece D vitamini tanı anı, 33.gün, 78.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir (p<0,05) (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Vitamin Değerlerinin Karşılaştırılması

		Ort±SS	Ortalama (Min-Max)	χ^2 ;F	p
B12 (ng/L)	0.Gün	404,00±320,94	334,0 (145-1818)	$\chi^2=0,897$	0,639
	33.Gün	460,38±651,71	338,0 (102-3697)		
	78.Gün	417,55±344,95	300,0 (150-1954)		
Folat ng/mL)	0.Gün	6,16±3,98	5,0 (1-17)	$\chi^2=2,862$	0,239
	33.Gün	6,35±4,14	6,0 (1-20)		
	78.Gün	10,12±10,89	6,0 (2-48)		
D Vitamini (nmol/L)	0.Gün ^a	41,48±18,81	37,0 (21-94)	$\chi^2=8,052$	0,018
	33.Gün ^{a,b}	59,99±34,79	50,0 (24-183)		
	78.Gün ^b	75,04±46,16	55,0 (24-200)		

χ^2 : Friedman test istatistiği, F:tekrarlı ölçümlerde ANOVA test istatistiği, Farklı harfler p<0.05 düzeyinde farklılığı gösterir.

Tedavi komplikasyonları değerlendirildiğinde; indüksiyon tedavisinin 1A fazında febril nötropeni geçiren 19 hasta (%65,5), 1B fazında ise 21 hasta (%72,4) bulunmuştur. İndüksiyonun 1B fazında sepsis geçiren 1 hasta (%3,4) bulunurken, 1A fazında bulunmamıştır. İndüksiyonun 1A fazında kateter enfeksiyonu 9 hastada (%31), idrar yolu enfeksiyonu 2 hastada (%6,9), alt solunum yolu enfeksiyonu 9 hastada (%31), akut gastroenterit 2 hastada (%6,9), karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik 15 hastada (%51,7), mukozit 3 hastada (%10,3), polinöropati 3 hastada (%10,3), tromboflebit 1 hastada (%3,4) tespit edilmiştir. İndüksiyonun 1B fazında ise kateter enfeksiyonu 11 hastada (%37,9), idrar yolu enfeksiyonu 1 hastada (%3,4), alt solunum yolu enfeksiyonu 4 hastada (%13,8), akut gastroenterit 1 hastada (%3,4), karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik 15 hastada (%51,7), mukozit 9 hastada (%31), polinöropati 4 hastada (%13,8), tromboflebit 1 hastada (%3,4) ve tifilit olan 2 hastada (%6,9) saptanmıştır. İndüksiyonun 1A fazında 2 hastada (%7,1), 1B fazında 5 hastada (%17,8) gelişen komplikasyonlara bağlı oral alım kesilerek total parenteral nütrisyon başlanmıştır.

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($z=0,624$, $p=0,533$) (Tablo 21).

Tablo 21. Hasta-Kontrol Grupları Arasında Yaş Dağılımının Karşılaştırılması

	Hasta (n=28)		Kontrol (n=26)		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	z	p
Yaş (ay)	105,8	85,0 (30-209)	110,08±45,39	110,0 (29-207)	$z=0,624$	0,533

z: Mann Whitney U Testi

Hasta ve kontrol grupları arasında boy, boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, VKİ, VKİ SDS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Hasta-Kontrol Gruplarında Boy, Vücut Ağırlığı, VKİ Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=28)		Kontrol (n=26)		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	z;t	p
Boy	130,86±31,82	143,0 (99-187)	131,77±22,09	129,5 (95-173)	t=0,124	0,902
Boy SDS	0,37±1,22	0,23 (-2,20—3,28)	-0,15±0,98	-0,22 (-2,00-2,14)	t=1,739	0,088
Vücut Ağırlığı	34,36±21,86	47,0 (12,0-82,0)	34,02±15,79	31,0 (15,0-67,0)	z=0,590	0,555
Vücut Ağırlığı SDS	0,08±1,06	0,04 (-2,16—2,29)	0,17±0,90	0,21 (-1,48—1,89)	t=0,348	0,729
VKİ	17,89±3,75	20,1 (12,2-28,0)	18,27±2,87	18,4 (13,4-23,4)	t=0,418	0,678
VKİ SDS	-0,18±1,62	0,03 (-3,74—2,07)	-0,08±0,89	0,31 (-1,79-1,87)	z=0,792	0,428

z:Mann Whitney U Testi, t:Bağımsız Örneklem t Testi

Hasta grubunun nativ tiyol ortalaması 316,09±75,91 µmol/L, kontrol grubunun nativ tiyol ortalaması 377,20±24,28 µmol/L olduğu belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında nativ tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (z=3,939, p<0,001). Ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında total tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (z=2,683, p=0,007). Hasta grubundaki bireylerin total tiyol ortalaması kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Hasta grubunun disülfid ortalaması 21,69±4,17 µmol/L, kontrol grubunda yer alan bireylerin disülfid ortalaması 18,68±1,12 µmol/L'dir. Disülfid değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (t=3,687, p=0,001).

Hasta grubunun disülfid/nativ tiyol ortalaması % 6,67±0,58, kontrol grubunun disülfid/nativ tiyol ortalaması % 4,96±0,26'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında disülfid/nativ tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (t=14,056, p<0,001). Hasta grubunun disülfid/nativ tiyol ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hasta grubunda disülfid/total tiyol değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (t=14,234, p<0,001). Hasta grubundaki bireylerin native tiyol/total tiyol ortalaması % 88,24±0,91, kontrol grubunun nativ tiyol/total tiyol ortalaması % 90,98±0,43'tür. Hasta ve kontrol grupları arasında nativ tiyol/total tiyol değerleri

açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=14,241$, $p<0,001$). Hasta ve kontrol grupları arasında İMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Hasta-Kontrol Gruplarının Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=28)	Kontrol (n=26)	Test İstatistiği	
	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	z;t	p
Nativ Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	316,09±75,91 339,95 (88,71-418,80)	377,20±24,28 374,46 (310,31-421,85)	z=3,939	<0,001
Total Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	370,29±70,19 387,47 (161,65-465,40)	414,56±25,72 412,11 (341,97-461,22)	z=2,683	0,007
Disülfit ($\mu\text{mol/L}$)	21,69±4,17 22,52 (9,77-31,10)	18,68±1,12 18,67 (15,83-20,88)	t=3,687	0,001
Disülfit/Nativ Tiyol (%)	6,67±0,58 6,68 (5,42-7,76)	4,96±0,26 4,96 (4,27-5,37)	t=14,056	<0,001
Disülfit/Total Tiyol (%)	5,88±0,45 5,89 (4,89-6,72)	4,51±0,22 4,52 (3,93-4,85)	t=14,234	<0,001
Nativ Tiyol/Total Tiyol (%)	88,24±0,91 88,21 (86,56-90,23)	90,98±0,43 90,96 (90,31-92,14)	t=14,241	<0,001
İskemi Modifiye Albümin (ABSU*)	0,73±0,23 0,67 (0,41-1,32)	0,65±0,16 0,64 (0,37-1,10)	t=1,499	0,140

z:Mann Whitney U Testi, t:Bağımsız Örneklem t Testi, *İskemi Modifiye Albümin, Absorbans Ünitesi

Hastaların oksidatif stres parametreleri Tablo 24’te verilmiştir. Nativ tiyol, total tiyol, disülfit, disülfit/native tiyol, disülfit/total tiyol, native tiyol/total tiyol ve iskemi modifiye albümin değerlerinin üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 24. Hastaların Tanı Anı, 33.Gün, 78.Gün Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması

		Ort±SS	Ortalama (Min-Max)	χ^2 ;F	p
Native TiyoL (μ mol/L)	0.Gün	316,09±75,91	339,95 (88,71-418,80)	$\chi^2=5,040$	0,080
	33.Gün	275,08±63,84	282,15 (88,48-378,80)		
	78.Gün	309,68±68,54	324,40 (100,0-419,10)		
Total TiyoL (μ mol/L)	0.Gün	370,29±70,19	387,47 (161,65-465,40)	$\chi^2=5,360$	0,069
	33.Gün	324,38±65,83	321,12 (200,90-458,50)		
	78.Gün	349,99±78,54	366,50 (112,75-477,15)		
Disülfıt (μ mol/L)	0.Gün	21,69±4,17	22,52 (9,77-31,10)	F=2,400	0,117
	33.Gün	18,98±4,53	19,62 (11,50-26,40)		
	78.Gün	20,16±5,29	21,65 (6,37-29,02)		
Disülfıt/Native TiyoL (%)	0.Gün	6,67±0,58	6,68 (5,42-7,76)	F=0,852	0,433
	33.Gün	6,59±0,62	6,74 (5,12-7,97)		
	78.Gün	6,47±0,64	6,49 (4,79-7,54)		
Disülfıt/Total TiyoL (%)	0.Gün	5,88±0,45	5,89 (4,89-6,72)	F=0,867	0,427
	33.Gün	5,82±0,49	5,94 (4,64-6,88)		
	78.Gün	5,72±0,51	5,74 (4,37-6,55)		
Native TiyoL/Total TiyoL (%)	0.Gün	88,24±0,91	88,21 (86,56-90,23)	F=0,865	0,428
	33.Gün	88,35±0,97	88,10 (86,25-90,72)		
	78.Gün	88,55±1,01	88,51 (86,90-91,26)		
İskemi Modifiye Albümin (ABSU*)	0.Gün	0,73±0,23	0,67 (0,41-1,32)	$\chi^2=2,687$	0,261
	33.Gün	0,68±0,15	0,66 (0,48-1,03)		
	78.Gün	0,62±0,21	0,62 (0,31-1,42)		

χ^2 : Friedman test istatistiği, F:tekrarlı ölçümlerde ANOVA test istatistiği *İskemi Modifiye Albümin, Absorbans Ünitesi

Tanıda malnütre olmayan hastaların %65,2'sinde (n=15) indüksiyonun 1A fazında febril nötropeni atağı görülmüştür; hafif ve orta malnütre olanların ise %66,7'sinde (n=4) FN atağı görülmüştür. Tanıda malnütrisyon ile indüksiyonun 1A fazında FN riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Yine 33.gün ve 78.gün günlerde malnütre olma durumuna göre indüksiyonun 1A fazında FN riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25. İndüksiyon 1A Fazında Tanı Anı, 33. Gün Ve 78. Günlerde Malnütrisyon Durumuna Göre Febril Nötropeni Sıklığının Karşılaştırılması

	FEBRİL NÖTROPENİ (FN) İNDÜKSİYON 1A			
	Yok	Var	Test istatistiği	
	n (%)	n (%)	χ^2	p
Tanı Anında Malnütrisyon				
Yok	8 (34,8)	15 (65,2)	$\chi^2=0,004$	0,998
Hafif	1 (33,3)	2 (66,7)		
Orta	1 (3,3)	2 (66,7)		
33.Günde Malnütrisyon				
Yok	9 (39,1)	14 (60,9)	$\chi^2=2,075$	0,354
Hafif	1 (25,0)	3 (75,0)		
Orta	0 (0,0)	2 (10,00)		
78.Günde Malnütrisyon				
Yok	10 (41,7)	14 (58,3)	$\chi^2=4,761$	0,092
Hafif	0 (0,0)	2 (100,0)		
Orta	0 (0,0)	3 (100,0)		

χ^2 :Ki kare Test İstatistiği

Tanıda malnütre olmayan hastaların %69,6'sında (n=6) indüksiyonun 1B fazında FN varken, tanıda hafif ve orta malnütre olanların %83,3'ünde (n=5) indüksiyonun 1B fazında FN var olduğu belirlendi. Tanıda malnütrisyon ile indüksiyonun 1B fazında FN riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Yine 33.gün ve 78.gün günlerde malnütre olma durumuna göre indüksiyonun 1B fazında FN riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. İndüksiyon 1B Fazında Tanı Anı, 33. Gün Ve 78. Günlerde Malnütrisyon Durumuna Göre Febril Nötropeni Sıklığının Karşılaştırılması

FEBRİL NÖTROPENİ (FN) İNDÜKSİYON 1B				
	Yok n (%)	Var n (%)	Test istatistiği	
			χ^2	p
Tanı Anında Malnütrisyon				
Yok	7 (30,4)	16 (69,6)	$\chi^2=2,076$	0,354
Hafif	1 (33,3)	2 (66,7)		
Orta	0 (0,0)	3 (100,0)		
33.Günde Malnütrisyon				
Yok	6 (26,1)	17 (73,9)	$\chi^2=0,489$	0,783
Hafif	1 (25,0)	3 (75,0)		
Orta	1 (50,0)	1 (50,0)		
78.Günde Malnütrisyon				
Yok	6 (25,0)	18 (75,0)	$\chi^2=0,578$	0,749
Hafif	1 (50,0)	1 (50,0)		
Orta	1 (33,3)	2 (66,7)		

χ^2 :Ki kare Test İstatistiği

Orta risk grubundaki hastaların tanıda lökosit sayısı ortalama $21,304 \pm 50,183$ /mm³, yüksek risk grubunda ise $63,834 \pm 83,676$ /mm³ olduğu belirlenmiştir. Risk gruplarına göre bireylerin tanıda lökosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2,211$, $p=0,025$). Orta risk grubundaki hastaların 78.gün LUC (%) değeri ortalama $\% 8,29 \pm 5,52$, yüksek risk grubunda ise $5,11 \pm 6,09$ bulunmuştur. Risk gruplarına göre bireylerin 78.gün LUC (%) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2,071$, $p=0,037$).

Orta ve yüksek risk gruplarında diğer hemogram değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 27)

Tablo 27. Risk Gruplarına göre Hemogram Değerlerinin Karşılaştırılması

	Orta Risk Grubu		Yüksek Risk Grubu		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	z; t	p
Hemoglobin (g/dL)						
Tanı Anı	8,90±2,78	8,8 (4,4-14,1)	9,81±3,40	9,9 (3,4-17,3)	t=0,742	0,465
33.Gün	8,61±1,15	8,8 (7,0-10,3)	9,41±1,57	10,0 (6,9-11,9)	t=1,454	0,158
78.Gün	9,84±1,39	9,7 (7,5-11,9)	8,86±1,52	8,6 (6,9-12,1)	t=1,713	0,099
Hematokrit (%)						
Tanı Anı	25,95±7,88	26,6 (11,8-37,2)	28,88±9,63	29,1 (11,5-50,8)	z=0,776	0,458
33.Gün	25,99±3,54	26,4 (21,1-31,5)	28,58±4,59	29,6 (21,1-35,0)	z=1,436	0,161
78.Gün	28,98±5,26	28,5 (21,6-39,1)	25,95±4,38	25,1 (19,7-34,4)	z=1,459	0,147
Ortalama eritrosit hacmi (OEH) (fL)						
Tanı Anı	80,94±4,69	81,0 (74,4-89,5)	83,63±6,99	84,7 (74,0-98,4)	t=1,120	0,273
33.Gün	89,26±3,64	89,2 (82,7-96,9)	88,26±5,23	88,5 (80,3-99,3)	t=0,554	0,584
78.Gün	85,88±4,21	85,7 (77,9-93,5)	84,82±3,64	84,3 (79,4-90,8)	t=0,711	0,483
Lökosit (/mm³)						
Tanı Anı	21304,5±50183,4	6970 (410-172000)	63834,1±83676,1	14340 (2460-279000)	z=2,211	0,025
33.Gün	2859,1±1958,1	2550 (640-6970)	2562,3±2254,3	1790 (50-8150)	z=0,518	0,611
78.Gün	1905,4±1416,4	1540 (400-5020)	2027,6±2683,2	1220 (160-11000)	z=0,917	0,378
Absolu Nötrofil Sayısı (/mm³)						
Tanı Anı	1280,91±1455,65	670,0 (10-4900)	3943,53±5567,62	1140,0 (140-22370)	z=1,435	0,161
33.Gün	1213,64±1348,78	1020,0 (10-3920)	1279,35±1728,18	530,0 (0-5860)	z=0,259	0,817
78.Gün	818,18±1132,46	330,0 (20-3670)	1185,0±2152,26	390,0 (5-8940)	z=0,094	0,926
Trombosit (/mm³)						
Tanı Anı	105818,2±141204,7	62000 (13000-507000)	86705,9±75977,6	49000(1300-245000)	z=0,024	0,999
33.Gün	205000±98630,6	209000 (39000-383000)	185470,6±165912,3	133000(7000-650000)	z=0,870	0,404
78.Gün	143090,9±135421,9	64000 (18000-350000)	125823,5±182977,2	45000(25000-679000)	z=0,424	0,677
Büyük Tanımlanamayan Hücreler (LUC) (%)						
Tanı Anı	7,79±6,73	5,7 (1,8-26,2)	14,19±12,04	12,3 (1,8-50,4)	z=1,553	0,122
33.Gün	3,63±2,82	2,3 (0,9-8,6)	3,09±1,94	3,0 (0,7-8,9)	z=0,024	0,999
78.Gün	8,29±5,52	6,6 (1,3-21,5)	5,11±6,09	2,7 (0,5-24,1)	z=2,071	0,037

t:Bağımsız Örneklem t testi, z:Mann-Whitney U Test İstatistiği

Orta risk grubu olan hastaların 78.gün folat değeri ortalaması yüksek riskli olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Risk gruplarına göre bireylerin 78.gün folat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2,268$, $p=0,022$).

Orta ve yüksek risk gruplarında vitamin değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 28)

Tablo 28. Risk Gruplarına göre Vitamin Değerlerinin Karşılaştırılması

	Orta Risk Grubu		Yüksek Risk Grubu		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	z; t	p
B12 (ng/L)						
Tanı Anı	308,55±128,92	308,0 (145-555)	480,41±391,82	345,0 (179-1818)	z=1,341	0,191
33.Gün	324,00±147,39	292,0 (102-611)	568,06±835,32	351,0 (158-3697)	z=0,588	0,578
78.Gün	348,45±156,48	273,0 (214-721)	478,00±425,79	318,0 (160-1954)	z=0,706	0,487
Folat (ng/mL)						
Tanı Anı	6.79±3,64	6,0 (2-14)	5,11±3,26	4,4 (1-12)	z=1,367	0,175
33.Gün	6.33±4,2	6,0 (1,8-15)	6,30±4,34	6,0 (1-20)	z=0.001	0,999
78.Gün	13,33±10.99	10,0 (3-43)	8.17±10.98	5,0 (2-48)	z=2.268	0,022
D Vitamini (nmol/L)						
Tanı Anı	43,27±13.27	39,0 (21-71)	41.23±22.17	33,0 (22-94)	z=1,059	0,306
33.Gün	50,63±24.88	45,0 (24-105)	67.12±39.96	55,0 (30-183)	z=1,318	0,191
78.Gün	56,46±24.33	50,0 (30-103,0)	88.23±53.96	75,0 (24-200)	z=1,388	0,175

Bağımsız Örneklem t testi, z:Mann-Whitney U Test İstatistiği

Risk gruplarına göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 29'da verilmiştir. Orta risk grubundaki hastaların 33. gün ortalama total tiyol değeri $364,23\pm51,46$ $\mu\text{mol/L}$, yüksek risk grubunda ise $298,87\pm64,15$ $\mu\text{mol/L}$ olduğu belirlenmiştir. Risk gruplarına göre hastaların 33.gün total tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2,615$, $p=0,008$). Orta risk grubundaki hastaların 33.gün ortalama disülfid değeri $21,63\pm3,52$ $\mu\text{mol/L}$, yüksek risk grubunda ise $17,32\pm4,49$ $\mu\text{mol/L}$ bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2,660$, $p=0,013$).

Risk gruplarına göre diğer oksidan/antioksidan kapasite parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 29. Risk Gruplarına Göre Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Orta Risk Grubu		Yüksek Risk Grubu		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	z; t	p
Nativ Tiyyol (μmol/L)						
Tanı Anı	317,29±86,80	346,20 (88,7-400,7)	320,78±69,31	337,95 (142,1-418,8)	z=0,247	0,827
33.Gün	292,13±76,24	319,10 (88,4-348,3)	264,22±55,77	250,50 (177,9-378,8)	z=1,875	0,064
78.Gün	325,71±64,94	327,75 (231,0-419,1)	300,25±70,76	324,40 (100,0-389,5)	z=0,753	0,473
Total Tiyyol (μmol/L)						
Tanı Anı	391,42±51,85	396,45 (286,5-462,9)	362,61±76,71	385,27 (161,6-464,4)	z=0,938	0,368
33.Gün	364,23±51,46	376,15 (265,9-458,5)	298,87±64,15	285,80 (200,9-429,9)	z=2,615	0,008
78.Gün	369,25±74,39	367,37 (262,7-477,1)	338,67±80,89	366,50 (112,7-440,0)	z=0,904	0,386
Disülfid (μmol/L)						
Tanı Anı	23,11±3,69	23,47 (16,8-31,1)	21,04±4,29	22,4 (9,8-26,7)	t=1,304	0,204
33.Gün	21,63±3,52	22,27 (15,3-26,4)	17,32±4,49	16,47 (11,5-25,5)	t=2,660	0,013
78.Gün	21,77±5,06	21,55 (15,7-29,0)	19,21±5,33	21,65 (6,4-25,3)	t=1,229	0,231
Disülfid/ Nativ Tiyyol (%)						
Tanı Anı	6,69±0,52	6,65 (5,82-7,76)	6,62±0,64	6,67 (5,42-7,74)	t=0,330	0,744
33.Gün	6,73±0,53	6,77 (5,76-7,68)	6,52±0,69	6,59 (5,12-7,97)	t=0,840	0,409
78.Gün	6,67±0,60	6,79 (5,61-7,49)	6,35±0,65	6,46 (4,79-7,54)	t=1,242	0,226
Disülfid/ Total Tiyyol (%)						
Tanı Anı	5,90±0,41	5,87 (5,21-6,72)	5,84±0,49	5,88 (4,89-6,70)	t=0,340	0,737
33.Gün	5,93±0,41	5,97 (5,16-6,66)	5,76±0,55	5,82 (4,64-6,88)	t=0,860	0,398
78.Gün	5,88±0,47	5,98 (5,04-6,51)	5,63±0,52	5,72 (4,37-6,55)	t=1,239	0,227
Nativ Tiyyol/Total Tiyyol (%)						
Tanı Anı	88,19±0,81	88,26 (86,56-89,57)	88,32±1,00	88,23 (86,60-90,23)	t=0,345	0,733
33.Gün	88,14±0,81	88,06 (86,69-89,68)	88,47±1,10	88,35 (86,25-90,72)	t=0,850	0,403
78.Gün	88,24±0,95	88,04 (86,98-89,92)	88,73±1,03	88,57 (86,90-91,26)	t=1,237	0,228
İskemi Modifiye Albumin (ABSU*)						
Tanı Anı	0,67±0,17	0,61 (0,47-0,96)	0,76±0,26	0,68 (0,41-1,32)	z=0,790	0,451
33.Gün	0,63±0,08	0,63 (0,48-0,74)	0,73±0,18	0,72 (0,48-1,03)	z=1,531	0,134
78.Gün	0,64±0,17	0,66 (0,38-0,87)	0,61±0,23	0,58 (0,31-1,42)	z=0,930	0,359

t:Bağımsız Örneklem t testi, z:Mann-Whitney U Test İstatistiği, *İskemi Modifiye Albümin, Absorbans Ünitesi

Risk gruplarına göre tanı, 33 ve 78. günlerde antropometrik ölçümler ve günlük kalori alımı karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 30).

Tablo 30. Risk Gruplamasına Göre Antropometrik Ölçümler Ve Günlük Kalori Alımı Değerinin Karşılaştırılması

	Orta Risk Grubu		Yüksek Risk Grubu		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	z; t	p
Boy SDS						
Tanı Anı	0,36±0,89	0,52 (-0,87—1,81)	0,27±1,37	0,09 (-2,20—3,28)	t=0,201	0,842
33.Gün	0,23±0,86	0,41 (-0,91—1,71)	0,15±1,38	-0,02 (-2,38—3,15)	t=0,163	0,871
78.Gün	0,11±0,87	0,28 (-1,17—1,59)	0,04±1,37	-0,11 (-2,51—2,95)	t=0,145	0,886
Vücut Ağırlığı SDS						
Tanı Anı	0,09±1,33	0,04 (-2,16—2,29)	0,08±0,93	0,12 (-2,00—1,55)	t=0,021	0,983
33.Gün	0,29±1,07	0,48 (-1,79—2,07)	0,09±1,09	-0,01 (-2,07—1,55)	t=0,469	0,643
78.Gün	0,26±1,05	0,57 (-1,62—1,53)	0,05±1,18	-0,14 (-2,30—1,85)	t=0,485	0,631
VKİ SDS						
Tanı Anı	-0,16±1,97	-0,07 (-3,74—1,96)	-0,08±1,40	0,14 (-3,58—2,07)	z=0,188	0,853
33.Gün	0,17±1,67	0,21 (-2,93—2,20)	0,04±1,47	0,33 (-2,07—2,76)	z=0,353	0,746
78.Gün	0,22±1,83	1,12 (-3,57—2,29)	0,03±1,58	0,16 (-2,58—2,92)	z=0,353	0,746
Günlük Kalori (kcal)						
Tanı Anı	1436,36±405,64	1200,0 (1000-2200)	1511,76±370,61	1500,0 (1000-2500)	z=0,681	0,496
33.Gün	1481,82±378,99	1500,0 (1000-2200)	1318,35±434,68	1200,0 (526-2200)	z=0,921	0,378
78.Gün	1406,91±389,72	1500,0 (776-2000)	1354,41±381,06	1200,0 (770-2200)	z=0,430	0,677
Üst Kol Çevresi (cm)						
Tanı Anı	17,59±4,32	16,0 (13-28)	19,26±3,85	18,0 (15-27)	z=1,402	0,175
33.Gün	18,09±4,08	16,0 (15-28)	18,82±3,75	18,0 (15-28)	z=0,927	0,378
78.Gün	18,00±4,31	16,0 (15-29)	18,65±3,62	17,0 (15-26)	z=0,833	0,430
Triseps Kıvrım Kalınlığı (mm)						
Tanı Anı	11,64±6,92	10,0 (5-30)	12,00±5,43	10,0 (6-27)	z=0,662	0,517
33.Gün	11,55±6,04	10,0 (6-28)	11,41±4,46	9,0 (7-22)	z=0,071	0,963
78.Gün	11,91±6,17	9,0 (6-28)	11,59±4,44	10,0 (7-22)	z=0,095	0,926
Bel Çevresi (cm)						
Tanı Anı	62,64±16,67	60,0 (34-100)	66,94±13,99	68,0 (46-98)	t=0,738	0,467
33.Gün	65,00±14,64	64,0 (35-92)	70,12±11,87	70,0 (53-100)	t=1,017	0,319
78.Gün	66,82±14,67	66,0 (37-95)	71,59±11,52	74,0 (52-96)	t=0,961	0,345

t:Bağımsız Örneklem t testi, z:Mann-Whitney U Test İstatistiği

33.gün akım sitometri-MKH sonucuna göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 31’de verilmiştir. 33.Gün akım sitometri-MKH sonucu negatif olan hastaların hemoglobin değeri ortalama $8,52 \pm 1,24$ g/dL, pozitif olanların ise $9,73 \pm 1,56$ g/dL olduğu belirlenmiştir. 33. gün akım sitometri-MKH sonucu pozitif olanların hemoglobin değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($t=2,155$, $p=0,042$). Yine 33. gün akım sitometri-MKH sonucu pozitif olanların hematokrit değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($z=2,026$, $p=0,041$). 33.Gün akım sitometri-MKH sonucu negatif olan hastaların tanıda lökosit değeri ortalama $12,800 \pm 19,993$ /mm³, pozitif olan hastaların ise $93,767 \pm 97,603$ /mm³ bulunmuştur. 33.Gün akım sitometri-MKH sonucu pozitif olan hastaların tanıda lökosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($z=2,026$, $p=0,041$). 33.Gün akım sitometri-MKH sonucu negatif olan hastaların tanıda LUC (%) değeri ortalama $\%7,74 \pm 4,30$, pozitif olanların ise $\%18,23 \pm 14,48$ bulunmuştur. 33.Gün akım sitometri-MKH sonucu pozitif olan hastaların tanıda LUC (%) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($z=1,970$, $p=0,048$).

33. gün akım sitometri-MKH sonucuna göre diğer hemogram parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 31. 33. Gün Akım Sitometri-MKH Sonucuna Göre Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

	NEGATİF		POZİTİF		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	z; t	p
Hemoglobin (g/dL)						
Tanı Anı	9,91±2,92	10,2 (4,4-14,1)	9,57±3,67	9,7 (3,4-17,3)	t=0,255	0,801
33.Gün	8,52±1,24	8,8 (6,9-10,5)	9,73±1,56	9,9 (7,7-11,9)	t=2,155	0,042
78.Gün	9,54±1,42	9,5 (7,5-11,9)	8,94±1,85	8,9 (6,9-12,1)	t=0,918	0,368
Hematokrit (%)						
Tanı Anı	28,89±8,06	29,1 (11,8-40,3)	28,31±10,61	29,2 (11,5-50,8)	z=0,444	0,683
33.Gün	25,74±3,72	26,2 (21,1-32,1)	29,57±4,46	29,8 (22,5-35,0)	z=2,026	0,041
78.Gün	28,19±5,10	25,8 (21,6-39,1)	25,92±5,08	25,5 (19,7-34,4)	z=0,833	0,428
Ortalama Eritrosit Hacmi (OEH) (fL)						
Tanı Anı	82,38±5,31	82,3 (74,5-93,2)	83,22±8,41	82,6 (74,0-98,4)	t=0,307	0,761
33.Gün	88,06±4,23	88,5 (80,3-96,9)	89,36±5,89	88,1 (81,8-99,3)	t=0,643	0,526
78.Gün	86,11±4,00	85,7 (77,9-93,5)	83,74±3,62	83,4 (79,4-90,8)	t=1,507	0,145
Lökosit (/mm³)						
Tanı Anı	12800,7±19993,8	8440 (410-83000)	93767,0±97603,6	58725 (2460-279000)	z=2,052	0,041
33.Gün	2528,7±1935,1	2070 (200-6970)	3066,0±2546,5	2385 (50-8150)	z=0,388	0,723
78.Gün	1864,0±1570,8	1490 (210-5020)	2238,0±3186,3	1345 (160-11000)	z=0,277	0,807
Absolu nötrofil sayısı (/mm³)						
Tanı Anı	2215,33±2803,5	670 (10-8890)	4419,0±6798,9	1030 (240-22370)	z=1,332	0,196
33.Gün	1110,6±1201,9	670 (9-3920)	1495,0±2066,4	555 (0-5860)	z=0,055	0,978
78.Gün	973,0±1124,3	370 (5-3670)	1207,0±2733,9	335 (20-8940)	z=0,555	0,605
Trombosit (/mm³)						
Tanı Anı	55933,3±45486,9	49000 (13000-183000)	106000,0±81144,6	76000 (21000-245000)	z=1,888	0,062
33.Gün	19333,3±151143,6	147000 (7000-650000)	230400,0±132123,8	246500 (42000-386000)	z=0,998	0,338
78.Gün	138533,3±185893,2	38000 (25000-679000)	120000,0±146386,8	45500 (18000-443000)	z=0,167	0,892
Büyük Tanımlanamayan Hücre (LUC) (%)						
Tanı Anı	7,74±4,30	5,9 (1,8-16,5)	18,23±14,48	15,8 (1,8-50,4)	z=1,970	0,048
33.Gün	3,46±2,38	3,0 (0,7-8,6)	2,72±2,26	1,7 (1,3-8,9)	z=0,834	0,428
78.Gün	4,90±3,43	5,0 (0,5-11,6)	8,01±7,19	7,1 (0,8-24,1)	z=0,999	0,338

t:Bağımsız Örneklem t testi, z:Mann-Whitney U Test İstatistiği

33. gün akım sitometri-MKH sonucuna göre oksidan/antioksidan kapasite parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 33'te verilmiştir. 33. gün akım sitometri-MKH sonucu negatif olan hastaların 78.gün disülfid/nativ tiyol değeri ortalama % $6,78 \pm 0,54$, pozitif olanların ise % $6,16 \pm 0,65$ olarak belirlenmiştir. 33. gün akım sitometri-MKH sonucu negatif olanların 78.gün disülfid/nativ tiyol değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($t=2,554$, $p=0,018$). 33. gün akım sitometri-MKH sonucu negatif olan hastaların 78.gün disülfid/total tiyol değeri ortalama % $5,97 \pm 0,42$, pozitif olanların ise % $5,48 \pm 0,52$ bulunmuştur. 33. gün akım sitometri-MKH sonucu negatif olanların 78.gün disülfid/total tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($t=2,536$, $p=0,019$). 33. gün akım sitometri-MKH sonucu negatif olan hastaların 78.gün nativ tiyol/total tiyol değeri ortalama % $88,06 \pm 0,84$, pozitif olanların ise % $89,03 \pm 1,04$ bulunmuştur. 33. gün akım sitometri-MKH sonucu pozitif olanların 78.gün nativ tiyol/total tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($t=2,531$, $p=0,019$).

33. gün akım sitometri-MKH sonucuna göre göre diğer oksidan/antioksidan kapasite parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 32).

Tablo 32. 33. Gün Akım Sitometri-MKH Sonucuna Göre Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması

	NEGATİF		POZİTİF		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	z; t	p
Nativ Tiyol (μmol/L)						
Tanı Anı	326,57±80,62	346,2 (88,7-418,8)	303,60±80,59	336,9 (142,1-382,4)	z=0,626	0,558
33.Gün	252,01±71,79	240,9 (88,5-340,5)	291,94±45,57	298,0 (209,8-351,7)	z=1,405	0,172
78.Gün	322,09±47,19	327,3 (231,0-398,0)	299,86±93,95	310,2 (100,0-419,1)	z=0,293	0,796
Total Tiyol (μmol/L)						
Tanı Anı	392,24±52,90	391,7 (262,6-465,4)	344,47±91,23	382,1 (161,6-435,8)	z=1,043	0,318
33.Gün	310,46±75,48	287,5 (200,9-458,5)	330,74±52,26	336,9 (239,3-400,2)	z=0,703	0,508
78.Gün	365,80±53,81	374,7 (262,7-448,3)	337,12±107,10	347,0 (112,7-477,1)	z=0,527	0,625
Disülfid (μmol/L)						
Tanı Anı	22,74±3,25	22,45 (17,6-31,1)	20,43±5,38	22,60 (9,77-26,72)	t=1,316	0,202
33.Gün	17,89±5,02	17,74 (11,5-26,4)	19,40±3,60	19,81 (14,75-24,25)	t=0,808	0,428
78.Gün	21,85±3,70	22,46 (15,85-27,52)	18,63±6,77	18,75 (6,37-29,02)	t=1,503	0,147
Disülfid/ Nativ Tiyol (%)						
Tanı Anı	6,59±0,69	6,59 (5,42-7,76)	6,74±0,32	6,65 (6,32-7,41)	t=0,588	0,562
33.Gün	6,48±0,71	6,48 (5,12-7,97)	6,64±0,51	6,75 (5,29-7,16)	t=0,589	0,562
78.Gün	6,78±0,54	6,85 (5,61-7,54)	6,16±0,65	6,35 (4,79-6,93)	t=2,554	0,018
Disülfid/ Total Tiyol (%)						
Tanı Anı	5,82±0,54	5,82 (4,89-6,72)	5,94±0,24	5,87 (5,61-6,45)	t=0,599	0,555
33.Gün	5,73±0,56	5,74 (4,64-6,88)	5,85±0,40	5,95 (4,79-6,26)	t=0,598	0,556
78.Gün	5,97±0,42	6,02 (5,04-6,55)	5,48±0,52	5,63 (4,37-6,08)	t=2,536	0,019
Nativ Tiyol/Total Tiyol (%)						
Tanı Anı	88,35±1,09	88,36 (86,56-90,23)	88,12±0,49	88,26 (87,09-88,78)	t=0,608	0,549
33.Gün	88,54±1,11	88,51 (86,25-90,72)	88,29±0,81	88,09 (87,48-90,43)	t=0,601	0,554
78.Gün	88,06±0,84	87,94 (86,90-89,92)	89,03±1,04	88,73 (87,83-91,26)	t=2,531	0,019
İskemi Modifiye Albumin (ABSU*)						
Tanı Anı	0,74±0,24	0,67 (0,47-1,32)	0,69±0,23	0,63 (0,41-1,09)	z=0,508	0,640
33.Gün	0,69±0,13	0,66 (0,48-0,95)	0,73±0,18	0,71 (0,48-1,03)	z=0,498	0,625
78.Gün	0,59±0,16	0,61 (0,31-0,87)	0,64±0,29	0,55 (0,38-1,42)	z=0,410	0,709

t:Bağımsız Örneklem t testi, z:Mann-Whitney U Test İstatistiği, * İskemi Modifiye Albümin, Absorbans Ünitesi

78. gün akım sitometri-MKH sonucuna göre hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 33'te verilmiştir. 78.Gün akım sitometri-MKH sonucu negatif olan hastaların 33.gün hemoglobin değerleri ortalama $8,74 \pm 1,24$ gr/dL, pozitif olanların ise $10,30 \pm 1,43$ gr/dL olduğu belirlenmiştir. 78.Gün akım sitometri-MKH sonucu pozitif olanların hemoglobin değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($t=2,808$, $p=0,009$). Yine 78.Gün akım sitometresi-MKH sonucu pozitif olanların 33.gün hematokrit değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($z=2,422$, $p=0,013$). 78.Gün akım sitometri-MKH sonucu negatif olan bireylerin 78.gün OEH ortalaması $86,00 \pm 3,69$ fL, 78.Gün akım sitometri-MKH sonucu pozitif olan bireylerin 78.gün OEH ortalaması ise $82,04 \pm 3,04$ Fl olduğu belirlenmiştir. 78.Gün akım sitometri-MKH sonucuna göre negatif olan hastaların 78.gün OEH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edilmiştir ($t=2,566$, $p=0,016$). 78.Gün akım sitometri-MKH sonucu negatif olan hastaların tanı anındaki trombosit ortalaması $79772,7 \pm 106891,1$ /mm³, 78.Gün akım sitometri-MKH sonucu pozitif olanların ise $131857,1 \pm 84341,4$ /mm³ olduğu belirlenmiştir. 78.Gün akım sitometri-MKH sonucu pozitif olanların tanıdaki trombosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir ($z=2,091$, $p=0,037$).

78.Gün akıms sitometri-MKH sonucuna göre diğer hemogram parametrelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 33. 78. Gün Akım sitometri-MKH Sonucuna Göre Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması

	NEGATİF		POZİTİF		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	z; t	p
Hemoglobin (g/dL)						
Tanı Anı	8,94±2,92	8,7 (4,4-14,1)	10,37±4,09	11,0 (3,4-17,3)	t=1,024	0,315
33.Gün	8,74±1,24	8,6 (6,9-10,8)	10,30±1,43	10,7 (8,0-11,9)	t=2,808	0,009
78.Gün	9,41±1,31	9,0 (7,6-11,9)	8,57±1,99	7,5 (6,9-12,1)	t=1,292	0,207
Hematokrit (%)						
Tanı Anı	25,87±8,27	26,5 (11,8-40,3)	31,33±11,61	32,6 (11,5-50,8)	z=1,172	0,258
33.Gün	26,48±3,76	26,3 (21,1-32,6)	31,24±3,92	31,7 (25,7-35,0)	z=2,422	0,013
78.Gün	27,71±4,62	25,7 (21,9-39,1)	24,60±5,35	21,6 (19,7-34,4)	z=1,504	0,135
Ortalama Eritrosit Hacmi (OEH) (fL)						
Tanı Anı	81,63±6,90	81,1 (66,4-98,4)	83,26±6,93	84,7 (74,0-91,3)	t=0,544	0,591
33.Gün	88,31±4,67	88,5 (80,3-99,3)	88,99±4,88	88,7 (81,8-96,4)	t=0,328	0,745
78.Gün	86,00±3,69	85,7 (79,4-93,5)	82,04±3,04	82,7 (77,9-87,0)	t=2,566	0,016
Lökosit (/mm³)						
Tanı Anı	34065,0±58714,5	10160 (410-174000)	82130,0±105163,4	47690 (2460-279000)	z=0,561	0,600
33.Gün	2481,8±1710,5	1975 (200-6970)	3167,1±3085,4	2220 (50-8150)	z=0,076	0,940
78.Gün	1792,7±1491,5	1405 (210-5020)	2367,1±3846,6	1220 (160-11000)	z=0,561	0,600
Absolu Nötrofil Sayısı (/mm³)						
Tanı Anı	2093,18±2684,4	830,0 (10-8890)	5048,57±7890,0	1080,0 (670-22370)	z=1,274	0,217
33.Gün	1037,68±1166,2	555,0 (9-3920)	1791,43±2427,6	420,0 (0-5860)	z=0,076	0,940
78.Gün	846,59±1010,0	350,0 (5-3670)	1541,43±3276,8	370,0 (20-8940)	z=0,408	0,709
Trombosit (/mm³)						
Tanı Anı	79772,7±106891,1	49000 (13000-507000)	131857,1±84341,4	108000 (21000-245000)	z=2,091	0,037
33.Gün	194454,5±148927,5	169000 (7000-650000)	169857,1±121553,0	147000 (42000-335000)	z=0,280	0,784
78.Gün	133409,1±167890,4	46500 (18000-679000)	116571,4±150708,1	43000 (30000-443000)	z=0,280	0,784
Büyük Tanımlanamayan Hücre (LUC) (%)						
Tanı Anı	10,23±7,99	6,55 (1,8-28,6)	15,26±16,40	10,4 (1,8-50,4)	z=0,739	0,469
33.Gün	3,10±1,90	2,50 (0,7-7,8)	4,14±3,21	3,1 (1,7-8,9)	z=0,715	0,500
78.Gün	5,77±5,06	5,15 (0,5-21,5)	8,07±8,17	5,1 (0,8-24,1)	z=0,510	0,636

t:Bağımsız Örneklem t testi, z:Mann-Whitney U Test İstatistiği

78. gün akım sitometri-MKH sonucuna göre oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 34).

Tablo 34. 78. Gün Akım sitometri-MKH Sonucuna Göre Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması

	NEGATİF		POZİTİF		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	Ort±SS	Ortanca (Min-Max)	z; t	p
Nativ TiyoL (μmol/L)						
Tanı Anı	312,31±83,25	340,9 (88,7-418,8)	327,43±51,27	336,9 (252,5-382,4)	z=0,133	0,917
33.Gün	272,08±68,88	261,3 (88,5-378,8)	284,08±49,01	282,9 (209,8-351,7)	z=0,133	0,917
78.Gün	313,13±55,34	323,2 (213,6-419,1)	299,83±102,51	324,4 (100,0-389,5)	z=0,277	0,808
Total TiyoL (μmol/L)						
Tanı Anı	369,73±75,12	388,4 (161,6-465,4)	371,97±57,95	382,1 (284,4-435,8)	z=0,186	0,876
33.Gün	325,23±70,05	324,0 (200,9-458,5)	321,81±55,99	318,2 (239,3-400,2)	z=0,186	0,876
78.Gün	354,55±63,47	367,7 (238,2-477,1)	336,98±117,09	366,5 (112,7-440,0)	z=0,001	0,999
Disülfid (μmol/L)						
Tanı Anı	21,49±4,43	22,45 (9,77-31,10)	22,27±3,49	22,75 (15,95-26,72)	t=0,420	0,678
33.Gün	19,02±4,82	19,65 (11,50-26,40)	18,86±3,86	18,42 (14,75-24,25)	t=0,078	0,938
78.Gün	20,71±4,35	21,71 (12,32-29,02)	18,57±7,58	21,05 (6,37-26,55)	t=0,917	0,368
Disülfid/ Nativ TiyoL (%)						
Tanı Anı	6,62±0,64	6,65 (5,42-7,76)	6,81±0,38	6,71 (6,32-7,41)	t=0,723	0,476
33.Gün	6,58±0,64	6,63 (5,12-7,97)	6,64±0,63	6,78 (5,29-7,16)	t=0,211	0,834
78.Gün	6,59±0,55	6,75 (5,61-7,54)	6,12±0,81	6,38 (4,79-7,20)	t=1,734	0,095
Disülfid/ Total TiyoL (%)						
Tanı Anı	5,84±0,49	5,87 (4,89-6,72)	5,99±0,29	5,91 (5,61-6,45)	t=0,728	0,473
33.Gün	5,81±0,50	5,85 (4,64-6,88)	5,86±0,49	5,97 (4,79-6,26)	t=0,205	0,839
78.Gün	5,82±0,43	5,95 (5,04-6,55)	5,45±0,65	5,65 (4,37-6,30)	t=1,748	0,093
Nativ TiyoL/Total TiyoL (%)						
Tanı Anı	88,31±0,99	88,26 (86,56-90,23)	88,02±0,58	88,17 (87,09-88,78)	t=0,740	0,466
33.Gün	88,38±0,99	88,29 (86,25-90,72)	88,29±0,99	88,06 (87,48-90,43)	t=0,208	0,837
78.Gün	88,35±0,85	88,09 (86,90-89,92)	89,11±1,29	88,69 (87,41-91,26)	t=1,751	0,092
İskemi Modifiye Albumin (ABSU*)						
Tanı Anı	0,73±0,23	0,63 (0,47-1,32)	0,74±0,25	0,72 (0,41-1,09)	z=0,159	0,876
33.Gün	0,67±0,12	0,63 (0,48-0,95)	0,73±0,22	0,69 (0,48-1,03)	z=0,611	0,568
78.Gün	0,61±0,15	0,63 (0,31-0,87)	0,66±0,34	0,53 (0,46-1,42)	z=0,637	0,533

t:Bağımsız Örneklem t testi, z:Mann-Whitney U Test İstatistiği, * İskemi Modifiye Albümin, Absorbans Ünitesi

Hastaların tanı anı değerlendirilmesindeki malnütrisyon sınıflandırmasına göre nativ tiyol, total tiyol, disülfid, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol, İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 35).

Tablo 35. Hastaların Tanı Anı Değerlendirilmesindeki Malnütrisyon Sınıflandırmasına Göre Oksidan Kapasite Değerlerinin Karşılaştırılması

TANI ANI DEĞERLENDİRMESİNDE MALNUTRİSYON					
	Normal (n=23)	Hafif (n=3)	Orta (n=3)	Test istatistiği	
	Ortalama±SS Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SS Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SS Ortanca (Min-Max)	χ^2	p
Nativ Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	326,12±79,18 347,65 (88,71-418,80)	252,93±43,88 227,80 (227,40-303,60)	305,70±52,62 284,60 (266,90-365,60)	$\chi^2=4,710$	0,095
Total Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	384,65±67,51 394,07 (161,65-465,40)	287,30±44,48 262,60 (260,65-338,65)	347,92±57,77 323,40 (306,45-413,90)		
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	22,38±4,26 23,11 (9,77-31,10)	17,18±0,66 17,52 (16,42-17,60)	21,11±2,64 19,77 (19,40-24,15)	$\chi^2=5,487$	0,064
Disülfid/Nativ Tiyol (%)	6,59±0,55 6,64 (5,42-7,76)	6,91±1,02 7,21 (5,77-7,74)	6,95±0,41 6,82 (6,61-7,41)		
Disülfid/ Total Tiyol (%)	5,82±0,43 5,86 (4,89-6,72)	6,06±0,79 6,30 (5,17-6,70)	6,09±0,32 6,00 (5,83-6,45)	$\chi^2=1,669$	0,434
Nativ Tiyol/ Total Tiyol (%)	88,35±0,86 88,27 (86,56-90,23)	87,88±1,58 87,40 (86,60-89,65)	87,81±0,64 88,00 (87,09-88,33)		
İskemi Modifiye Albumin (ABSU*)	0,73±0,23 0,67 (0,41-1,32)	0,64±0,22 0,55 (0,48-0,90)	0,88±0,23 0,91 (0,63-1,09)	$\chi^2=2,334$	0,311

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği * İskemi Modifiye Albümin, Absorbans Ünitesi

Hastaların 33.gün değerlendirilmesindeki malnütrisyon sınıflandırmasına göre nativ tiyol, total tiyol, disülfid, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol, İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 36).

Tablo 36. Hastaların 33.Gün Değerlendirilmesindeki Malnütrisyon Sınıflandırmasına Göre Oksidan Kapasite Değerlerinin Karşılaştırılması

33.GÜN DEĞERLENDİRMESİNDE MALNUTRİSYON					
	Normal (n=23)	Hafif (n=4)	Orta (n=2)	Test istatistiği	
	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	χ^2	p
Nativ TiyoL ($\mu\text{mol/L}$)	273,46±67,56 259,25 (88,48-378,80)	305,92±16,39 313,30 (281,40-315,70)	231,30±75,52 231,30 (177,90-284,70)	$\chi^2=1,341$	0,511
Total TiyoL ($\mu\text{mol/L}$)	325,86±68,49 303,47 (214,95-458,50)	347,21±19,34 356,10 (318,25-358,40)	262,45±87,04 262,45 (200,90-324,00)	$\chi^2=1,454$	0,483
Disülfıt ($\mu\text{mol/L}$)	18,99±4,78 18,12 (11,72-26,40)	20,64±1,49 21,27 (18,42-21,60)	15,57±5,76 15,57 (11,50-19,65)	$\chi^2=1,559$	0,459
Disülfıt/Nativ TiyoL (%)	6,56±0,69 6,68 (5,12-7,97)	6,74±0,14 6,76 (6,55-6,89)	6,68±0,31 6,68 (6,46-6,90)	$\chi^2=0,246$	0,884
Disülfıt/Total TiyoL (%)	5,79±0,55 5,89 (4,64-6,88)	5,94±0,11 5,96 (5,79-6,06)	5,89±0,24 5,89 (5,72-6,06)	$\chi^2=0,299$	0,861
Nativ TiyoL/Total TiyoL (%)	88,41±1,09 88,20 (86,25-90,72)	88,12±0,22 88,08 (87,89-88,42)	88,21±0,48 88,21 (87,87-88,55)	$\chi^2=0,265$	0,876
İskemi Modifiye Albumin (ABSU*)	0,69±0,17 0,66 (0,48-1,03)	0,68±0,11 0,72 (0,51-0,76)	0,60±0,02 0,60 (0,59-0,62)	$\chi^2=0,945$	0,624

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği * İskemi Modifiye Albümin, Absorbans Ünitesi

Hastaların 78. gün değerlendirilmesindeki malnütrisyon sınıflandırmasına göre native tiyoL, total tiyoL, disülfıt, disülfıt/native tiyoL, disülfıt/total tiyoL, native tiyoL/total tiyoL, İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 37).

Tablo 37. Hastaların 78.Gün Değerlendirilmesindeki Malnütrisyon Sınıflandırmasına Göre Oksidan Kapasite Değerlerinin Karşılaştırılması

78.GÜN DEĞERLENDİRMESİNDE MALNUTRİSYON					
	Normal (n=24)	Hafif (n=2)	Orta (n=3)	Test istatistiği	
	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	Ort±SS Ortanca (Min-Max)	χ^2	p
Nativ TiyoL ($\mu\text{mol/L}$)	304,45±67,09 321,80 (100,00-398,00)	344,70±48,65 344,70 (310,30-379,10)	324,67±103,75 341,30 (213,60-419,10)	$\chi^2=0,625$	0,732
Total TiyoL ($\mu\text{mol/L}$)	344,35±76,79 364,62 (112,75-448,30)	385,57±57,24 385,57 (345,10-426,05)	367,68±120,69 387,65 (238,25-477,15)	$\chi^2=0,701$	0,704
Disülfit ($\mu\text{mol/L}$)	19,95±5,16 21,35 (6,37-27,52)	20,44±4,29 20,44 (17,40-23,47)	21,51±8,47 23,17 (12,32-29,02)	$\chi^2=0,350$	0,840
Disülfit/Nativ TiyoL (%)	6,52±0,66 6,49 (4,79-7,54)	5,90±0,41 5,90 (5,61-6,19)	6,49±0,63 6,79 (5,77-6,93)	$\chi^2=2,485$	0,289
Disülfit/ Total TiyoL (%)	5,76±0,52 5,74 (4,37-6,55)	5,27±0,33 5,27 (5,04-5,51)	5,74±0,49 5,98 (5,17-6,08)	$\chi^2=2,486$	0,289
Nativ TiyoL/ Total TiyoL (%)	88,47±1,04 88,51 (86,90-91,26)	89,45±0,66 89,45 (88,98-89,92)	88,51±0,99 88,04 (87,83-89,65)	$\chi^2=2,485$	0,289
İskemi Modifiye Albumin (ABSU*)	0,62±0,22 0,62 (0,31-1,42)	0,65±0,17 0,65 (0,53-0,78)	0,56±0,17 0,58 (0,38-0,72)	$\chi^2=0,582$	0,748

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği * İskemi Modifiye Albümin, Absorbans Ünitesi

5. TARTIŞMA

Akut lösemiler, çocuklarda en yaygın görülen kanser türü olup, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu oluşturur ve bunların da çoğu ALL'dir. ALL tedavilerden elde edilen başarılar anlamında da önemli bir yere sahiptir. Ancak tedavide kullanılan birçok kemoterapötik ajan, serbest oksijen radikalleri üreterek hücrel hasara neden olabilir ve antioksidan dengesini bozabilir. Malnütrisyon durumu da eklenirse vücut antioksidanları replase edemez. Hastalığın tanı anında, 33. Gün ve 78.gün remisyon değerlendirme günlerinde incelediğimiz 28 hastamızda malnütrisyon durumlarında belirgin farklılık saptanmasa da antropometrik ölçümlerde boy uzamasında duraklama olduğu bulundu. Oksidatif stres parametreleri incelendiğinde ALL hastalarında kontrol grubuna göre oksidan kapasitede azalma olduğu görüldü. ALL hastalarının indüksiyon tedavisi süresinde ise belirgin bir değişim olmadığı görüldü.

Tüm lösemiler değerlendirildiğinde, lösemilerin en sık 5 yaş altında görüldüğü ve yaşla birlikte sıklığının azaldığı belirtilmektedir. Gelişmiş ülkelerde, ALL insidansı genellikle 1 ile 4 yaşları arasında pik yapar (102). Çalışmamızda tanı yaş ortalaması 105,8 ay, olduğu tespit edilmiştir. Hasta grubunun minimum tanı yaşı 2 yaş 6 ay, maksimum tanı yaşı 17 yaş 5 aydır. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda ALL erkek hastalarda daha sık görülmüş olup kız erkek oranı 1:1.41 dir (103).

ALL'deki malign blast hücrelerinin özelliklerinin belirlenmesinde, morfolojik ve sitokimyasal incelemelerin yanı sıra immünofenotiplendirme, kromozomal analizler ve moleküler genetik çalışmalar da kullanılmaktadır. Lenfoblastlar FAB klasifikasyonunda morfolojik özelliklerine göre üç gruba ayrılmaktadır, bunlardan en sık %90 oranla en sık görülen tip L1 tiptir (13,14). Çalışmamızda tanı anına ait periferik yaymalarındaki blast dağılımında bireylerin %75'inde (n=21) L1 tipi silme blast, kemik iliğine ait yaymaların blast dağılımında ise bireylerin %64,2'sinde (n=18) L1 ağırlıklı olduğu tespit edilmiştir. Çocukluk çağı ALL immünofenotipi en sık pre-B ALL'dir (17) ; çalışmamızda da %82,7 oranında pre-B ALL olarak sonuç alınmıştır. ALL prognozu değerlendirilmesinde genetik translokasyonların da büyük

bir önemi bulunmaktadır. Literatürde t(9,22) %3 sıklıkta, t(11,19) %8 sıklıkta görülmektedir (13,15). Çalışmamızda %3,5 oranda t(9,22) pozitifliği ve %3,5 oranda t(11,19) pozitifliği saptanmıştır.

Lösemi tanısı sırasında anormal laboratuvar bulguları sıklıkla görülmekte; en sık karşılaşılanları tam kan sayımında görülen anemi, artmış lökosit sayısı ve trombositopenidir. Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan çocukların yaklaşık %75'inde hemoglobin seviyesi 10 g/dL'nin altında olan bir anemi görülür. Günümüzde anemi, kanserin en yaygın komplikasyonlarından biri olmaya devam etmekte ve bu çocukların yaşam kalitesinde kritik bir rol oynamaktadır. Kanser hastalarındaki aneminin şiddeti, birçok değişkene bağlı olabilir; bu değişkenlerin tek başına mı yoksa etkilerini kombinasyon halinde mi gösterdikleri şu anda net değildir (104). Akut lenfoblastik lösemi prognostik risk sınıflamasında lökosit yüksekliğinin 20,000/ μ L'in üzerinde veya altında olması tek başına bir kriter olma özelliği taşımaktadır (101). Akut lenfoblastik lösemili hastalarda lökositozu inceleyen bir çalışmada medyan lökosit sayısı 296,500/mm³ tür (105). Trombosit sayısı çok düşük veya normal olabilir ancak çoğu hastanın başvuru sırasında trombosit sayısı 100.000 hücre/mm³'ün altındadır. Çalışmamızda tanı anında yapılan tam kan sayımı incelemelerinde medyan hemoglobin 9,3 g/dL, lökosit 10.330/mm³, trombosit 55.000/mm³ bulundu.

ALL tanısı alan hastaların biyokimyasal parametrelerinde de anormallikler görülebilmektedir. Özellikle tümör yükü yüksek olan malignitelere sahip hastalarda tümör lizis sendromu %4,4 ile %53,6 arasında görülebilmektedir. Cairo–Bishop'un tanımlama kriterlerine göre tedaviye başlanmasından önceki 3 gün ya da sonraki 7 gün içinde; ürik asit, potasyum, fosfor ve kalsiyum değerlerinin iki ya da daha fazlasında bozulma ya da başlangıca göre %25 den fazla değişim göstermesi halinde tümör lizis sendromu görülmektedir. Tümör lizis sendromu görülen hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişebilir ve üre, kreatinin değerlerinde de artışlar görülebilir (106). Hastalarımızın serum biyokimyasal parametrelerinden üre yüksekliği 4 hastada, ürik asit yüksekliği 19 hastada, kreatinin yüksekliği 5 hastada, hipokalsemi 17 hastada, hiperfosfatemi 3 hastada, hiperkalemi ise 1 hastada saptandı. Toplam 4 (%14,2) hastada tümör lizis sendromu bulgularının var olduğu belirlendi ve buna yönelik tedavi başlandı.

Çalışmaya katılan tüm hastalara ALLIC-BFM 2009 tedavi protokolü başlandı. Protokole göre tanısı konmuş tüm ALL'li çocuklar için, prednizonun oral olarak 7 gün boyunca alınmasından sonra 8. günde periferik kanda blast sayısı ölçülmektedir. Periferik kanda blast sayısı $<1000/\mu\text{l}$ ise, bu prednizona iyi yanıt olarak kabul edilir. Periferik kanda blast sayısı $\geq 1000/\mu\text{l}$ ise, kötü prednizon yanıtı gösterdiği kabul edilir. Prednizona olan yanıtın çocuklarda ALL'nin erken prognozunu değerlendirmek için kullanılabileceği gösterilmiş ve bir prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (107). 133 pre-B ALL tanısı alan hasta ile yapılan ALLIC BFM protokolünün uygulandığı bir çalışmada, hastaların %86,47'sinde prednizon yanıtı iyi olarak değerlendirilmiştir (108). Çalışmamıza katılan hastaların 8. gün blast yanıtı değerlendirildiğinde hastaların %60,7'ünde (n=17) prednizon yanıtı iyi, %39,3'sinde (n=11) prednizon yanıtı kötü olarak değerlendirildi.

Çocukluk çağı ALL'inde remisyon oranı genellikle %95 iken relaps oranı %20'ye kadar ulaşabilir. Akut lenfoblastik lösemi ile ilişkili ölümlerin başlıca nedeni relaps olup, prognoz da relaps riskini belirler hale gelmektedir. Relaps riskinin öngörülmesinde genetik faktörler ve minimal kalıntı hastalık ölçümü son dönemde önem kazanmıştır. Minimal kalıntı hastalık, remisyon induksiyonu sonrasında gözle görülmeyecek kadar az miktarda olan ve sonradan relapsa neden olan blast hücreleridir (109). Protokole bağlı olarak, MKH tedavi sonrası 14., 21., 28., 33. veya 78. günlerde belirlenebilir (110). Akım sitometrik MKH'a göre risk sınıflamasında 15.gün değerlendirmesi yapılırken $<0,01$ standart risk, $0,01-10$ orta risk ve >10 yüksek risk olarak değerlendirilmektedir. 74 hastanın akım-sitometri MKH ile değerlendirildiği bir çalışmada 15.gün değerlendirmesinde hastaların %18,9'u standart risk, %59,4'ü orta risk ve %21,6'sı yüksek risk olarak bulunmuştur (111). Möricke ve arkadaşları ALL BFM 95 protokolüne göre takip ettikleri 2169 hastanın %98'inde 33. gün tam remisyon saptamışlardır(112). Bizim çalışmamızda tedavinin 33. gününde hastaların %60'ında (n=15) kemik iliğinde blast oranı <5 , %32'sinde (n=8) %5-25 idi. Hastaların 33.günde akım-sitometrik MKH analiz sonucunda ise %53,5'unda (n=15) negatif, %35,7'sinde (n=10) pozitif bulunurken, %10,7'sinde hiposelülerdi. 78.günde ise akım-sitometrik MKH %78,5'unda (n=22) negatif, %21,5'ande (n=6) pozitif bulundu. 78. günde remisyona girmeyen 5 hastamız kemik iliği transplantasyonuna yönlendirildi.

ALLIC 2009 tedavi protokolüne göre lösemi risk grubu değerlendirilmesinde tanıda lökosit sayısı, yaş, genetik mutasyonlar yanı sıra 8. prednizon yanıtı, 15, 33. ve 78. günlerde kemik iliğinde MKH oranı önem taşır. Ülkemizde Konya'dan yapılan BFM 2009 protokolü uygulanan bir çalışmada risk gruplarının oranları; %53,3 standart risk grubu, %40 orta risk grubu, %6,7 yüksek risk grubu iken bizim çalışmamızda hastaların %42,8'u (n=12) orta risk grubu, %57,2'i (n=16) yüksek risk grubu olarak bulundu (113). Bizim çalışmamızda yüksek risk grubu hastaların oranı daha fazla iken, standart risk grubu hasta bulunmamaktaydı.

Minimal kalıntı hastalığı değerlendirmek için yeni geliştirilen yöntemlerden biri de yeni nesil dizileme (NGS) bazlı immünoglobulin gen (Ig) klonalite tahlilidir. Yüksek hassasiyete sahiptir ve çoğu B hücreli neoplaziye uygulanabilir. Sonuçları FR1, FR2 ve FR3'te pozitiflik olarak üç şekilde raporlanmaktadır. NGS bazlı MRD değerlendirmesini ve akım sitometrisini %0,01'lik bir eşikle karşılaştıran yeni bir çalışma, NGS'nin %38,7 daha fazla hastayı MRD pozitif olarak tanımladığını bulmuştur (114). PCR çalışması ile bakılan MKH çalışmalarına kıyasla da NGS bazlı MKH'nın daha fazla nicel aralığa sahip olması ile daha bilgilendirici olduğu raporlanmıştır (115). Çalışmamızda hastaların 33.günde ve 78. günlerde bakılan akım sitometrik ve NGS bazlı MKH sonuçları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Çocukluk çağı kanserlerinde hayatta kalma oranları erken tanı ve tedavi yöntemleri kadar destekleyici bakımdan da etkilenmektedir. Yetersiz besin alımı ve büyüme gelişmenin ikinci plana atılmasının prognoza olumsuz etkisi olabilir. Akut lenfoblastik lösemi hastalarında beslenme eksikliklerini önlemek veya tersine çevirmek için önlemler alınmalıdır. Yetersiz beslenme durumunda hastalar, kemoterapiye bağlı toksisiteye daha duyarlılık gösterebilir ve bu da hastaların tedavi sürecini etkileyebilir. Çocukluk çağında büyüme gelişmenin takip edilmesi için en önemli yöntemlerden biri antropometrik ölçümler ve alınan kalori yeterliliğidir. Vücut ağırlığı, boy, VKİ, günlük ortalama alınan kalori miktarı takip edilebilmektedir. Yaşa göre VKİ'nin Z skorundaki değişimlerle yapılan bir çalışmada hastalar 150 gün incelenmiş ve 150 günün sonunda %1,96'sında ölçümlerin obezite sınırlarına ulaştığı bulunmuştur(116).

Akut lenfoblastik lösemi tanısı alan çocuklarla yapılan retrospektif kohort bir çalışmada tanı anından tedavi bitimine kadar geçen sürede %17,5 oranında boy uzamasında duraklama olduğu görülmüştür (117). Çalışmamızda da boy SDS değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiş, boy uzamasında durma ve persentil kaybı görülmüştür. Diğer antropometrik ölçümlerde çalışmamızda ve literatür incelemelerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü, çocukların ve ergenlerin beslenme durumunu değerlendirmek için boya göre ağırlık indeksini kullanmayı önermektedir. Ancak, vücut ağırlığında $\geq 5\%$ azalma akut malnütrisyonu, boy yaşına göre değeri ise 5. persentilin altında olması ise çocuklarda kronik malnütrisyonu yansıtabilir şekilde önerilmektedir. Bununla birlikte, kortikosteroid tedavisine bağlı olarak ödem nedeniyle çocuklarda beslenme bozukluğu da maskelenebilir (118). Yeni tanı ALL'ler ile tanı anından başlayıp üçer aylık aralıklarla yapılan antropometrik ölçümlerle malnütrisyon durumuna bakılan bir çalışmada, boya göre ağırlığa göre tanı anında malnütrisyon %25,2 olarak bildirilmiş olup tedavi bitimine kadar malnütrisyon sıklığında artış raporlanmamıştır (117). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %78,5'inde tanı anında malnütrisyon görülmezken, %21,5'unda malnütrisyon vardı ve 78. günde malnütrisyon sıklığında değişme olmadığı tespit edildi. Yüksek ve orta risk grubundaki hastalar antropometrik ölçümleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Günlük kalori alımları ve malnütrisyon sıklıkları gruplar arasında fark göstermiyordu. Hasta sayısının sınırlılığının bu durum üzerinde etkili olabileceğini düşünüldü.

Malnütrisyonun değerlendirilmesinde kullanılan diğer parametreler üst orta kol çevresi, triseps deri kıvrım kalınlığı ve bel çevresidir. Triseps cilt kıvrım kalınlığı ve orta üst kol çevresi kanserli pediatrik hasta için iyi beslenme göstergeleridir. Kol antropometrisi, kanserli çocuklarda kilo kaybını maskelenebildiği için beslenme durumunu değerlendirmede daha faydalıdır (119)(120). Literatürde malnütrisyonlu hasta gruplarının ortalama orta kol çevresi değeri ve ortalama cilt kıvrım kalınlığı değerinin, malnütrisyonu olmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur(121) . 45 yeni tanı kanser hastasının tanı anında, 3.ayda ve 6.ayda antropometrik olarak değerlendirildiği bir çalışmada üst orta kol çevresi ve triseps

deri kıvrım kalınlığında artış raporlanmıştır (122). Çalışmamızda üst orta kol çevresi ve triseps kıvrım kalınlığı değerlerinde zamanla azalma olmasına rağmen üç ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çocukluk çağında kanser öyküsü olan bireylerin uzun dönem incelemelerinin yapıldığı bir çalışmada bel çevresi erkekler için ≥ 94 ve kadınlar için ≥ 80 kabul edilerek değerlendirilmiş ve %27 oranda bel çevresinde artış tespit edilmiştir (123). Çalışmamızda da hastaların tanı anındaki bel çevresi ortalaması $64,66 \pm 15,03$, 33.gün bel çevresi ortalaması $67,48 \pm 13,22$, 78.gün bel çevresi ortalaması $69,10 \pm 12,99$ olduğu belirlenmiş; bel çevresinde indüksiyon tedavisi süresince artış görülmüştür ve bunun tedavide kullanılan steroidlerden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Akut lenfoblastik lösemi tanısı olan hastalar başta olmak üzere tüm kanser hastalarında rutin kan tetkiklerinin yakın takibi hastalık seyrini ve klinik durumu takip etmek için önemlidir. Düzenli yapılan tam kan sayımı ile hastaların nötropeni takibi yapılabilmekte, hemoglobin ve trombosit değerlerine göre gereken transfüzyonlar sağlanarak hastalar desteklenebilmektedir. Tanı anında genelde lökosit, hemoglobin ve trombosit sayıları beraber etkilenecek hastalar pansitopenik hale gelebilmekte, aksine bazen de lökositoz için lökoferez ihtiyacı oluşabilmektedir. LUC değeri tedavi edilmemiş lösemilerde yüksek bulunmaktadır. Başarılı kemoterapi sonucunda da düşüş görülmektedir (124). Çocuklarda, OEH seviyeleri yüksekten ziyade düşük bulunma eğilimindedir; ancak kemoterapi alan hastalarda purin, primidin analogları ve ribonükleotid redüktaz inhibitörleri gibi ilaçların mekanizmaları nedeniyle OEH artışı gerçekleşebilmektedir. Yine de genel olarak, lösemi olan çocuklarda OEH değerleri normositik bulunmaktadır. BFM protokolü uygulanan bir merkezde en yüksek OEH'nin indüksiyon tedavilerinden de sonra idame tedavi bitiminde görüldüğü raporlanmıştır (125). Hastalarımızın tanı anı tam kan sayımı parametreleri 33 ve 78. günlerle karşılaştırıldığında hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayısı anlamlı derecede düşük ve lökosit sayısı ve LUC yüzdesi yüksek bulunmuştur. Tanı anı OEH ortalama $82,02 \pm 6,82$ fL, 33.gün $88,48 \pm 4,64$ fL, 78.gün $85,05 \pm 3,89$ fL olduğu belirlenmiş; 33. günde literatüre benzer şekilde artış olduğu ve 78. günde düşüş olduğu görülmüştür.

Lösemi hastalarının tanı anı biyokimyasal parametrelerinde tümör yüküne bağlı LDH yüksekliği, tümör lizis sendromuna bağlı ürik asit yüksekliği, potasyum

ve fosfor yüksekliği, kalsiyum düşüklüğü, gelişebilecek akut böbrek yetmezliğine bağlı üre ve kreatinin artışı görülebilir. Bu parametrelerde tanı anında başlanan hidrasyon ve bazen de allopurinol gibi ajanlardan fayda görülmektedir (106,126). Hastalık seyrinde metotreksat tedavisi gibi kemoterapötik ajanlara bağlı olarak AST, ALT, total ve direk bilirubinde artış da raporlanmıştır (127) . Çalışmamızda da benzer şekilde 33. gün bakılan AST, ALT, total ve direk bilirubin değerlerinin anlamlı derecede yükseldiği görüldü. Serum kreatinin, ürik asit, ve LDH değerlerinin ise tanı anında tümör yükü nedeniyle anlamlı derecede yüksek olup, tedavi sürecinde zamanla azaldığı tespit edildi.

Albümin serum bir proteini olup beslenme durumundan etkilenmektedir. Total protein, albümin ve prealbümin aynı zamanda akut faz reaktanları olduğundan, biyokimyasal parametreler kanserli çocuklarda beslenme durumunun değerlendirilmesinde sınırlı yararlılığa sahiptir. Bir çalışmada hipotalbümineminin antropometrik parametrelerle korele olmadığı ve ateşin anormal serum albümin konsantrasyonlarının önemli bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (128). Ancak, prealbumin 2 günlük bir yarı ömre sahip olduğundan malnütrisyon için bir belirteç olarak kullanılabilir. Fakat ölçülen prealbümin sonuçları inflamatuvar reaksiyondan etkilenebilmektedir. Bundan dolayı albümin değerlerinin malnütrisyon için daha iyi bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (129). Yapılan başka bir çalışmada ise ALL hastalarında serum albümin ve prealbümin düzeyleri nötropenik ateş süresi ve hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca hastalarda kemoterapiye bağlı komplikasyonların ortak göstergesi olarak prealbümin düzeylerinin düşük olması da belirtilmiştir (130). Literatür incelemesinde bulunan bir çalışmada ALL tanısı alan hastaların kemoterapi tedavileri başladıktan sonra 1., 2. ve 3. Hafta kan parametrelerine bakılmış, prealbumin ve albumin değerlerinde ilk hafta belirgin bir farklılık görülmezken 2.haftadan itibaren prealbuminden başlayarak yavaş düşüşler olduğu raporlanmıştır. 3.hafta değerlendirmesinde hem albumin hem prealbuminde anlamlı düşüş görülmüştür (131). Çalışmamızda albümin değerinin 33. Günde anlamlı olarak azaldığı ancak 78. Günde tekrar yükseldiği izlendi; prealbumin ise anlamlı bir fark göstermedi. Ancak çalışmamızda 33.gün ve 78.gün değerlendirmelerinde malnütre hasta sayısında değişim olmadığı için albümin, prealbümin azalışı ile malnütrisyon arasında ilişki kurulamadı.

Tümör ilişkili koagülopati kanser hastalarının önemli komplikasyonlarından biridir. Daha sıklıkla akut myeloid lösemilerde, özellikle de M3 tipinde görölse de ALL'lerde yaklaşık %3,1 gibi bir sıklıkla ciddi komplikasyonlara hatta mortaliteye neden olabilmektedir (132). Koagülopati demek için fibrinojen düzeyi 150 mg/dL'in altında; d-dimer gibi fibrin yıkım ürünlerinin 10 mikrogram/mL'den büyük; ve protrombin zamanının (PT) 12 saniyeden uzun uzaması, aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTT) 45 saniyeden uzun olması veya trombin zamanının (TT) 18 saniyeden fazla uzaması kriterleri karşılanmalıdır. ALL protokolü başlandıktan sonra bu parametreler normale dönmektedir (133). Çalışmamızda tanı anında yüksek olan PT ve D-dimer değerlerinde tedavi sürecinde azalma, aPTT ve fibrinojen değerlerinde ise önce azalış sonra ise artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve tedavi sürecinde yanıtının bir göstergesi olarak değerlendirildi.

Yapılan çalışmalar B12, folat ve 25-OH vitamin D değerlerinin ALL'nin klinik sürecine veya prognozuna bir etkisini ispatlayamamıştır (134). Lee ve ark. AML tanısı sırasında 25-OH vitamin D seviyelerinin sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirseler de düşük D vitamini düzeylerine tedavi verilip verilmemesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (135,136). Çalışmamızda sadece 25-OH vitamin D tanı anı, 33.gün, 78.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermektedir ($p<0.05$). Bunun nedeni olarak da tanı anında D vitamini düşüklüğü bulduğumuz hastaların tedavilerine D vitamini eklemiş olduğumuzu düşünebiliriz.

Hematolojik maligniteler, çocuklarda en sık görülen kanser türleridir ve febril nötropeni, ciddi komplikasyonlara yol açabilen onkolojik acil durumdur. Febril nötropeni yaşayan hastalardaki beslenme durumunun etkisini araştıran çalışmalar oldukça yetersizdir. 48 hasta ile yapılan bir çalışmada 15 hasta en az bir kez ciddi FN atağı geçirmiş, bu hastaların da 12'si malnütre hasta grubunda olarak raporlanmış ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (137). Bizim çalışmamızda malnütrisyon ve FN arasında ilişki bulunmadı.

ALLIC BFM 2009 protokolüne göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk olarak üç risk grubuna ayrılmıştır. Düşük ve orta risk ayrımında lökosit sayısının 20.000 üzerinde veya altında olması bir belirleyici iken yüksek risk sınıflamasında tedavi yanıtı ve genetik faktörler de belirleyicidir. Çalışmamızda risk gruplarına göre

tanıda lökosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ve yüksek risk grubunda lökosit sayıları daha yüksek bulundu. LUC değerinin ALL tiplerinde çok belirleyici bir fark yaratmadığı bilinse de tedavi edilmemiş lösemilerde yüksek LUC yüzdesi görüldüğü raporlanmıştır(124). Çalışmamızda 78.gün LUC değerleri arasında orta risk grubu lehine istatistiksel anlamlı fark bulundu. Yüksek risk grubuna göre daha yüksek bulunması hakkında net bir bilgiye literatürde ulaşamadı.

Yapılan çalışmalarda vitamin değerlerinin ALL'ye etkisini ispatlayamadığı gibi Lupo ve ark. 'nın çalışmalarına göre folik asit takviyesinin çocuklarda ALL riski ile herhangi bir ilişkisi olmadığını bildirmiştir (134,138). Bizim çalışmamızda ise orta risk grubu olan hastaların 78.gün folat değeri ortalaması yüksek riskli olanlara göre daha yüksekti. Risk gruplarına göre bireylerin 78.gün folat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi.

Güncel çalışmalarla oksidatif stresin kanser gelişimi ve prognozda önemli etkisi olduğunu göstermiştir(59). Oksidatif stres ve antioksidan kapasite belirteci olarak sıklıkla kullanılan plazma ve eritrositlerdeki tiyol seviyelerine ilişkin olarak, plazmadaki seviyelerin yeni tanı hastalarda, indüksiyon tedavilerinde ve idame tedavideki ölçümlerde azaldığını ortaya koymuştur. Tiyol içeriği, idame tedavisi alan hastalarda kontrol grubuna kıyasla azalmıştır (139). Reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimi hücrel toksisiteye ve organ fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Antioksidanlar, reaktif oksijen radikallerinin üretimini ortadan kaldırarak veya önleyerek hücreleri oksidatif stres hasarına karşı korur (140). Çalışmamızda nativ tiyol, total tiyol, disülfid, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol/total tiyol ve iskemi modifiye albümin değerlerinin üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Akut lenfoblastik löseminin prognozunu değerlendirmede hücre içi serbest radikallerinde artma sonucu oksidatif dengenin bozulmasıyla meydana gelen oksidatif stresin ve oksidatif stres belirteçlerinin de bir bakış açısı katabileceği düşünülmektedir. Oksidatif stresin ana hedefi tiyol gruplarıdır; oksidasyon sonucu oluşan disülfid yapıların tekrar tiyol gruplarına indirgenmesi ile denge sağlanmaya çalışsa da ALL gibi hastalıkların bu dengeyi korumayı zorlaştırdığı bilinmektedir.

İskemi modifiye albumin de oksidatif stresin bir belirtecidir. Erdal ve arkadaşları KLL hastaları ile yaptıkları çalışmada hastaları kontrol grubuyla karşılaştırmış ve total antioksidan seviyesinde düşüş, oksidan seviyesinde artış ve oksidatif stres indeksinde artış bulmuşlardır. KLL grubunda tiyol gruplarında azalma, disülfite artma istatistiksel olarak anlamlı raporlanmıştır (141). Hanikoglu ve arkadaşları, radikal prostatektomi öncesi, hasta grubunda doğal tiyol, toplam tiyol ve antioksidan düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük; disülfid düzeyini ise hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek bulmuştur. Radikal prostatektomi sonrasında da tiyol-disülfid homeostazisinin tiyol tarafına geri döndüğünü raporlamışlardır (142). Eryılmaz ve arkadaşlarının meme kanserli hastaları kontrol grubuyla karşılaştırarak incelediği ve Fidan ve arkadaşlarının mide kanseri hakkında yaptıkları çalışmalarda; oksidan seviyelerinin arttığı yönünde sonuçlara ulaşmıştır(143,144).

Bildiğimiz kadarı ile çalışmamız ALL’li hastalarda dinamik tiyol-disülfid hemostazını ve İMA düzeylerini değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda da yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümleri bakımından benzer kontrol grubuna göre ALL hastalarında tanı anında native tiyol ve total tiyol değerlerinin daha düşük olduğu bulundu. Aksine disülfid değerleri ALL grubunda daha yüksek bulundu. Yine bu bulguları destekleyecek şekilde ALL disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol değerleri ALL grubunda daha yüksek bulundu. Nativ tiyol/total tiyol değerleri ise ALL grubunda daha düşük bulundu. Ancak ALL ve kontrol grupları arasında İMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamız literatürde kanser hastaları ile yapılan çalışmaları destekleyecek şekilde total oksidan parametrelerinde artış, antioksidan parametrelerinde azalış ve böylece oksidan stres indeksinde artış şeklinde yorumlandı. Hasta grubun oksidan kapasitesinin azaldığı görüldü.

Hastalarımızın risk grupları ve oksidan/antioksidan kapasite parametrelerinin ilişkisini incelediğimizde, yüksek risk grubunda 33.gün total tiyol ve disülfid değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ve bu da hem oksidan hem antioksidan kapasitede azalma olduğunu göstermektedir. Ayrıca 33. gün akım sitometrik MKH sonucu pozitif olanların 78.gün disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol değeri istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi. Disülfid/native tiyol oranındaki azalma, tiyol metabolizması ile ilişkili oksidatif stresin azaldığını

göstermektedir. Yine 33. gün akım sitometrik MKH sonucu pozitif olanların 78.gün native/total tiyol değerin anlamlı derecede yüksek olması dengenin antioksidan yöne kaydığını göstermektedir.

5 yaşın altında olup şiddetli akut malnütrisyonu olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında oksidatif stresin malnütre grupta belirgin olarak artmış olduğu total antioksidan parametreleri ile kanıtlanmıştır (145). Çalışmamızda hastaların tanı anındaki, 33.gündeki ve 78.gündeki değerlendirilmelerine göre yapılan malnütrisyon derecelendirmeleri ile oksidan kapasite parametreleri arasında ilişki bulunmadı.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri; örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle bazı alt grup analizlerinin yapılamamasıdır. Ancak nadir olan bu hastalığa ait hastanemizin bir referans merkezi olması nedeniyle bu kısa çalışma süresinde bile 28 hastaya ulaşılması yeterli bulunmuştur. Ayrıca 2 yıl tedavi süreci olan bu hastaların takip süresinin kısa olması ve bu nedenle büyüme-gelişme ve malnütrisyon izleminde özellikle boy gelişimini yeterince takip edilememesi diğer bir sınırlayıcı faktördür. Her ne kadar 78. günde boy SDS değerinde azalma saptansa da, izlem süresinin kısa olması boy kısalığına yönelik kesin bir hüküm vermeyi engellemektedir. Ayrıca 33 ve 78. günlerde kalori ölçümleri hemşire gözlemi ve refakatçi bağımlı olduğu içim yoruma açık olup güvenilirliği tartışılabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda ALL hastalarında malnütrisyon %21,4 oranında görülmekte ve bu oran indüksiyon tedavisi süresinde değişiklik göstermemektedir. Beslenme durumu risk grubunu etkilememekte ve febril nötropeni sıklığını artırmamaktadır. Hastaların tanı anında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında antioksidan kapasitesinde artış izlenmekte ancak, indüksiyon tedavisi sürecinde tiyol-disülfid homeostazında belirgin bir değişiklik izlenmemektedir. Akut lösemilerde beslenme ve oksidan/antioksidan kapasite konusunda hasta sayısı ve izlem süresi artırılarak yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya katılan 28 yeni tanı ALL hastasının %42,8'i kız, %57,2'si erkekti.
2. Hastaların %82,7'sinde Pre B ALL, %17,3'ünde T-ALL tanısı konulmuştu. Tanı anında yaş ortalaması 105,8 aydı.
3. Başvuru anında ortalama hemoglobin değeri $9,29 \pm 3,22$ g/dL, ortalama trombosit değeri ise $93.344 \pm 102.995/\text{mm}^3$, ortalama lökosit $4566 \pm 73440/\text{mm}^3$ olarak saptandı.
4. Başvuru anındaki periferik yaymada hastaların %75'inde L1 tipi, kemik iliğinde %64,2'sinde L1 tipi silme blast olarak görüldü.
5. Başvuru anındaki serum biyokimyasal parametrelerden üre yüksekliği 4 hastada, ürik asit yüksekliği 19 hastada, kreatinin yüksekliği 5 hastada, hipokalsemi 17 hastada, hiperfosfatemi 3 hastada, hiperkalemi ise 1 hastada saptandı.
6. 4 hastada tümör lizis sendromu bulgularının var olduğu belirlenerek uygun tedavi başlandı.
7. Tanı anında kemik iliğinden gönderilen genetik analiz sonuçlarında t(12,21) translokasyonu 2 hastada, t(9,22) 1 hastada ve t(11,19) 1 hastada saptandı.
8. 8. gün yanıtı hastaların %60,7'sinde prednizon yanıtı iyi ($\text{ABS} < 1000$), %39,3'ünde prednizon yanıtı kötü ($\text{ABS} \geq 1000$) olarak değerlendirildi.
9. Tedavinin 33. gününde hastaların %60'ında kemik iliğinde blast oranı $< \%5$, %32'sinde %5-25, %8'inde ise $\geq \%25$ saptanırken, tedavinin 78.gününde %88,5'inde $< \%5$, %11,5'inde ise %5-25 idi.
10. Hastaların %42,8'u orta risk grubunda, %57,2'si yüksek risk grubunda olarak belirlendi.

11. Hastaların 33 ve 78. günlerde akım sitometri MKH sonuçları ile NGS bazlı MKH sonuçları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı.
12. Hastaların antropometrik ölçümleri ve günlük alınan ortalama kalorilerinin zamana bağlı üç ölçümü arasında boy uzamasında duraklama ve bel çevresinde artış dışında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmadı.
13. Tanı anında boya göre ağırlık ölçümü ile yapılan malnütrisyon sınıflamasında %78,5'unda tanı anında malnütrisyon olmadığı, %10,7'sinde hafif şiddette malnütrisyon, %10,7'sinde orta şiddette malnütrisyon olduğu belirlendi ve değişim olmadığı görüldü.
14. OEH değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı, 33.gün, 78.gün) arasında önce artış sonra azalış şeklinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi.
15. Lökosit değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalış tespit edildi.
16. Trombosit değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir önce artış sonra azalış tespit edildi.
17. Büyük tanımlanamayan hücreler (LUC %) değerlerinin zamana bağlı üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir önce azalış sonra artış tespit edildi.
18. 33. gün bakılan biyokimyasal parametrelerde AST, ALT, total ve direk bilirubin değerlerinin anlamlı derecede yükseldiği görüldü.
19. Serum kreatinin, ürik asit, ve LDH değerlerinin ise tanı anında anlamlı derece yüksek olup zamanla azaldığı tespit edildi.
20. Albümin değerlerinin 33. günde istatistiksel olarak azaldığı sonra arttığı izlendi, prealbumin ise değişim göstermedi.

21. Koagülasyon parametrelerinin zamana bağlı üç ölçümünde PT ve D-dimer değerlerinde azalma, aPTT ve fibrinojen değerlerinde ise önce azalıp sonra artma şeklinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.
22. Vitaminlerden yalnızca 25-OH vitamin D'nin tanı anı, 33.gün, 78.gün arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği saptandı.
23. Hasta ve kontrol grupları arasında tanı yaşları, boy, vücut ağırlığı ve VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
24. Hasta ve kontrol grupları arasında nativ tiyol ve total tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi; hasta grupta daha düşük bulundu. Hasta ve kontrol grup arasında disülfid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi; hasta grupta daha yüksek bulundu.
25. Hasta grupta disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol değerleri daha yüksek bulundu.
26. Hasta grupta nativ tiyol/total tiyol değerleri daha düşük bulundu.
27. Hasta ve kontrol grupları arasında İMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
28. Hasta grubunun total oksidan parametrelerinde artış, antioksidan parametrelerinde azalış ve böylece oksidan stres indeksinde artış şeklinde sonuçlandı.
29. Hasta grubun oksidan kapasitesinin azaldığı görüldü.
30. Hasta grubun nativ tiyol, total tiyol, disülfid, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol ve iskemi modifiye albümin değerlerinin üç ölçümü (tanı anı, 33.gün, 78.gün) arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.
31. Febril nötropeni geçirme öyküsü ile malnütrisyon arasında bir ilişki bulunmadı.
32. Yüksek risk grubunda tanı anında lökosit sayıları daha yüksek bulundu.

33. Orta risk grubunda 78.gün LUC değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu.
34. Orta risk grubundaki hastaların yüksek risk grubuna göre 78.gün folat değerleri anlamlı yüksek tespit edildi.
35. Risk grupları ve oksidatif stres parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde yüksek riskli hastalarda 33.gün total tiyol ve disülfid değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.
36. Malnütrisyon ve oksidan/antioksidan denge arasında anlamlı fark bulunmadı.
37. Risk gruplarına göre tanı, 33 ve 78. günlerde antropometrik ölçümler ve günlük kalori alımı karşılaştırılmasında anlamlı farklılık bulunmadı.
38. 33.gün akım-sitometri MKH pozitif hastaların 78.gün disülfid/nativ tiyol ve disülfid /total tiyol değerleri anlamlı derecede düşük bulundu.
39. 33.gün akım-sitometri MKH sonucu pozitif olanların 78.gün native tiyol/total tiyol değeri anlamlı derecede yüksek bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Tubergen DG BARAK. TheLeukemias. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 20th Ed. ElsevierInc.; 2011. p. 1732–1739.e3. . (n.d.). In.
2. Gutierrez A SLB. Chapter 50 – AcuteLymphoblasticLeukemia. In: NathanandOski’sHematologyandOncology of InfancyandChildhood. 8th Ed. ElsevierInc.; 2015. p. 1527–1554.e14. In.
3. Steliarova-Foucher E, CM, RLAG, MF, DA, BF, ... BS. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*, 18(6), 719–731.
4. Chan KW. Acute lymphoblastic leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2002 Feb;32(2):40–9.
5. Kebudi R. Pediatric Oncology in Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Mar;34(Supplement 1):S12–4.
6. Köse D, Sarper N, Zengin E, Aylan Gelen S. Induction Deaths and Treatment-Related Mortality in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with ALL-BFM Protocols. *Kocaeli Medical Journal*. 2021;10(1):30–7.
7. Burke MJ, Devidas M, Chen Z, Salzer WL, Raetz EA, Rabin KR, et al. Outcomes in adolescent and young adult patients (16 to 30 years) compared to younger patients treated for high-risk B-lymphoblastic leukemia: report from Children’s Oncology Group Study AALL0232. *Leukemia*. 2022 Mar 1;36(3):648–55.
8. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New England Journal of Medicine*. 2015 Oct 15;373(16):1541–52.
9. Treviño LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2009 Sep 16;41(9):1001–5.
10. McClain KL, Leach CT, Jenson HB, Joshi V V., Pollock BH, Parmley RT, et al. Association of Epstein–Barr Virus with Leiomyosarcomas in Young People with AIDS. *New England Journal of Medicine*. 1995 Jan 5;332(1):12–8.
11. JABLON S. CANCER IN JAPANESE EXPOSED AS CHILDREN TO ATOMIC BOMBS. *The Lancet*. 1971 May;297(7706):927–32.

12. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Richards SM, Eden OB, Chessells JM, et al. Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukaemia: a prospective study of 2000 patients. *Br J Haematol*. 1992 May 12;81(1):52–7.
13. Ören H. Akut lenfoblastik lösemi. In: Yurdakök M, editor. *Yurdakök Pediatri*. Güneş Tıp Kitabevi; 2017. p. 3364–70. In.
14. Gutierrez ASLB. Acute Lymphoblastic Leukemia, Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 14th ed.; 2015:1527–1554. In.
15. Carroll WLBT. Acute Lymphoblastic Leukemia, Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology.; :367–389. In.
16. Aksu Uzunhan T KZ. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisi. *Çocuk Derg*. 2012;12:6–15.
17. Pui CH, Relling M V., Downing JR. Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2004 Apr 8;350(15):1535–48.
18. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Aug;23(4):655–74.
19. Anak S. Lösemiler. In:50 *Pedatrik Hematoloji*. İstanbul Tıp Kitabevleri; 2011. p. 595–660.
20. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Krance RA, Kun LE, Behm FG, et al. Low Leukocyte Counts with Blast Cells in Cerebrospinal Fluid of Children with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1993 Jul 29;329(5):314–9.
21. Perez-Andreu V, Xu H, Yang JJ. The novel susceptibility variants for childhood acute lymphoblastic leukemia. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2013 Oct 2;105(19):1512–3.
22. Segal I, Rassekh SR, Bond MC, Senger C, Schreiber RA. Abnormal liver transaminases and conjugated hyperbilirubinemia at presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Sep 19;55(3):434–9.
23. Reddy SC, Menon BS. A prospective study of ocular manifestations in childhood acute leukaemia. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998 Dec 25;76(6):700–3.

24. Guyer DR, Schachat AP, Vitale S, Markowitz JA, Braine H, Burke PJ, et al. Leukemic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1989 Jun;96(6):860–4.
25. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1996 Jan;14(1):18–24.
26. Tekgunduz E DMAS. Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi A, Bölümü H, Üniversitesi Tıp Fakültesi T, Hastalıkları İ, Bilim Dalı H, Hastalıkları Anabilim Dalı İ. Prognostik Faktörler Işığında Akut Lenfoblastik Lösemi.; 2010.
27. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H, et al. Diagnostic Cerebrospinal Fluid Examination in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Significance of Low Leukocyte Counts With Blasts or Traumatic Lumbar Puncture. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Jan 15;21(2):184–8.
28. AKYAY A, OLCAY L. Early and Late Side Effects of Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Children. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2014 Mar 21;8(1):46–54.
29. Howard SC RRPCH. Acute complications. In: Pui C-H, editor. *Childhood Leukemias*. 3rd ed. Cambridge University Press; 2016. p. 660–700. .
30. Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, Jacquillat C, Weil M, Pochedly C, et al. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1991 Jan 20;19(4):269–75.
31. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TOB. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol*. 2005 Jun 7;129(6):734–45.
32. Smith OP, Hann IM. Clinical Features and Therapy of Lymphoblastic Leukemia. In: *Pediatric Hematology*. Wiley; 2006. p. 450–81.
33. Panosyan EH, Grigoryan RS, Avramis IA, Seibel NL, Gaynon PS, Siegel SE, et al. Deamination of glutamine is a prerequisite for optimal asparagine deamination by asparaginases in vivo (CCG-1961). *Anticancer Res*. 2004;24(2C):1121–5.
34. Akarsu S YEAAGS. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda L-Asparajinaz tedavisi ve komplikasyonları. *Türk Pediatr Arşivi*. 2004;39:162–70. 2004;

35. Boos J, Werber G, Ahlke E, Schulze-Westhoff P, Nowak-Göttl U, Würthwein G, et al. Monitoring of asparaginase activity and asparagine levels in children on different asparaginase preparations. *Eur J Cancer*. 1996 Aug;32(9):1544–50.
36. Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem*. 1996 Aug;42(8 Pt 2):1322–9.
37. Lancaster DL, Patel N, Lennard L, Lilleyman JS. 6-Thioguanine in children with acute lymphoblastic leukaemia: influence of food on parent drug pharmacokinetics and 6-thioguanine nucleotide concentrations. *Br J Clin Pharmacol*. 2001 Jun 24;51(6):531–9.
38. Stentoft J. The Toxicity of Cytarabine. *Drug Saf*. 1990;5(1):7–27.
39. Lauer SJ, Camitta BM, Leventhal BG, Mahoney D, Shuster JJ, Kiefer G, et al. Intensive Alternating Drug Pairs After Remission Induction for Treatment of Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998 May;20(3):229–33.
40. Nathan PC, Wasilewski-Masker K, Janzen LA. Long-term Outcomes in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Oct;23(5):1065–82.
41. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, Bunin NJ. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008 Sep;9(9):873–83.
42. Sies H. Oxidative eustress and oxidative distress: Introductory remarks. In: *Oxidative Stress*. Elsevier; 2020. p. 3–12.
43. Sies H. Biochemistry of Oxidative Stress. *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1986 Dec 22;25(12):1058–71.
44. Herrmann JM, Dick TP. Redox Biology on the rise. *bchm*. 2012 Sep 1;393(9):999–1004.
45. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993;49(3):481–93.
46. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma : Mechanisms of Disease Persistence and Progression. *Annu Rev Immunol*. 2004 Apr 1;22(1):789–815.
47. Yu BP. Approaches to anti-aging intervention: the promises and the uncertainties. *Mech Ageing Dev*. 1999 Nov;111(2–3):73–87.
48. Cabello-Verrugio C, Simon F, Trollet C, Santibañez JF. Oxidative Stress in Disease and Aging: Mechanisms and Therapies 2016. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1–2.

49. Lovell MA, Ehmann WD, Butler SM, Markesbery WR. Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995 Aug;45(8):1594–601.
50. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr*. 1993 May;57(5):715S-725S.
51. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest*. 1982 Nov;47(5):412–26.
52. WILLCOX JK, ASH SL, CATIGNANI GL. Antioxidants and Prevention of Chronic Disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2004 Jul;44(4):275–95.
53. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2015 Dec 27;87(6):11–8.
54. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2007 Jan;87(1):315–424.
55. Bast A, Haenen GRMM, Doelman CJA. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med*. 1991 Sep;91(3):S2–13.
56. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007 Jan;39(1):44–84.
57. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004 Apr;37(4):277–85.
58. Atmaca G. Antioxidant Effects of Sulfur-Containing Amino Acids. *Yonsei Med J*. 2004;45(5):776.
59. Cerutti P, Ghosh R, Oya Y, Amstad P. The role of the cellular antioxidant defense in oxidant carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 1994 Dec;102(suppl 10):123–9.
60. Goto H, Yanagimachi M, Kajiwarra R, Kuroki F, Yokota S. Lack of mitochondrial depolarization by oxidative stress is associated with resistance to buthionine sulfoximine in acute lymphoblastic leukemia cells. *Leuk Res*. 2007 Sep;31(9):1293–301.
61. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. 2006 Mar;160(1):1–40.

62. Masutani H. Oxidative stress response and signaling in hematological malignancies and HIV infection. *Int J Hematol.* 2000 Jan;71(1):25–32.
63. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000 Aug;72(2):653S-669S.
64. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014 Dec;47(18):326–32.
65. Nagy P. Kinetics and Mechanisms of Thiol–Disulfide Exchange Covering Direct Substitution and Thiol Oxidation-Mediated Pathways. *Antioxid Redox Signal.* 2013 May;18(13):1623–41.
66. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: Emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol.* 2006 Feb;71(5):551–64.
67. Karakurt Y, Mertoglu C, Gok G, Ucak T, Tasli N, Icel E, et al. Thiol–Disulfide Homeostasis and Serum Ischemia Modified Albumin Levels in Patients with Primary Open–Angle Glaucoma. *Curr Eye Res.* 2019 Aug 3;44(8):896–900.
68. Shevtsova A, Gordienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers.* 2021 Jul 19;2021:1–18.
69. Ellidag HY, Bulbuller N, Eren E, Abusogluş S, Akgol E, Cetiner M, et al. Ischemia-Modified Albumin: Could It Be a New Oxidative Stress Biomarker for Colorectal Carcinoma? *Gut Liver.* 2013 Nov 15;7(6):675–80.
70. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney L (Nieman), et al. Defining Pediatric Malnutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2013 Jul 25;37(4):460–81.
71. world health organization Malnutrition <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/malnutrition>: world health organization; haziran-2021 [cited 2023].
72. Özen, H., Malnütrisyon ve Beslenme. *Türkiye Klinikleri*, 2005(8):103-6.
73. Saner G, Durmaz Ö, Gökçe S. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi. Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul. *Pediyatri. Nobel Tıp Kitabevi* 4. Baskı s:233.
74. Organization. WHD of N for H and DCF. W.H.Department of Nutrition for Health and Development Complementary Feeding.
75. Hilal Özcebe, A.T.B.B., Bekir Keskinçilic, Nazan Yardım, Nermin and E.Ç. Çelikay, M.o. Health, Editor. 2013: Ministry of Health, Ankara.

76. Bouma S. Diagnosing pediatric malnutrition: paradigm shifts of etiology-related definitions and appraisal of the indicators. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017;32(1):52-67.
77. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney L, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013;37(4):460-81.
78. Ibrahim MK, Zambruni M, Melby CL, Melby PC. Impact of Childhood Malnutrition on Host Defense and Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Oct;30(4):919–71.
79. Grover Z, Ee LC. Protein Energy Malnutrition. *Pediatr Clin North Am*. 2009 Oct;56(5):1055–68.
80. Chowdhury MSI, Akhter N, Haque M, Aziz R, Nahar N. Serum total protein and albumin levels in different grades of protein energy malnutrition. *Journal of Bangladesh Society of Physiologist*. 2008;3:58-60.
81. Batool R, Butt MS, Sultan MT, Saeed F, Naz R. Protein–energy malnutrition: A risk factor for various ailments. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2015;55(2):242-53.
82. World Health Organization. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. *Bull World Health Organ*, 1986. 64:929 941.
83. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2008. 51(1).
84. Pekcan, G., Hastanın beslenme durumunun saptanması. *Diyet El Kitabı*. Hatipoglu Yayınevi. Ankara, 1999:61-106.
85. Yalçın SS, Büyümenin izlenmesi. *Katkı Pediatri Dergisi Sosyal Pediatri I* 2003. 25(1):43.
86. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. *Pediatri*. Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul. 4. Baskı 2010 s: 96-97.
87. Kale, G., T. Coşkun, and M.K. Yurdakök, *Pediatride Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2009:791-792.
88. Dündar N, Dündar B. Malnütrisyonlu çocuğun değerlendirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;13(4):39-42.
89. Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Grøntved A, Andersen LB, Ekelund U. A comparison between BMI, Waist Circumference, and Waist-to-Height Ratio for identifying cardio-metabolic risk in children and adolescents. 2016; 11(2):e0149351.

90. Dinler, G., Çocuk kanser hastalarında beslenme. 2009. 7:31-6.
91. Selimoğlu MA. Beslenme durumunun değerlendirilmesi,. Sağlıkta ve Hastalıkta Çocuk Beslenmesi. Vol. 2. 2014. 171-2.
92. Gómez F, Galvan RR, Frenk S, Muñoz JC, Chávez R, Vazquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. 1956. Bulletin of the World Health Organization. 2000;78(10):1275.
93. Tunçbilek E. Çocuk Sağlığı Temel Bilgiler. 1998, Ankara: SSYB Matbaası. 97-108.
94. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. SEER 9 area. Based on follow-up of patients into 2012, 2012.
95. Bauer J, Jürgens H, Frühwald MC. Important aspects of nutrition in children with cancer. Adv Nutr 2001; 2: 67-77.
96. Pietsch JB, Ford C. Children with cancer: measurements of nutritional status at diagnosis. Nutr Clin Pract 2000; 15: 185-188.
97. Kliegman M, Stanton BMD, Geme JSt, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed. Philadelphia: Saunders.2015.
98. Inaba H, Surprise HC, Pounds S. Effect of body mass index on the outcome of children with acute myeloid leukemia. Cancer. 2012;118(23):5989-5996.
99. Martín-Trejo JA, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. Leuk Lymphoma. 2017;58(4):898-908.
100. Erel O. Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulfide homeostasis. Clin Biochem.DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026 .
101. Türkiye ALL Protokolü 2023” (TURK-ALL 2023).
102. Linet MS, Devesa SS. Descriptive epidemiology of childhood leukaemia. Br J Cancer. 1991;63(3):424–9.
103. Williams LA, Richardson M, Marcotte EL, Poynter JN, Spector LG. Sex ratio among childhood cancers by single year of age. Pediatr. Blood Cancer 2019;66(6). .
104. Steele M, Narendran A. Mechanisms of defective erythropoiesis and anemia in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). Ann Hematol. 2012 Oct 29;91(10):1513–8.

105. Bakhshi S, Singh RB, Munot K, Pathania S. Complications of “Very High” Leukocytosis in Pediatric Acute Leukemia Patients Managed Without Rasburicase and Leukopheresis. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2014 Aug 28;81(8):817–20.
106. Cheung WL, Hon KL, Fung CM, Leung AK. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context*. 2020 Feb 25;9:1–14.
107. J Gao, W-J Liu. Prognostic value of the response to prednisone for children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018 Nov;22(22):7858-7866.
108. Radu LE, Colita A, Pasca S, Tomuleasa C, Popa C, Serban C, et al. Day 15 and Day 33 Minimal Residual Disease Assessment for Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Treated According to the BFM ALL IC 2009 Protocol: Single-Center Experience of 133 Cases. *Front Oncol*. 2020 Jun 30;10.
109. Plasschaert SLA, Kamps WA, Vellenga E, de Vries EGE, de Bont ESJM. Prognosis in childhood and adult acute lymphoblastic leukaemia: a question of maturation? *Cancer Treat Rev*. 2004 Feb;30(1):37–51.
110. Juárez-Avendaño G, Méndez-Ramírez N, Luna-Silva NC, Gómez-Almaguer D, Pelayo R, Balandrán JC. Molecular and cellular markers for measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021 Jun 21;78(3).
111. Samardžić-Predojević J, Đurđević-Banjac B, Malčić-Zanić D. Influence of Minimal Residual Disease at Day 15 of Induction Therapy on Survival of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Acta Med Acad*. 2024 Feb 23;52(3):153–60.
112. Möricke Anja, Zimmermann Martin, Beier Rita. Möricke et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111:4477-4489. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4478–4478.
113. Aytekin S, Aytekin G, Tokgöz H, Çalışkan mran. Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood: Single Center 10 Years Experience: Retrospective Analysis. *Ann Med Res*. 2020;(0):1.
114. Lee JW, Kim Y, Ahn A, Lee JM, Yoo JW, Kim S, et al. Clinical implication of minimal residual disease assessment by next-generation sequencing-based immunoglobulin clonality assay in pediatric B-acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol*. 2022 Sep 15;12.

115. Svaton M, Skotnicova A, Reznickova L, Rennerova A, Valova T, Kotrova M, et al. NGS better discriminates true MRD positivity for the risk stratification of childhood ALL treated on an MRD-based protocol. *Blood*. 2023 Feb 2;141(5):529–33.
116. Arpe MLH, Rørvig S, Kok K, Mølgaard C, Frandsen TL. The association between glucocorticoid therapy and BMI z-score changes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Supportive Care in Cancer*. 2015 Dec 17;23(12):3573–80.
117. Yazbeck N, Samia L, Saab R, Abboud MR, Solh H, Muwakkit S. Effect of Malnutrition at Diagnosis on Clinical Outcomes of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Mar;38(2):107–10.
118. Bauer J, Jürgens H, Frühwald MC. Important Aspects of Nutrition in Children with Cancer. *Advances in Nutrition*. 2011 Mar;2(2):67–77.
119. Mosby TT, Barr RD, Pencharz PB. Nutritional Assessment of Children With Cancer. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2009 Jul 2;26(4):186–97.
120. Collins L, Beaumont L, Cranston A, Savoie S, Nayiager T, Barr R. Anthropometry in Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood and Adolescence. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2017 Jun;6(2):294–8.
121. Tolunay O, Topal A. Effect of malnutrition on the length of stay in hospitalized children. *Türk Pediatri Ars*. 2020;
122. Gürlek Gökçebay D, Emir S, Bayhan T, Demir HA. Assessment of Nutritional Status in Children With Cancer and Effectiveness of Oral Nutritional Supplements. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;
123. Schindera C, Zürcher SJ, Jung R, Boehringer S, Balder JW, Rueegg CS, et al. Physical fitness and modifiable cardiovascular disease risk factors in survivors of childhood cancer: A report from the SURfit study. *Cancer*. 2021 May 15;127(10):1690–8.
124. Drewinko B, Bollinger P, Brailas C, Moyle S, Wyatt J, Simson E, et al. Flow cytochemical patterns of white blood cells in human haematopoietic malignancies. *Br J Haematol*. 1987 May 7;66(1):27–36.
125. Celkan T, Özdemir N, Bilgi Z, Oktay G, Apak H, Yıldız İ. Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde tedavinin ortalama eritrosit hacimleri üzerine etkisi. *Türk Pediatri Ars*. 2011 Jun 15;46(2):133–6.

126. Kornberg A, Polliack A. Serum lactic dehydrogenase (LDH) levels in acute leukemia: marked elevations in lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1980 Sep 1;56(3):351–5.
127. Li X, Sui Z, Jing F, Xu W, Li X, Guo Q, et al. Identifying risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Manag Res*. 2019 Jul;Volume 11:6265–74.
128. Sala A, Pencharz P, Barr RD. Children, cancer, and nutrition—A dynamic triangle in review. *Cancer*. 2004 Feb 15;100(4):677–87.
129. Maldonado-Alcazar A, Carlos J, Alberto C, Fajardo-Gutierrez A, Manuel J. Alterations of Nutritional Status in Childhood Acute Leukemia. In: *Clinical Epidemiology of Acute Lymphoblastic Leukemia - From the Molecules to the Clinic*. InTech; 2013.
130. Esfahani A, Ghoreishi Z, Abedi Miran M, Sanaat Z, Ostadrahimi A, Eivazi Ziaei J, et al. Nutritional assessment of patients with acute leukemia during induction chemotherapy: association with hospital outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2014 Aug 14;55(8):1743–50.
131. Han Y, Zhang F, Wang J, Zhu Y, Dai J, Bu Y, et al. Application of Glutamine-enriched nutrition therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nutr J*. 2015 Dec 11;15(1):65.
132. Randolph TR. Acute promyelocytic leukemia (AML-M3)—Part 1: Pathophysiology, clinical diagnosis, and differentiation therapy. *Clin Lab Sci*. 2000;13(2):98–105.
133. Ribeiro RC, Pui CH. The clinical and biological correlates of coagulopathy in children with acute leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1986 Aug;4(8):1212–8.
134. Welsh I. Failure of Massive Doses of Vitamin B12 in Acute Leukaemia. *BMJ*. 1952 Nov 22;2(4794):1133–1133.
135. Lee HJ, Muindi J, Wei T, Wilding G, Ford LA, Sait S, et al. Subnormal Vitamin D Levels Are Associated with Adverse Outcome In Newly-Diagnosed Similarly-Treated Adult Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients. *Blood*. 2010 Nov 19;116(21):1041–1041.
136. Simmons JH, Chow EJ, Koehler E, Esbenshade A, Smith L, Sanders J, et al. Significant 25-hydroxyvitamin D deficiency in child and adolescent survivors of acute lymphoblastic leukemia: Treatment with chemotherapy compared with allogeneic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jul 22;56(7):1114–9.
137. Chaudhuri J, Biswas T, Datta J, Sabui TK, Chatterjee S, Ray S, et al. Evaluation of malnutrition as a predictor of adverse outcomes in febrile neutropenia associated with paediatric haematological malignancies. *J Paediatr Child Health*. 2016 Jul 21;52(7):704–9.

138. Lupo PJ, Dietz DJ, Kamdar KY, Scheurer ME. Gene-Environment Interactions and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Exploring the Role of Maternal Folate Genes and Folic Acid Fortification. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Mar 2;31(2):160–8.
139. Battisti V, Maders LDK, Bagatini MD, Santos KF, Spanevello RM, Maldonado PA, et al. Measurement of oxidative stress and antioxidant status in acute lymphoblastic leukemia patients. *Clin Biochem*. 2008 May;41(7–8):511–8.
140. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*. 2012;5(1):9–19.
141. Erdal H, Ciftciler R, Tuncer SC, Özcan O. Evaluation of dynamic thiol-disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Investigative Medicine*. 2023 Jan 18;71(1):62–6.
142. Hanikoglu F, Hanikoglu A, Kucuksayan E, Alisik M, Gocener AA, Erel O, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis before and after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Free Radic Res*. 2016 Nov 1;50(sup1):S79–84.
143. Eryilmaz M, Kozanhan B, Solak I, Çetinkaya Ç, Neselioglu S, Erel Ö. Thiol-disulfide homeostasis in breast cancer patients. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(5):1062.
144. FIDAN E, MENTESE A, KAVGACI H, OREM A, FIDAN S, UZUN A, et al. Increased ischemia-modified albumin levels in patients with gastric cancer. *Neoplasma*. 2012;59(04):393–7.
145. Saha D, Mehndiratta M, Aaradhana, Shah D, Gupta P. Correction to: Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Premature Ageing in Severe Acute Malnutrition in Under-Five Children. *Indian J Pediatr*. 2022 Jun 26;89(6):635–635.

8. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Bu bölümde belirtilen tüm iletişim bilgilerinin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir.

Adı Soyadı	Merve Erkan
Akademik unvan/pozisyon	Asistan Doktor
Görev yeri	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
Telefon numarası	
E-posta adresi	

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

*Bu bölümde mezun olunan üniversite ve sonrasındaki eğitim bilgilerinizi yazınız.
Derece bölümü Uzmanlık, Doktora, Yüksek Lisans vb. şekilde belirtilmelidir.*

Yıl	Bölüm	Kurum	Derece
2017	Tıp Fakültesi	Acıbadem Üniversitesi	Lisans
2019-	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi	Uzmanlık

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığınız kurum/kuruluşları tarih sırasına göre yazınız.

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2019-	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL KARAR FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-3305 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. Dilek Gürlek GÖKÇEBAY’ın sorumlu araştırmacısı olduğu “Pediatrik Yaş Grubu Yeni Tanı Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarının Beslenme Durumu İle Oksidatif Stres İlişkisinin Değerlendirilmesi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

12/04/2023

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Pediatrik Yaş Grubu Yeni Tanı Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarının Beslenme Durumu ile Oksidatif Stres İlişkisinin Değerlendirilmesi		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul		
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA		
	TELEFON	0312 552 66 00		
	FAKS	0312 552 99 82		
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Dilek Gürlek GÖKÇEBAY		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Merve ERKAN'ın tezi)				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediyatrik Yaş Grubu Yeni Tanı Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarının Beslenme Durumu İle Oksidatif Stres İlişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-23-3305	Tarih: 12/04/2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediyatrik Yaş Grubu Yeni Tanı Akut Lenfoblastik Lösemi Hastalarının Beslenme Durumu ile Oksidatif Stres İlişkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Özdem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü.)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktörlükleri	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ARAŞTIRMA PROJESİNİN ADI: Pediatrik yaş grubu yeni tanı akut lenfoblastik lösemi hastalarının beslenme durumu ile oksidatif stres ilişkisinin değerlendirilmesi

SORUMLU ARAŞTIRICININ ADI: Doç. Dr. Dilek Gürlek Gökçebay

DİĞER ARAŞTIRICILARIN ADI: Dr.Merve Erkan

ARAŞTIRMANIN YAPILACAĞI MERKEZ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Şehir Hastanesi

Bir klinik araştırmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, sizden elde edilecek bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile hekiminizle konuyu değerlendiriniz.

Çalışmaya katılmaya karar vererseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için uygulanan tedavi planında her hangi bir değişiklik olmayacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir. Bu durumda sizin için en uygun tedavi uygulanacaktır.

Araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek, araştırma konusuyla ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

- **Çalışmanın konusu, amaçları nelerdir ve çalışmaya kaç kişi katılacaktır?**

Oksijen molekülleri hücresel solunum ve normal metabolizma olayları esnasında serbest radikaller oluşturur. Serbest radikaller belirli tipteki kimyasal tepkimeler sırasında karşıdaki molekülden elektron alan oksidan ara ürünlerdir. Antioksidanlar ise serbest radikallerin olumsuz etkilerini gideren moleküllerdir. Ancak kemoterapi almak gibi bazı durumlarda mevcut savunma sistemi serbest radikallerin etkisini tamamen önleyemez ve “oksidatif stres” olarak adlandırılan bir durum ortaya çıkar.

Bu süreçler yeterli beslenme desteği ile tamamen normale döndürülemez ise ilerleyici bir işlevsel bozulma oluşur. Kilo kaybı, büyüme geriliği, iştahsızlık, kas kaybı, yorgunluk ve kansızlık gibi sorunlar oldukça sık görülür. Azalan bağışıklık sonucu ise enfeksiyon riskinde artış görülür.

Çalışmamızın amacı da 0-18 yaş grubunda yeni tanı almış akut lenfoblastik lösemi hastalarının beslenme durumunun ve oksidan kapasitesinin hastalığın ilerleyişi ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya toplam 27 gönüllünün alınması planlanmıştır.

- **Çalışmanın yöntemi nedir ve çalışma nasıl gerçekleştirilecektir?**

Çalışma gözlemsel bir çalışmadır. Size ait bilgiler hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ve sizinle görüşülerek toplanacaktır. Hastalık takibinizde rutin testler kapsamında sizden alınacak kan örneklerine ek olarak kan istenmeyecektir. Rutin testlere ek olarak vücut ölçümlerinizi ve beslenme durumunuz izlenecektir.

- **Çalışmaya katılan gönüllülerin sorumlulukları ve yapması gerekenler nelerdir?**

Gönüllülerin herhangi bir sorumluluğu yoktur.

- **Çalışmada yer almanın yararları nelerdir?**

Çalışma sonucunda elde edilecek veriler ve bulgular tıp literatürüne katkı sağlayacaktır.

- **Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir?**

Çalışma gözlemsel çalışma olduğu için herhangi bir risk teşkil etmeyecektir .

- **Kişisel bilgiler nasıl kullanılacak ve korunacaktır?**

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır.

- **Çalışmaya katılmanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacak)**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışma amacıyla yapılan normal muayeneler sırasında istenilen tetkikleriniz dışındaki tüm laboratuvar testleri çalışma destekleyicisi tarafından karşılanacak; size veya bağlı bulunduğunuz özel sigorta veya resmi sosyal güvenlik kurumuna, resmi kuruma ödetilmeyecektir.

- **Soru, problemler ve yardım için başvurulacak kişiler ve iletişim bilgileri (telefon, e-posta adresi):**

Dr.Merve ERKAN

Araştırma ile ilgili bütün bilgiler tam ve gönüllünün anlayacağı şekilde ve dilde yetkili araştırmacı tarafından verilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

SBÜ Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniğinde DrMerve ERKAN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana anlayacağım şekilde anlatıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Yukarıdaki bilgileri doktorumla ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum ve bu onay belgesini hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

<i>Gönüllü Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Veli / Vasinin Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Tanık¹ Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

<i>Araştırmacı² Adı Soyadı:</i>		<i>Tarih ve İmza:</i>
<i>Adres ve Telefon:</i>		

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLUP AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

EK 3. HASTA TAKİP FORMU

“Pediatrik yaş grubu yeni tanı akut lenfoblastik lösemi hastalarının beslenme durumu ile oksidatif stres ilişkisinin değerlendirilmesi” isimli tez için hasta takip formu			
Hasta adı Protokol no			
	0.gün	33.gün	78.gün
Boy			
Kilo			
BMI			
Günlük ortalama kalori alımı			
Boya göre ağırlık ile malnutrisyon derecesi			
Üst kol çevresi			
Triceps kıvrım kalınlığı			
Bel çevresi			
Tam kan sayımı Hemoglobin: Hematokrit: Mean Corpuscular Volum: Beyaz Küre: Nötrofil: Trombosit:			
Biyokimya			
CRP			
Koagülasyon			
B12 vitamini			
Folat			
D vitamini			
Prealbumin			
Serum dinamik Tiyo disülfid			
Febril nötropeni atağı			
Tedavi yanıtı			
Geçirilen komplikasyonlar (sepsis,mukozit, ARDS, akut kalp yetmezliği, Obezite, metabolik sendrom, renal yetmezlik, hipotiroidizm, büyüme ve pubertal sorunlar, kronik ağrı)			